



HAL
open science

Troubles anxieux et accompagnement à l'officine : intérêts de la phytothérapie et de la micronutrition

Maxime Sermoz

► **To cite this version:**

Maxime Sermoz. Troubles anxieux et accompagnement à l'officine : intérêts de la phytothérapie et de la micronutrition. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01145059

HAL Id: dumas-01145059

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01145059>

Submitted on 23 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Troubles anxieux et accompagnement à l'officine :
intérêts de la phytothérapie et de la micronutrition**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

SERMOZ Maxime
Né le 28 février 1988 à Chambéry, Savoie (73)

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 30 Janvier 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : **M. le professeur Christophe RIBUOT**, Docteur en Pharmacie,
Doyen de la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Directeur de thèse : **M. le docteur Serge KRIVOBOK**, docteur en Pharmacie,
Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Membres du jury : **Mme. Isabelle HININGER-FAVIER**,
Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Grenoble

Mme. Annie OLLINET-DUNAND, docteur en pharmacie
Pharmacien titulaire à Chamoux-sur-Gelon (73)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
DCE	BEL	Coralie	D4	-
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
DCE	BERTHOIN	Lionel	D1	-
DCE	BOSSON	Anthony	D4	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
DCE	CAVAREC	Fanny	D5	-
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	IAB

DOMAINE DE LA MERCI
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	CHRISTEN	Aude	D3	-
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	CRESPO	Xenia	D1	-
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
ATER	FALLECKER	Catherine	D5	HP2-Inserm U1042
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
AHU	FILIOL (VAN NOOLEN)	Laetitia	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
ATER	GRAS	Emmanuelle	D5	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV

DOMAINE DE LA MERCI
 38706 LA TRONCHE CEDEX – France
 TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
 FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

DCE	LECERF-SCHIMDT	Florine	D3	-
ATER	LEHMANN	Sylvia	D1	-
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
DCE	MELAINE	Feriel	D1	-
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
DCE	MORAND	Jessica	D5	-
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
DCE	OUIDIR	Marion	D3	-
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
DCE	THOMAS	Amandine	D5	-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maîtres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maîtres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Dédicaces

A Mamé, car je sais que de là haut tu as corrigé mes fautes d'orthographe ; trouve en ce mémoire l'expression de tout mon amour et de ma reconnaissance pour nos balades en 2cv et pour tout ce que tu m'as transmis...

A Mamy, partie un petit peu trop tôt pour pouvoir me lire (et pour me faire une tarte à la crème lors de la rédaction de ce mémoire !). Trouve en ce travail tout mon amour et ma plus profonde reconnaissance...

Remerciements :

Mr le Professeur Christophe RIBUOT,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver en ce mémoire ma plus profonde reconnaissance. Vous inculquez vos disciplines aux étudiants de la meilleure manière qu'il soit. Votre talent de chanteur n'a d'égal que votre humour dont je ne me lasserai jamais. Votre proximité avec les étudiants nous a permis de mener à bien nos projets au sein du conseil d'UFR. Mes cours de première année sont déjà loin, mais je n'oublierais jamais que «le pancréas, c'est comme vous et moi... ».

Mr le Docteur Serge KRIVOBOK,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail, je vous en suis infiniment reconnaissant. Votre investissement et votre disponibilité m'ont permis de rédiger ce mémoire dans les meilleures conditions possible. Je vous remercie pour vos cours de botanique et de mycologie, toujours enseignés avec passion durant toutes ces années.

Mme le Docteur Isabelle HININGER-FAVIER,

Je vous remercie infiniment de juger ce travail ainsi que pour la qualité de vos enseignements et travaux dirigés, toujours plus ludiques les uns que les autres. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance.

Mme le Docteur Annie OLLINET-DUNAND,

La passion de l'officine ne me serait sans doute pas venue si je n'étais pas passé par Chamoux. Je te remercie infiniment de ta confiance, de ta disponibilité ainsi que de m'avoir permis de découvrir de ci près le milieu officinal. Trouve en ce mémoire ma plus profonde reconnaissance.

Mes parents,

Vous m'avez inévitablement transmis la passion du milieu médical et il manquait un pharmacien pour faire le trio...Je n'ai pas les mots pour vous dire merci pour votre accompagnement et pour m'avoir permis de réaliser de si belles études.

Vous êtes pour moi un exemple de courage et de détermination. Cette thèse vous est également dédiée.

Mon grand-père,

Tu n'es pas là ce soir mon cher ami, mais toutes mes pensées sont pour toi. À nos randonnées en montagne, nos séances de bricolage dans ta cave, nos fous rires dans le dos de Mamy et bien d'autres encore. Pour toutes les valeurs humaines que tu représentes pour moi, courage, force et détermination, ce travail t'est également tout particulièrement dédié.

Ma tante,

Toi aussi tu étais de mise dans nos fameuses expéditions montagnardes, le refuge de la Valette, le gouter aux Prioux, aux Fontanettes et bien d'autres encore. Tous ces bons moments sont à jamais gravés. Merci Taty.

Mon parrain Alexandre et Tatazize,

À nos fameux repas toujours aussi gourmands les uns que les autres. Pour tout l'amour que vous avez toujours porté à Cigalou, je vous remercie infiniment.

Audrey,

Ton accompagnement au quotidien et tes conseils toujours plus avisés les uns que les autres me sont précieux. Je te remercie de me supporter tous les jours, ce n'est pas chose facile. Merci aussi pour ton aide à la mise en page de cette thèse, la survie de mon ordinateur était en jeu ! Je te promets d'ordonner le capharnaüm organisé qu'est le mien. À nos projets à venir (tmtS jean ma gueule), à ceux déjà passés et à cakys tranquille le chat t'as vu ! Et les étoiles PQT...

La famille Constantin,

Maryvonne, Philippe, Beubeu et tous les autres...Les moments de détente avec vous me sont très chers, tout autant que les repas au niveau sonore tout juste perceptible !

Mes amis de la fac,

Gunther, ta rapidité et ton appartement-sono me manquent déjà ! Jeffrey, remets-nous une paire de lunettes (Désolé...). À nos soirées passées et à venir !

Lulu (et Bruno), pour ta lenteur et pour avoir supporté mon humour détestable depuis déjà 8 ans.

Laurent : ta grandeur (d'esprit) et ton sens de la répartie me manqueraient si nous n'étions pas revenus sur Chambéry... Ton amitié m'est très précieuse. À nos Maredsous passées et à venir !

Et tous les autres : Juliette (et Cédric), Arthur, Aurélien, Ben, Laury, le grand...

Vous avez fait de ces années les plus belles années de ma vie ! Nous n'aurions pas pu profiter plus...

Une pensée particulière à mon bureau de corpo, la pyro pour ces moments à jamais gravés en moi, notre niveau de connerie ne sera sûrement jamais égalable...

Mes amis rallyman,

Grâce à vous tous, je suis aujourd'hui complètement fou derrière un volant (et peut-être pas que..) :

Gérard et Christiane, vous y êtes pour quelque chose, mais c'est du plus profond de mon cœur qu'aujourd'hui je vous remercie pour tous les moments passés et à venir ;

Fafou (aille, non pas la tête !), ton amitié m'est précieuse, tout autant que ta patience et ton empathie envers les autres automobilistes ! Pense à attacher ta ceinture...

Anthony, pour m'avoir appris le métier de copilote ! Promis, le Mont Blanc en 208 T16 c'est pour bientôt !

Fabrice D., Pascalou, les Mauriennais, continuez d'être toujours aussi barjos ! Les temps scratch ne sont plus très loin...

L'équipe de la pharmacie Ollinet-Dunand,

Christelle, Amandine, Sophie, Karine, Bernadette, Nathalie, je vous suis éternellement reconnaissant de m'avoir autant appris de l'exercice de la pharmacie d'officine.

Cécile Tribouillard,

Mes premières armes se sont faites à la pharmacie des Marches, je te remercie pour m'avoir fait découvrir ce monde si fascinant qu'est l'officine.

Mesdames Messieurs les membres du bureau et conseil d'UFR,

Toutes ces années passées à vos côtés m'ont beaucoup appris, je vous en suis très reconnaissant.

Lantou,

Pour m'avoir sauvé la mise pour le dépôt de mon dossier de thèse et pour tous les mails des conseils d'UFR (ça y'est tu peux me désinscrire de la mailing liste).

Momo,

Pour ta présence toujours plus longue aux soirées de gala, promis tu les auras les photos !

Table des matières

DEDICACES.....	5
REMERCIEMENTS :	6
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
LES TROUBLES ANXIEUX ET LEURS MECANISMES NEUROLOGIQUES	18
A. DEFINITION DES TROUBLES ANXIEUX.....	18
1. LE TROUBLE ANXIEUX GENERALISE (TAG)	19
a. Définition.....	19
b. Clinique.....	20
c. Prise en charge du TAG	21
2. L'ÉTAT DE STRESS AIGU (ESA) ET L'ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (ESPT)	25
a. Définitions.....	25
b. Clinique.....	27
c. Prise en charge de l'ESPT	29
3. LE TROUBLE DE PANIQUE / ATTAQUE DE PANIQUE	31
a. L'attaque de panique.....	31
b. Le trouble de panique et anxiété anticipatoire	33
c. Prise en charge de l'attaque de panique / trouble de panique	36
B. LES MECANISMES NEUROLOGIQUES MIS EN JEU DANS LES TROUBLES ANXIEUX.....	41
1. RESEAU CEREBRAL DE LA PEUR : LE ROLE CENTRAL DE L'AMYGDALÉ	42
2. NEUROCHIMIE DE L'ANXIÉTÉ ET MODE D'ACTION DES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES.....	44
a. La sérotonine	44
b. Le glutamate	52
c. Le GABA.....	52
d. La noradrénaline	55
PHYTOTHERAPIE, NUTRITION ET COMPLEMENTES ALIMENTAIRES DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'ANXIÉTÉ	57
A. LA PHYTOTHERAPIE	57
3. GENERALITES ET ASPECT HISTORIQUE DES PLANTES MEDICINALES	57
4. LES PLANTES UTILISEES DANS LES TROUBLES ANXIEUX	60
a. Le Kava.....	60
b. La Passiflore.....	63
c. La Valériane.....	65

d.	L'aubépine	67
e.	L'Eschscholtzia.....	69
5.	CONSEIL OFFICINAL ET UTILISATIONS DE CES PLANTES.....	71
a.	Formes simples.....	71
b.	Formes associées.....	72
	B. ALIMENTATION ET COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	72
1.	ALIMENTATION ET MACRONUTRIMENTS	73
a.	Les glucides	73
b.	Les lipides	75
c.	Les protéines et acides aminés	78
2.	COMPLEMENTS ALIMENTAIRES ET SUPPLEMENTATION	80
a.	Le magnésium	80
b.	La vitamine B1	82
c.	La vitamine B6.....	83
d.	La vitamine B9	84
e.	La vitamine B12.....	85
f.	Le Tryptophane.....	85
g.	Le sélénium	86
h.	D'autres éléments intéressants.....	87
3.	LES COMPLEMENTS ALIMENTAIRES SUR LE MARCHÉ	87
	<u>SYNTHESE DES DONNEES ET PRATIQUES OFFICINALES</u>	<u>90</u>
	A. SYNTHESE DES PATHOLOGIES	91
	B. SYNTHESE DES PLANTES UTILISEES DANS LES TROUBLES ANXIEUX	96
	C. SYNTHESE DES ELEMENTS UTILISEES DANS LES TROUBLES ANXIEUX.....	97
	D. PRESCRIPTION DES ANXIOLYTIQUES ET REGLE DE SEVRAGE DES BENZODIAZEPINES.....	98
1.	PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DES ANXIOLYTIQUES :	98
2.	SEVRAGE DES BENZODIAZEPINES	99
	E. APPROCHES NECESSAIRES A L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT ANXIEUX	101
1.	LES SIGNES D'ALERTE D'UN PATIENT CARACTERISTIQUES DE LA CRISE SUICIDAIRE	101
2.	LA REGULATION EMOTIONNELLE	103
3.	L'ENTRETIEN MOTIVATIONNEL : ENGAGER LE PATIENT A ALLER VERS LE CHANGEMENT	105
4.	QUELQUES ELEMENTS POUR L'ELABORATION D'UN PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP).....	108
	<u>CONCLUSION.....</u>	<u>110</u>
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>112</u>
	<u>ANNEXES.....</u>	<u>119</u>

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence des différents troubles anxieux	18
Tableau 2 : Les classes médicamenteuses indiquées dans le TAG	23
Tableau 3 : Manifestations psychologiques lors de la tempête Xynthia	29
Tableau 4 : Les classes médicamenteuses indiquées dans l'ESPT	30
Tableau 5 : Critères diagnostic de l'attaque de panique	32
Tableau 6 : Les différentes sphères anatomiques touchées durant une attaque de panique	33
Tableau 7 : Les classes médicamenteuses indiquées dans le trouble de panique	40
Tableau 8 : Localisations des récepteurs sérotoninergiques	46
Tableau 9 : Les ISRS indiqués dans les troubles anxieux	48
Tableau 10 : La clomipramine dans les troubles anxieux	51
Tableau 11 : Les benzodiazépines	55
Tableau 12 : Les ISRNA indiqués dans les troubles anxieux	57
Tableau 13 : Description et caractéristiques du Kava	60
Tableau 14 : Description et caractéristiques de la Passiflore	63
Tableau 15 : Description et caractéristiques de la Valériane	65
Tableau 16 : Description et caractéristiques de l'Aubépine	68
Tableau 17 : Description et caractéristiques de l'Eschscholtzia	69
Tableau 18 : Index glycémique des aliments	75
Tableau 19 : ANC des acides gras essentiels et non essentiels	79
Tableau 20 : Le TAG	93

Tableau 21 : L'ESA et l'ESPT	94
Tableau 22 : Le trouble de panique / l'attaque de panique	95
Tableau 23 : Les plantes de l'anxiété	98
Tableau 24 : Les éléments de l'anxiété	99

Liste des figures

Figure 1 : Recommandations dans le TAG	21
Figure 2 : L'échelle HAD	25
Figure 3 : Évolution des traitements par psychotropes en Haute-Garonne comparée à trois départements limitrophes, lors de la catastrophe AZF	27
Figure 4 : Processus en chaine de l'attaque de panique	33
Figure 5 : recommandations dans le trouble de panique	39
Figure 6 : Le cerveau et ses grandes structures	42
Figure 7 : Voie de métabolisation de la sérotonine	44
Figure 8 : Synthèse de la mélatonine en absence de stimulation lumineuse	45
Figure 9 : Catabolisme de la sérotonine	45
Figure 10 : Structure chimique de l'imipramine	50
Figure 11 : Le récepteur GABA	54
Figure 12 : La Passiflore	63
Figure 13 : La Passiflore	63
Figure 14 : La Valériane	65
Figure 15 : La Valériane	65
Figure 16 : l'Aubépine	67

Figure 17 : L'Eschscholtzia	69
Figure 18 : Les différents types d'acides gras en représentation chimique	77
Figure 19 : Les voies métaboliques des oméga-3 et -6	78
Figure 20 : La vitamine B1	83
Figure 21 : La vitamine B6	84
Figure 22 : La vitamine B9	85
Figure 23 : La vitamine B12	86
Figure 24 : Le tryptophane	86
Figure 25 : Prescription des benzodiazépines	100
Figure 26 : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés	102
Figure 27 : La régulation émotionnelle	106

Liste des abréviations

ACT	<i>Acceptance and Commitment Therapy</i>
AET	Apport Énergétique Total
AGMI	Acide Gras Mono-Insaturé
AGS	Acide Gras Saturé
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATP	Adénosine Triphosphate
CÀC	Cuillère À Café
DHA	acide docosahexaénoïque
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMDR	<i>Eye Movement Desensitization and Reprocessing</i>
EPA	L'acide Eicosapentaénoïque
EPS	Extrait de Plante Standardisée
ESA	État de Stress Aigu
ESPT	État de Stress Post-traumatique
ETP	Éducation Thérapeutique Patient
GABA	L'acide Gamma-Aminobutyrique
HAD	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé

HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
ISRNA	Inhibiteur Sélectif de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NMDA	Acide N-Méthyl-D-Aspartique
PAG	Substance Grise périaqueducule
SIPF	Suspension Intégrale de Plante Fraîche
TAG	Trouble Anxieux Généralisé
TCC	Thérapie Cognitivo-comportementale
THF	Tétrahydrofolate
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif

Introduction

Avec une forte prévalence sur toute une vie, les troubles anxieux regroupent six pathologies bien distinctes tant par leurs symptomatologies que par leurs conditions d'apparition. Le pharmacien d'officine de par sa formation possède une excellente maîtrise des outils pharmacologiques disponibles sur le marché, mais se doit également de maîtriser les médecines alternatives telles que la phytothérapie ou encore les compléments alimentaires afin de pallier à des situations de carence nutritionnelle ou pour supplémenter l'organisme en situation pathologique.

L'accompagnement est un aspect que l'ensemble de la profession se doit d'exploiter afin de remettre le pharmacien d'officine à sa place d'acteur de santé publique et de premier interlocuteur du patient.

Dans la perspective de parfaire sa formation et d'optimiser une éventuelle future prise en charge des patients souffrant de troubles anxieux, le professionnel de santé se doit d'acquérir certaines notions propres aux pathologies psychiatriques.

Afin d'établir une approche globale de ces pathologies au sein du milieu pharmaceutique, nous établirons dans un premier temps le tableau clinique de trois pathologies caractéristiques du trouble anxieux : le Trouble Anxieux Généralisé (TAG), l'État de Stress Post-Traumatique (ESPT) et le Trouble de panique. Nous nous intéresserons ensuite aux solutions de phytothérapie disponibles en officine et dispensées sous le contrôle du pharmacien. L'aspect nutritionnel est un élément à prendre en compte, car de la qualité des aliments ingérés en dépend le bien-être mental ; puis nous étudierons les nutriments importants qui se trouvent au cœur du bon fonctionnement cérébral. Afin d'acquérir une bonne technique d'approche de ces patients et de parfaire leur accompagnement, nous aborderons au sein de la troisième partie le principe de régulation émotionnelle, qui est au cœur des dysfonctionnements cérébraux observé dans les troubles anxieux. La notion d'entretien motivationnel, qui est le pilier de tout discours d'accompagnement pour engager le patient vers le changement, sera ensuite traitée pour terminer avec une ouverture sur les entretiens pharmaceutiques.

Les troubles anxieux et leurs mécanismes neurologiques

A. Définition des troubles anxieux

La notion d'anxiété regroupe plusieurs pathologies qu'il convient de définir avec exactitude ; celle-ci regroupe en effet un ensemble de six entités cliniques bien distinctes :

- Le Trouble Anxieux généralisé (TAG)
- Le trouble panique avec ou sans agoraphobie
- Le trouble anxieux social (ou phobie sociale),
- La phobie simple ou spécifique,
- Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)
- L'État de Stress Post-traumatique (ESPT)

Au sein de la population générale âgée de 18 à 65 ans, l'ensemble de ces troubles anxieux à une prévalence d'environ 15% sur 12 mois, et d'environ 21% sur une vie tout entière.

Selon le type de trouble anxieux, les prévalences sont les suivantes (1) :

Type de trouble	Prévalence sur 12 mois (%)	Prévalence sur une vie (%)
Trouble Anxieux Généralisé (TAG)	2,1	6
Trouble panique avec ou sans agoraphobie	1,2	3
Trouble anxieux social	1,7	4,7
Phobie simple ou spécifique	4,7	11,6
Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)	0,7	?
État de Stress Post-traumatique	2,2	3,9

Tableau 1 : Prévalence des différents troubles anxieux.

Avec la mise en place de critères diagnostiques valides en matière de psychiatrie et les complications qui découlaient de ces états d'anxiété pathologiques, il s'est avéré nécessaire de prendre en charge les phénomènes anxieux dès les premiers symptômes.

Il y'a une trentaine d'années, à partir de la publication du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 3^{ème} édition (DSM-III), qu'ont suivies les premières études épidémiologiques. Celles-ci ont permis de « populariser » les troubles anxieux et de

sensibiliser les médecins généralistes et spécialistes à être plus vigilants face à des patients toujours plus nombreux à présenter ces troubles.

Du point de vue des pratiques officinales, l'anxiété est un phénomène très régulièrement constaté et décrit par les patients. Le pharmacien d'officine, de par sa formation, connaît les troubles anxieux, mais face à la diversité de ceux-ci se doit d'orienter rapidement vers le praticien généraliste, le spécialiste ou bien encore vers un service d'urgence selon l'intensité de l'anxiété et les comorbidités associées.

L'objectif de ce travail est donc de faire le point sur ces états, fréquemment rencontrés dans le milieu officinal, afin que le pharmacien puisse appréhender ce mémoire comme une actualisation des connaissances et des pratiques. Le panel de médecines allopathiques et alternatives évoluant presque de manière quotidienne, il convenait donc de faire le point sur les différentes approches que le pharmacien d'officine peut mettre en place au travers de ses conseils et de son accueil à l'officine.

Au sein de ce travail seront traités les troubles anxieux de type TAG, attaque et trouble de panique et l'ESPT.

1. Le Trouble Anxieux Généralisé (TAG)

a. Définition

Historiquement, Freud l'avait introduit sous la forme de concept de « névrose d'angoisse » en y incluant une « anxiété libre flottante », décrivant ainsi très bien toute l'ampleur que l'anxiété pouvait prendre (2).

La définition et les critères diagnostics du TAG ont subi de nombreux remaniements selon les éditions du DSM ; la troisième version introduisant la notion de chronicité, ne se centrant ainsi plus uniquement sur le concept d'anxiété flottante. La banalisation par tous (professionnels de santé et patients) des troubles anxieux en rendait le diagnostic difficile, et entraînait de ce fait un sous-diagnostic de ces états pathologiques.

Le trouble anxieux généralisé se définit comme une peur ou des inquiétudes injustifiées ou excessives concernant deux ou plusieurs sphères de la vie (travail, performance scolaire, vie sentimentale...), pendant au moins 6 mois (3). Autrement dit, il s'agit de soucis excessifs ou d'une anxiété que le sujet ne contrôle pas (ou plus), et dont la durée et la fréquence sont, elles aussi, hors de proportion avec la nature de l'événement redouté.

Cette anxiété peut-être en lien avec de multiples activités du quotidien : problèmes financiers, retard à un rendez-vous, travaux domestiques, la santé des membres de la famille...

Prévalence élevée, mais aussi retentissement social très important pour le patient (alcoolisme, abus d'anxiolytique, états dépressifs...), difficultés professionnelles et couts économiques élevés révèlent les multiples impacts que peuvent avoir ces états, jugés comme « communs » autrefois.

b. Clinique

De la constante évolution des critères diagnostiques du TAG en découle une très grande difficulté d'identification associée à un regain d'intérêt de la part de la recherche. Bien qu'actuellement en remaniement au sein du DSM-5, nous appuierons ce travail sur les critères définis au sein du DSM-IV. Celui-ci définit le TAG comme une association du phénomène anxieux, avec au moins trois des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) (3) :

- Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
- Fatigabilité
- Difficultés de concentration
- Irritabilité
- Tension musculaire
- Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).

Pour information, le DSM-5 reprend ces critères en en modifiant entre autres quelques traits (4) :

- la durée pour le diagnostic est réduite à 3 mois
- un seul symptôme nécessaire au lieu de trois parmi les six listés ci-dessus.

c. Prise en charge du TAG

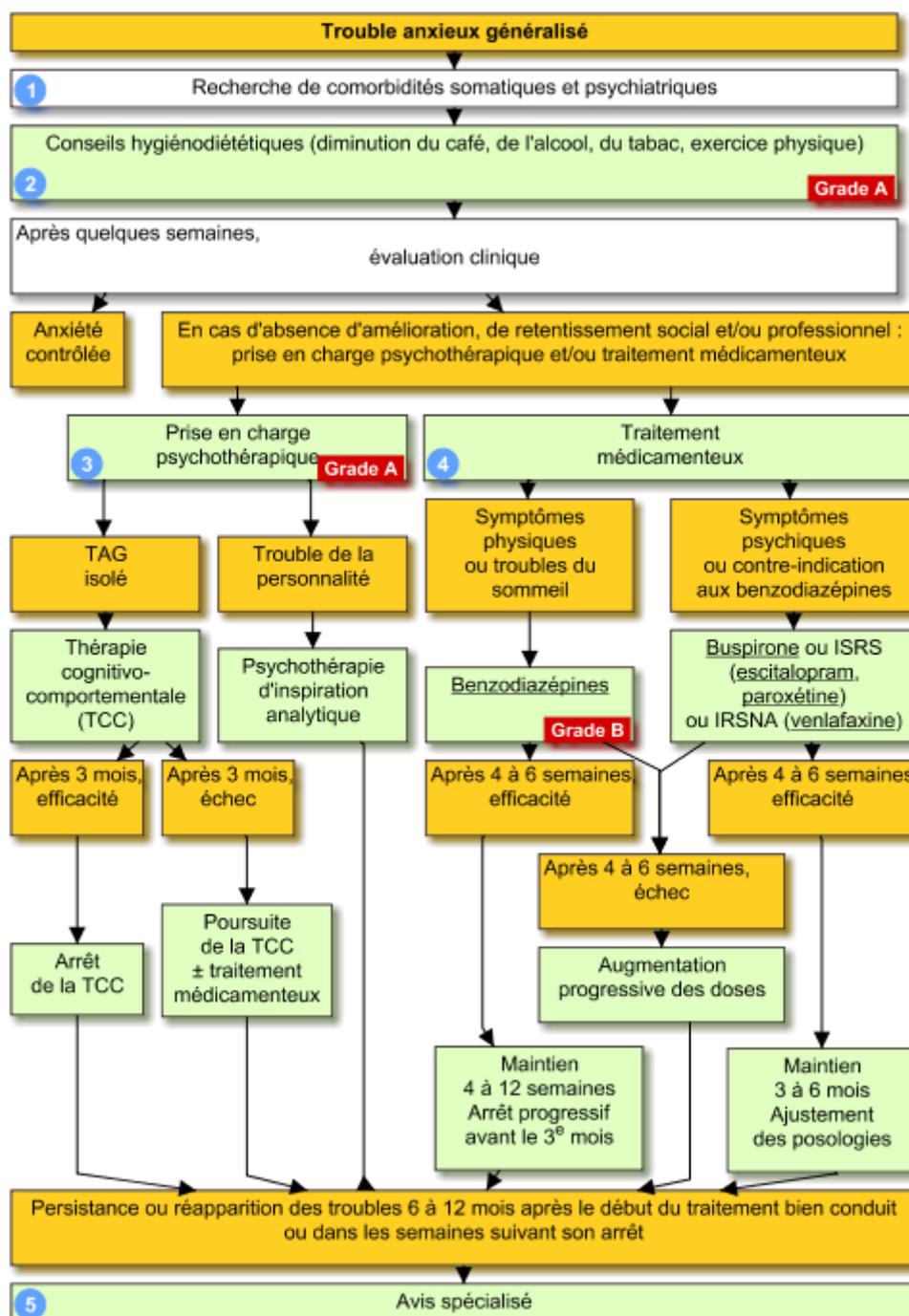


Figure 1 : recommandations dans le TAG (6).

La prise en charge du TAG repose sur plusieurs constats :

- celle-ci doit s'adapter en fonction de la phase actuelle du TAG c'est-à-dire si le patient est en rémission ou en phase aiguë ;
- l'association d'une psychothérapie et d'un traitement pharmacologique n'a pas prouvé d'efficacité, mais peut être une alternative en cas d'échec de l'une des méthodes seules ;

- le patient doit acquérir des méthodes de relaxation par soi-même, avec l'utilisation de la thérapie cognitivo-comportementale notamment (TCC).

Traitement de fond du TAG (7)

Le traitement de fond constituera la « base » du traitement que suivra le patient. Les différentes méthodes thérapeutiques sont les suivantes (voir annexe 1) :

- **La psychothérapie** : la TCC sera privilégiée par rapport au traitement médicamenteux et nécessite environ 12 à 25 séances de 45 minutes. Dans les cas de troubles de la personnalité associée, une psychothérapie d'inspiration analytique sera préférée¹.
- **Le traitement pharmacologique** (Tableau 2) : trois molécules détiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du TAG en traitement de fond,
 - la Paroxétine (ISRS),
 - l'Escitalopram (ISRS),
 - la Venlafaxine (IRSNA).

Ceux-ci constituent les traitements de première intention. Si aucune amélioration n'est observée au bout de 6 semaines, une augmentation des doses est nécessaire ; un changement de traitement au bout de 12 semaines en cas de non-réponse sera envisagé. La Clomipramine, en utilisation hors AMM, pourra être proposée en cas d'échec aux autres classes médicamenteuses.

Comme dans les autres pathologies, le délai d'action des antidépresseurs est de 1 à 3 semaines, et la réponse complète est obtenue après plusieurs semaines de traitement.

¹ La psychothérapie analytique se veut d'apporter une aide focalisée sur certains conflits et est basée sur l'interprétation verbale proposée par le patient, le but étant d'explicitier les conduites en vue de faire disparaître les conflits. Dans ce cadre-là, le thérapeute adoptera une position parentale en renvoyant une image sécurisante et structurée (7).

Molécule	Spécialité	Dosage	Posologies / Remarques
Paroxétine	DEROXAT [®]	20 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage maximal de 50mg/j atteint par paliers de 10mg hebdomadaires. - Profil de tolérance similaire à l'indication dans la dépression. - Traitement maintenu jusqu'à amélioration physique, puis décroissance.
Escitalopram	SEROPLEX [®]	10 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage maximal 20mg/j - Pas de supériorité démontrée par rapport à la Paroxétine. - Arrêt progressif du traitement.
Venlafaxine	EFFEXOR [®]	75 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois. - Posologie initiale de 75mg/j pouvant être augmentée à 225mg/j. - Délai d'action 1-3 semaines. - Effet anxiolytique sur les signes psychiques. - Arrêt progressif du traitement sur plusieurs semaines ou mois selon le profil du patient.
Buspirone	BUSPAR [®]	5mg 3x/j (prise initiale)	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie à augmenter, en fonction de la réponse, de 5mg tous les 2 ou 3 jours. - Dose maximale de 60mg. - Pas d'arrêt progressif, celui-ci peut être rapide, - Action anxiolytique observée après 4-8 semaines - Efficacité comparable aux benzodiazépines, mais les effets apparaissent 1 semaine plus tard. - Efficacité persistante à l'arrêt, pas de signe de sevrage ni de rebond.
Benzodiazépines			<ul style="list-style-type: none"> - Anxiolyse rapide - Durée de traitement de 12 semaines, sevrage progressif inclus. - Pas de différence entre les ½ vies courtes et intermédiaires. - Syndrome de sevrage dans 54% des cas : nécessite un sevrage progressif. - Effet de rebond plus important avec les benzodiazépines à ½ vie courte par rapport aux ½ vies intermédiaires.
Prégabaline	LYRICA [®]	150 mg/j (prise initiale)	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie initiale peut être augmenté à 300 mg/j après 7j. Paliers supérieurs à 450 et 600mg après 7j supplémentaires. - Interruption progressive du traitement sur une période minimale d'une semaine. - Soulagement des symptômes de l'anxiété dès la 1ère semaine.

Tableau 2 : Les classes médicamenteuses indiquées dans le TAG (8), (9), (10), (11), (12), (13).

Traitement des phases aiguës du TAG

Les traitements psychothérapeutiques et pharmacologiques peuvent être proposés, et leur choix dépend du tableau clinique, des préférences du patient, des disponibilités du patient et de la disponibilité d'un thérapeute dans le cas d'une psychothérapie. Le traitement médicamenteux comprend les benzodiazépines ou l'hydroxyzine (antihistaminique, ATARAX[®]), toujours en association avec le traitement de fond. La durée du traitement du TAG est d'au moins 6 mois voir plus suivant la forme (chronique ou récidivante) ; ils doivent être arrêtés de manière progressive afin d'éviter les phénomènes de rebond d'anxiété liés au sevrage (en troisième partie sera abordé le sevrage aux benzodiazépines).

Suivi des patients

Le suivi est d'une consultation, une à deux semaines après l'instauration du traitement, puis toutes les 4 à 6 semaines. Ce rythme est variable selon l'état clinique du patient et se prolonge après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

Des outils sont disponibles pour évaluer l'anxiété ; nous n'en décrivons qu'un seul, qui est utilisable par le patient : l'*Hospital Anxiety and Depression scale* (HAD) (Figure 1). Ce test permet de confirmer ou non la présence d'une anxiété ou d'une dépression ainsi que d'en évaluer la sévérité.

Afin d'obtenir le score de l'anxiété, il suffit d'additionner les points des réponses aux questions impaires :

- si le score est inférieur ou égal à 7 : absence de symptomatologie,
- si le score est entre 8 et 10 : symptomatologie douteuse,
- si le score est supérieur ou égal à 11 : symptomatologie certaine.

Une autre échelle, l'échelle d'Hamilton est aussi utilisée pour évaluer l'anxiété (Annexe 2).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)		9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	
- La plupart du temps	3	- Jamais	0
- Souvent	2	- Parfois	1
- De temps en temps	1	- Assez souvent	2
- Jamais	0	- Très souvent	3
2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois		10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence	
- Oui, tout autant	0	- Plus du tout	3
- Pas autant	1	- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais	2
- Un peu seulement	2	- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	1
- Presque plus	3	- J'y prête autant d'attention que par le passé	0
3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver		11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place	
- Oui, très nettement	3	- Oui, c'est tout à fait le cas	3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave	2	- Un peu	2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	- Pas tellement	1
- Pas du tout	0	- Pas du tout	0
4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses		12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses	
- Autant que par le passé	0	- Autant qu'avant	0
- Plus autant qu'avant	1	- Un peu moins qu'avant	1
- Vraiment moins qu'avant	2	- Bien moins qu'avant	2
- Plus du tout	3	- Presque jamais	3
5. Je me fais du souci		13. J'éprouve des sensations soudaines de panique	
- Très souvent	3	- Vraiment très souvent	3
- Assez souvent	2	- Assez souvent	2
- Occasionnellement	1	- Pas très souvent	1
- Très occasionnellement	0	- Jamais	0
6. Je suis de bonne humeur		14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision	
- Jamais	3	- Souvent	0
- Rarement	2	- Parfois	1
- Assez souvent	1	- Rarement	2
- La plupart du temps	0	- Très rarement	3
7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)			
- Oui, quoi qu'il arrive	0		
- Oui, en général	1		
- Rarement	2		
- Jamais	3		
8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti			
- Presque toujours	3		
- Très souvent	2		
- Parfois	1		
- Jamais	0		

Figure 2 : l'échelle HAD (14).

2. L'État de Stress Aigu (ESA) et l'État de Stress Post-Traumatique (ESPT)

a. Définitions

Alors que l'État de Stress Aigu est différencié par certains auteurs comme étant une forme distincte et prédictive de l'EPST, d'autres le considèrent comme une forme précoce de ce dernier.

L'ESA et l'ESPT partagent tous deux au sein du DSM-IV le critère A définissant la nature de l'événement traumatique ; ce critère se subdivise en deux points (3) :

- **A1** : le sujet a vécu, a été témoin ou été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être gravement blessés ou bien ont été menacés de mort, ou de graves blessures, ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ;
- **A2** : la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

L'ESA se décrit dans le mois qui suit l'événement traumatique. Certains auteurs, au travers de leurs études, ont établi le lien entre l'apparition d'un ESA dans la première semaine qui suit l'événement et l'apparition d'un ESPT, plusieurs mois après (2).

L'État de Stress Post-Traumatique est décrit pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècle, puis nommé « névrose traumatique » par H. Oppenheim et évoluera en 1908 sous le terme de « névrose de guerre » en référence aux désordres psychiatriques observés chez d'anciens soldats de guerre. Ce concept fut ensuite mis de côté avant d'être réintroduit pour la première fois, en 1952, dans la première version du DSM, sous le nom de *gross stress reaction* (réaction de stress brutale). La mise à jour en 1968 (pendant la guerre du Vietnam) de la seconde version verra disparaître ce concept. Dès la fin de cette guerre, en 1973, celui-ci réapparaîtra avec des états pathologiques, comprenant des critères d'exposition, de reviviscence, d'intrusions et de symptômes d'ordre plus général associant trouble du sommeil et troubles mnésiques. Ce *post-Vietnam syndrom* défini par Shatan (15) aboutira à la réintroduction dans le DSM de ce tableau clinique, cette fois sous l'appellation d'État de Stress Post-Traumatique (ESPT). De façon générale, cet état est remarqué au sein des populations d'anciens soldats revenus du combat, des accidentés de la route, les populations ayant subi une ou plusieurs catastrophes naturelles, des guerres civiles, des attentats...

Plus récemment, la tempête Xynthia en 2010 ou encore la catastrophe de l'usine AZF à Toulouse en 2001 à générer plusieurs ESA et EPST au sein des populations l'ayant vécu (16).

Facteurs de risque de l'ESPT

Il faut considérer les facteurs de risque de l'ESPT sur les différentes périodes qui se succèdent dans cette pathologie. En effet, ceux-ci diffèrent selon la période pré-traumatique, péri-traumatique et post-traumatique (17) :

- Pré-traumatique :
 - o Le sexe féminin
 - o Les mauvais traitements dans l'enfance
 - o Les antécédents psychiatriques familiaux.
- Péri-traumatique :
 - o La gravité du traumatisme (combat, accident...). Les traumatismes attribuables à l'intention de nuire seraient plus prédictifs d'un ESPT et entraîneraient un rétablissement plus difficile.
- Post-traumatique :
 - o Le manque de soutien social semble être le principal facteur de risque post-traumatique de l'ESPT.

Pour information, selon les études épidémiologiques et les enquêtes menées des suites de la catastrophe AZF, près de 5000 personnes ont reçu un traitement par psychotrope en Haute Garonne les jours suivant l'accident, après une consultation médicale pour stress aigu.

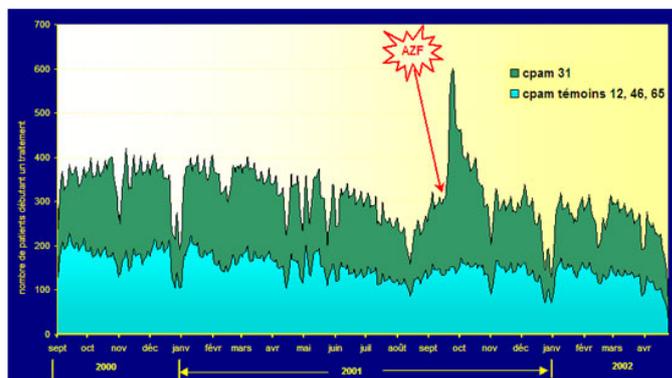


Figure 3 : Évolution des traitements par psychotropes en Haute-Garonne comparés à trois départements limitrophes, lors de la catastrophe AZF (18).

b. Clinique

Les troubles caractérisant l'ESPT surviennent de manière générale après une phase de latence de durée variable (plusieurs mois au maximum).

Il est observé chez les patients présentant cet état le tableau suivant (19) :

- **Syndrome intrusif** : le patient va revivre le traumatisme vécu par des pensées, images, sensations, le tout de manière répétitive et envahissante. Cela peut

également passer par des cauchemars et des réveils nocturnes, qui reflètent l'événement tel que vécu par le patient.

- **Syndrome d'évitement** : le patient va alors tenter de contourner les pensées, images, sensations et toutes situations qui pourraient lui rappeler l'événement traumatisant. Il arrive qu'il en vienne à s'empêcher de dormir afin d'éviter les cauchemars.
- **Hyperactivation neurovégétative** : le patient présente une hyper vigilance, et va être en permanence en état d'alerte.

Une enquête a été menée lors d'un événement, plus récent, lors de la tempête Xynthia, par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) (20). Un comité de pilotage médical (dirigé par la Direction Des Affaires Sanitaires et Sociales de la Vendée) a été mis en place très rapidement dans le but de suivre l'impact psychologique et sanitaire de l'événement. L'objectif principal était de mettre en place une surveillance du recours aux soins dans la zone la plus sinistrée du département de la Vendée afin d'évaluer l'adéquation du dispositif de prise en charge des patients. À cet objectif était également associée la connaissance, chez les patients qui consultaient, de la nature des manifestations somatiques et psychologiques ainsi que les orientations thérapeutiques qui leurs avaient été proposées.

Les résultats de cette enquête (Tableau 3) ont montré que :

- 78% des patients ayant consulté suite à cet événement ont présenté une manifestation anxieuse,
- 22% des patients ont présenté au moins deux manifestations de stress post-traumatique (de type reviviscence, irritabilité, évitement de parler de l'événement, hypervigilance, ressenti de l'événement : peur, sensation de danger, sensation de mort).

Manifestations psychologiques* (n=51)	n	%
Au moins deux manifestations de stress posttraumatique (MSPT)	11	22
Reviviscences, pensées récurrentes sur l'évènement, réminiscences intrusives	18	35
Crise de colère, irritabilité	16	31
Ressenti de l'évènement traumatique : peur, sensation de danger, sensation de mort imminente	12	24
Évitement de parler de l'évènement traumatique ou de se remettre en situation de la revivre	7	14
Hypervigilance, état de "qui-vive", difficultés de concentration	3	6
Manifestations anxieuses ou dépressives (MAD)	40	78
Problèmes de sommeil (cauchemars, insomnie)	26	51
Anxiété généralisée	19	37
Signes de dépression	13	25
Tentative de suicide	1	2
Autres manifestations psychologiques		
Modifications significatives du comportement	8	16
Difficultés familiales	6	12
Addiction : alcool, psychotropes	6	12

* Plusieurs réponses possibles.

Tableau 3 : Manifestations psychologiques lors de la tempête Xynthia (20).

c. Prise en charge de l'ESPT

La prise en charge de l'ESPT vise à diminuer la symptomatologie déclenchée par l'évènement traumatique, à améliorer la qualité de vie et prévenir les récurrences, tout en obtenant le moins d'effets indésirables liés aux traitements mis en place (6).

Celui-ci concerne l'EPST ainsi que les comorbidités² qui lui sont très souvent associées : dépression, risque de suicide, dépendance vis-à-vis de drogues... Le soutien psychosocial, l'information sur les troubles et les droits sont des éléments très importants chez ces patients, qui sont de plus en plus aidés *par* les associations de patients ou d'aide aux victimes.

Les psychothérapies proposées :

- **La TCC** : comme dans les autres troubles décrits, la TCC reste le traitement de choix et se centre sur le traumatisme subi par la victime. Elle permet de confronter les croyances irrationnelles de culpabilité et de sécurité dans le but de les modifier.
- **La thérapie d'exposition** s'est révélée particulièrement efficace : une amélioration est observée chez 60 à 70 % des patients (21). Dans cette thérapie, le sujet élabore dans un premier temps une hiérarchisation des situations anxiogènes pour ensuite y être exposé tout en y associant des techniques de relaxation.
- **L'Eye Movement desensitization and reprocessing** (EMDR), mise au point par la psychologue américaine Francine Shapiro en 1987, est une technique de

² Le terme « comorbidité » désigne des maladies et/ou divers troubles s'ajoutant à la maladie initiale.

désensibilisation de la victime face aux associations douloureuses qui font suite au traumatisme (22). Elle se pratique exclusivement sur les troubles psychotraumatiques, basée sur une exposition au souvenir douloureux couplée à des mouvements oculaires (responsables d'une stimulation bilatérale du cerveau). Le thérapeute va faire réassocier des pensées positives aux pensées négatives induites par le traumatisme, tout en y associant des mouvements oculaires saccadés que le patient effectuera en suivant l'index du praticien.

- **L'hypnose** peut être efficace sur les douleurs, cauchemars...

Le traitement psychothérapeutique choisi sera pratiqué sous forme d'entretiens individuels, sur un nombre de 15 à 20 séances.

Traitement pharmacologique (Tableau 4) :

Un traitement pharmacologique sera mis en place dans le cas des ESPT chroniques durant depuis plus d'un an. La **Paroxétine** est la seule molécule ayant l'AMM dans l'ESPT. En seconde intention, après échec de cette dernière, l'utilisation hors AMM de certains ISRS (Fluoxétine, Fluvoxamine et Sertraline) ou tricycliques (Amitriptyline, Imipramine) pourra être effectuée.

Molécule	Spécialité	Dosage	Posologies / Remarques
Paroxétine	DEROXAT®	20 mg/j	Augmentation progressive des doses possibles, par palier de 10 mg, jusqu'à 50 mg/j.

Tableau 4 : Les classes médicamenteuses indiquées dans l'ESPT.

Une étude menée par le *National Institute for Clinical Excellence* en 2005 a démontré que le bénéfice clinique de la Paroxétine dans le traitement de l'ESPT reste discutable (23).

Selon trois études randomisées, la Fluoxétine a apporté de bons résultats *versus* placebo. Martenyi et coll. (24) ont prolongé leur étude sur 6 mois et montrent l'efficacité de cette molécule en particulier dans la prévention des rechutes.

Contrairement au TAG, l'association de la TCC et des ISRS a montré une efficacité supérieure par rapport à celle de chaque traitement isolément. Le traitement médicamenteux sera effectué sur une période d'un an s'il se montre efficace avant un

arrêt progressif de celui-ci. Au-delà de deux ans, la poursuite du traitement se fera sur un avis spécialisé.

En absence de risque suicidaire, le patient sera revu toutes les 2 semaines pour évaluation du traitement, puis toutes les 2 à 4 semaines pendant les 3 premiers mois. Il s'en suivra une consultation tous les 2 mois jusqu'à la phase de rémission.

Évolution et perspectives des victimes des ESPT

Selon une enquête nationale américaine (25), les données les plus défavorables concernent les victimes ayant subi un traumatisme dans l'enfance. En effet, ces victimes seraient préposées à une hausse de 40% d'échec scolaire, de 150% de probabilité de chômage, et de 60% d'instabilité conjugale.

D'autre part, les sujets ayant subi un ESPT sont six fois plus exposés au risque suicidaire par rapport à la population témoin.

3. Le trouble de panique / attaque de panique

L'attaque de panique, encore appelée crise aiguë d'angoisse, évolue dans certains cas vers le trouble de panique avec ou sans tableau phobique. Le trouble de panique constitue une répétition chronique d'attaques de panique.

Selon le DSM-5, l'attaque de panique touche la population générale avec une prévalence de 9,4%, et 5% d'entre eux rentrent dans le cadre du trouble, avec une prédominance féminine de deux cas sur trois.

Le trouble de panique est associé à l'agoraphobie dans 35 à 65% des cas. Cependant, entre 45 et 85% des cas d'agoraphobie ne sont pas associés à des troubles de panique. Notons alors que ces cas d'agoraphobie sont uniquement liés à une attaque de panique, et non pas au trouble.

L'étude ESEMeD (1) confirme la pluralité des tableaux cliniques de l'agoraphobie, et ainsi, la difficulté de l'inclure dans un tableau précis.

a. L'attaque de panique

Selon le DSM-5 (4), l'attaque de panique est un épisode d'anxiété d'initiation brutale, dont l'évolution peut être extrêmement rapide (quelques minutes seulement), et aboutir à un sentiment de perte de contrôle ou de catastrophe imminente. La période de décroissance est cependant plus lente que la phase d'instauration et d'évolution.

Dans le tableau 5, extrait du DSM-5, les critères diagnostiques qui permettent de définir une attaque de panique sont énumérés.

L'attaque de panique survient pour la première fois de manière spontanée et inattendue dans un contexte qui, auparavant, ne se révélait pas être anxiogène pour le sujet atteint. Ces crises, en cas de persistance, deviendront moins spontanées et de plus en plus liées aux situations définies par le sujet comme déclencheurs d'anxiété. De par la spontanéité et le caractère inattendu et inexplicable, un sentiment de peur intense va s'installer chez le patient, et ce, dès la première crise.

A contrario des autres pathologies anxieuses décrites dans cette partie, il apparaît illogique que la réaction de « faire face ou fuir » soit exprimée dans les attaques de panique, puisqu'ici, le sujet n'est pas exposé à quelque chose qui l'effraie.

Critères diagnostiques d'une attaque de panique selon le DSM-5

Sensation intense de peur ou d'inconfort, débutant brutalement, atteignant son maximum en quelques minutes et au cours de laquelle surviennent quatre ou plus des symptômes suivants :

- Palpitation, tachycardie,
- Sueurs,
- Tremblements,
- Sensations d'étouffements ou d'essoufflement,
- Difficultés de déglutition,
- Douleurs ou inconfort thoracique,
- Nausées et troubles digestifs,
- Sensations de vertige, d'instabilité, de tête vide ou de malaise,
- Paresthésies (sensations d'engourdissement, de fourmillements)
- Sensations de froid ou de chaud,
- Déréalisation (sentiment d'irréalité,) ou de dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi-même)
- Peur de perdre le contrôle,
- Peur de mourir

Tableau 5 : Critères diagnostique de l'attaque de panique.

L'attaque de panique peut être assimilée à une réaction en chaîne (Figure 4) dont le point de départ serait l'état d'alerte du sujet. Ce point de départ peut-être l'anxiété ressentie par le patient, mais aussi une hyperventilation (qui peut être tout à fait normale), une production d'adrénaline...

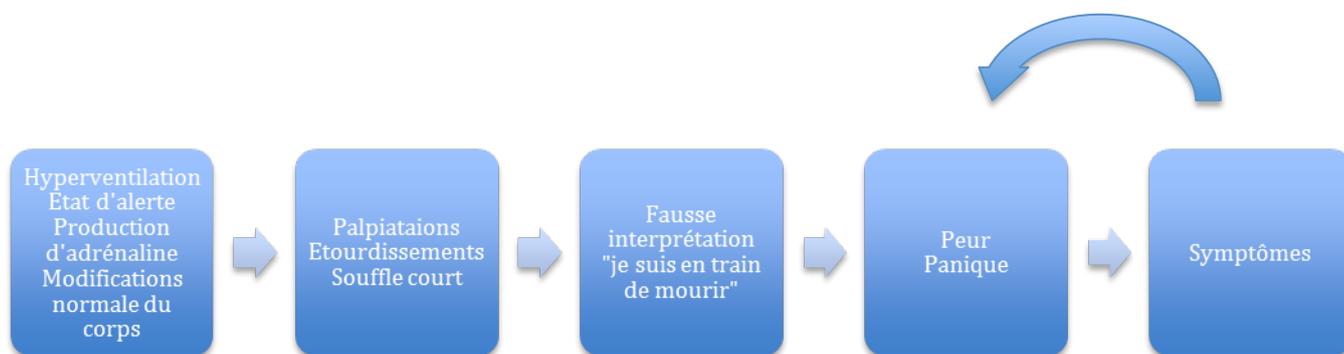


Figure 4 : Processus en chaîne de l'attaque de panique (26)

b. Le trouble de panique et anxiété anticipatoire

L'anxiété anticipatoire se définit comme étant la crainte de voir apparaître un nouvel épisode d'attaque de panique. En fonction des situations et des lieux que le patient décrit comme anxiogène, celle-ci se développera de manière rapide ou plus progressive après les premières attaques de panique. Sur le plan somatique, la symptomatologie du trouble de panique correspond à celle de l'attaque de panique.

Selon la sphère anatomique mise en jeu, les symptômes peuvent aussi être regroupés de la manière suivante (Tableau 6).

Sphère anatomique	Symptômes
Cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> • Palpitations, cœur battant, tachycardie • Douleur à la poitrine ou inconfort
Autonomie	<ul style="list-style-type: none"> • Transpiration • Frissons ou bouffées de chaleur • Tremblement
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement, ou sensation d'étouffement
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Vertiges ou étourdissements
Gastro-intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Etouffement, • Nausée et douleurs abdominales
Psychologique	<ul style="list-style-type: none"> • Déréalisation • Dépersonnalisation • Sensation de perdre le contrôle ou de « devenir fou »

Tableau 6 : Les différentes sphères anatomiques touchées durant une attaque de panique (3)

Le trouble de panique est décrit au sein du DSM-5 comme une association d'attaques de panique répétées dont certaines au moins doivent comporter un caractère spontané et inattendu, avec le développement pendant au moins un mois d'une anxiété anticipatoire. Ce phénomène de trouble de panique peut également être associé, ou non, à de l'agoraphobie. Selon la nouvelle classification du DSM-5, trouble de panique et agoraphobie sont deux entités cliniques bien distinctes, *a contrario* des précédentes

éditions du manuel. Au sens littéral du terme, l'agoraphobie (du grec, *agora* : place publique, assemblée) désigne la peur de l'espace public et/ou des grands espaces ouverts.

Il est important de faire alors la distinction entre trouble de panique avec agoraphobie, trouble de panique sans agoraphobie, et agoraphobie sans antécédent de trouble de panique. Concernant les peurs des grands espaces et des espaces publics, il faut dorénavant que celles-ci soient associées à au moins deux situations différentes, afin de là différencier des phobies spécifiques.

À partir de là, différents tableaux cliniques sont donc définis au sein du DSM-4 :

- Trouble de panique avec agoraphobie,
- Trouble de panique sans agoraphobie,
- Agoraphobie sans antécédent de trouble de panique.

Vladan Starcevic, psychiatre australien, a énuméré les situations qui se sont révélées comme phobogènes caractéristiques de l'agoraphobie et susceptibles de favoriser l'apparition de crises de panique (27) :

- Foules, magasins, centres commerciaux,
- Conduite automobile, autoroutes, encombrements,
- Transports en commun, avion, endroits clos,
- Espaces vides, lieux publics, salles de spectacle,
- Situations d'immobilisation (coiffeurs, dentiste, file d'attente...),
- Ponts, tunnels, routes sinueuses,
- Être seul(e), loin d'un pôle de sécurité (maison, hôpital, pharmacie...)
- Effort physique, activité sexuelle, émotions intenses.

L'épidémiologie et la description des facteurs de risques ont été définies selon 3 études américaines majeures : l'étude ECA (*Epidemiologic Catchment Area*, (28)) conduite entre 1980 et 1984, l'étude NCS (*National Comorbidity Survey*, (29)) conduite entre 1990 et 1992, et une étude similaire à la NCS menée entre 2001 et 2003 (30).

Les facteurs de risques identifiés sont les suivants :

- personnes de sexe féminin, avec un ratio de 2 à 2,5
- âges entre 18 ans et 45 ans,
- statut socio-économique faible,

- Insomnie,
- surmenage,
- consommation de stimulants,
- statut marital (célibat, divorce récent...), pour 25% des sujets selon l'étude ECA.
- apparition précoce d'un tabagisme important,
- patients ayant subi une lésion cérébrale : le trouble de panique est retrouvé chez 3,2% d'entre eux selon l'étude ECA,
- forte réactivité émotionnelle,
- l'inhibition comportementale chez l'enfant serait responsable d'une apparition à l'âge adulte du trouble de panique (31).

Évolution du trouble de panique (32) :

À long terme, le trouble de panique évolue généralement de manière favorable.

Il est rapporté que chez environ un tiers des patients, les symptômes régressent en quelques mois selon le même schéma que leur apparition. Pour la moitié d'entre eux, l'évolution sera également favorable, mais plus longue, avec persistance d'une anxiété anticipatoire, éventuellement d'une agoraphobie, voire même d'un trouble anxieux généralisé.

Selon une étude menée par Bruce et coll. (33), il est rapporté que sur un suivi de 12 ans après le diagnostic de la pathologie, près de 80% des troubles de paniques avec agoraphobie restent symptomatiques alors que seuls 40% des troubles de panique sans agoraphobie le sont encore.

Il est à noter une comorbidité importante dans le tableau clinique du trouble de panique, évaluée entre 60 et 70%. En effet, chez des patients présentant ce tableau associé à des états dépressifs majeurs ou troubles bipolaires, il est observé une évolution vers la chronicité du trouble et une mauvaise réponse aux traitements indiqués (antidépresseurs). Le risque suicidaire chez ces patients est également à prendre en compte et est associé avec un âge précoce de survenue du trouble de panique, la gravité du trouble de panique et une dépression majeure.

c. Prise en charge de l'attaque de panique / trouble de panique

Les objectifs du traitement vont être de diminuer la survenue des crises, de supprimer l'anxiété anticipatoire et de mettre fin aux conduites d'évitement révélées comme éléments déclencheurs des attaques de panique.

Deux aspects sont à envisager :

- Le traitement d'urgence pour l'attaque de panique,
- La prise en charge du trouble de panique avec ou sans agoraphobie associée.

Traitement d'urgence de l'attaque de panique

Deux éléments contribuent à désamorcer une attaque de panique : le contrôle de l'hyperventilation engendrée par celle-ci et la concentration du patient sur des éléments autres que ces symptômes somatiques de façon à briser la spirale anxieuse dans laquelle il se trouve.

Prise en charge de l'hyperventilation :

- Inspiration calme par les voies nasales,
- Expiration par la bouche, en contractant les muscles abdominaux,
- Ralentissement du rythme respiratoire à 10-12 cycles / minute.

Cette prise en charge de l'hyperventilation permet aussi au patient de se focaliser sur les tâches à effectuer.

Si cette prise en charge se révèle insuffisante, l'administration d'une benzodiazépine à absorption rapide peut être envisagée, l'attention se portant alors sur le diazépam ou l'Alprazolam.

Prise en charge du trouble de panique

Selon l'HAS, et le guide de prise en charge ALD, deux modalités de traitement sont à prendre en compte :

- La psychothérapie et la gestion par soi-même,
- Le traitement pharmacologique.

Selon l'HAS, il n'y a pas d'intérêt scientifique à associer les deux.

- La psychothérapie

La forme de psychothérapie la plus appropriée pour cette prise en charge des attaques de panique à répétition est la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) qui consiste en plusieurs points :

- L'apprentissage du contrôle de l'hyperventilation,
- L'acquisition des techniques de relaxation,
- L'exposition aux sensations physiques des attaques de panique.

- Le traitement pharmacologique

Selon le guide de bon usage des médicaments antidépresseurs dans les troubles dépressifs et anxieux de l'adulte (35) et les recommandations établies par le guide Vidal (Figure 5), seuls les troubles anxieux caractérisés ayant un retentissement sur la vie du patient sont une indication à un traitement antidépresseur. Il n'y a aucune indication à un traitement antidépresseur dans les phobies simples ainsi que dans les agoraphobies isolées.

Il convient dès lors de rappeler, s'il y'a nécessité de prescrire un traitement antidépresseur, les points suivants :

- Bilan préthérapeutique :
 - évaluation de la symptomatologie dépressive et du risque suicidaire,
 - recherche d'antécédents personnels ou familiaux de troubles dépressifs unipolaires et bipolaires,
 - éliminer les contre-indications spécifiques à chaque classe médicamenteuse,
 - Recherche et traitement des affections somatiques (cardiologiques, urologiques, ophtalmologiques, neurologiques...),
 - Recherche de comorbidité psychiatrique et de conduites addictives.

La molécule retenue sera prescrite à la dose efficace (directement, ou par palier selon la molécule), tout en respectant la posologie recommandée par l'AMM. Il est bon de souligner que l'une des premières causes de non-réponse au traitement est l'utilisation de posologie journalière insuffisante. Si une instauration progressive des doses est nécessaire, elle sera effectuée avec un début à 25 ou 50% de la dose efficace, afin d'éviter une aggravation de la symptomatologie anxieuse.

L'objectif d'un traitement antidépresseur dans le trouble de panique sera la disparition des attaques, de l'anxiété anticipatoire et de l'évitement phobique des situations révélées comme déclencheurs des crises.

Les antidépresseurs n'ont aucun effet thérapeutique sur la crise elle-même une fois qu'elle est déclenchée.

Sur un accord de grade A, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS) sont prescrits en première intention. Toujours sur ce même accord, un antidépresseur tricyclique (la Clomipramine) est prescrit en seconde intention.

Une réévaluation du traitement mis en place est à effectuer avec le prescripteur après 1 à 2 semaines de traitement, puis toutes les 4 semaines jusqu'à l'arrêt total de l'antidépresseur.

Les ISRS ayant l'AMM dans l'indication du trouble de panique sont (Tableau 7) :

- Citalopram (SEROPRAM®)
- Escitalopram (SEROPLEX®)
- Paroxétine (DEROXAT®)

Les premières améliorations symptomatiques sont observées après 3 à 4 semaines de traitement, et une réponse complète après 8 à 12 semaines de traitement (2). Ci-après est illustré l'arbre décisionnel de prise en charge du trouble de panique (Figure n°5).

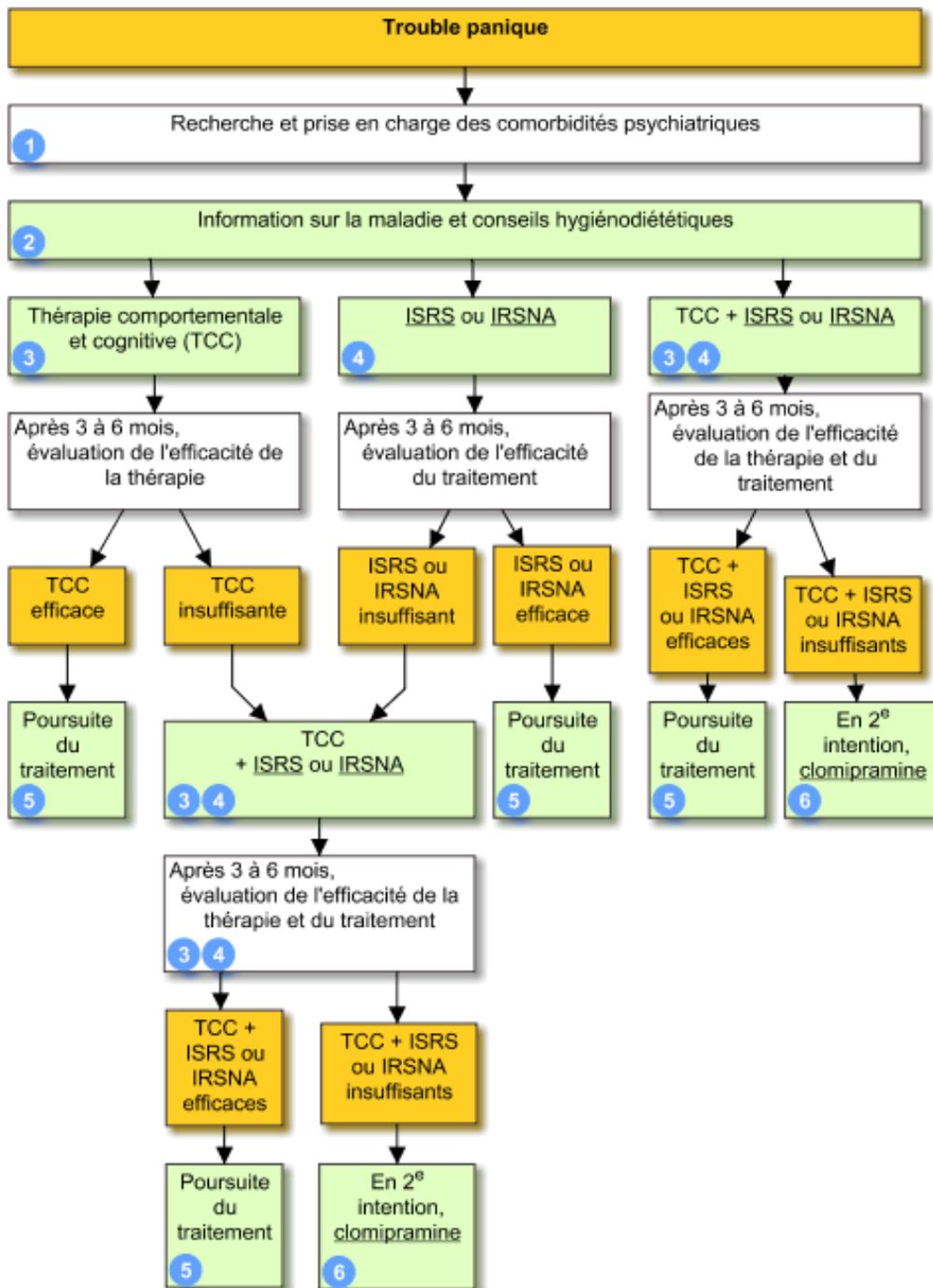


Figure 5 : Recommandations dans le trouble de panique (35).

L'exercice officinal se doit, lors d'une prescription d'un antidépresseur, de rappeler les mesures hygiéno-diététiques devant être mises en place :

- limitation de la consommation de café et tabac,
- la consommation d'alcool peut procurer un effet de soulagement à court terme, mais doit être pris en charge le plus précocement possible,
- arrêt du cannabis et autres substances psychostimulantes,
- pratique d'une activité physique régulière.

Molécule	Spécialité	Dosage	Posologies / Remarques
Clomipramine	ANAFRANIL®	20 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage maximal 150 mg/j atteint de façon progressive. - Possible recrudescence des symptômes en début de traitement. - Prévention des récives et des complications (agoraphobie).
Paroxétine	DEROXAT®	40 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie maximale 60 mg/j - Seule la dose de 40 mg/j semble efficace, - Efficacité semblable à la Clomipramine, mais mieux tolérée.
Citalopram	SEROPLEX®	5 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Posologie initiale 5 mg/j - Posologie maximale 20 mg/j
Benzodiazépines			<ul style="list-style-type: none"> - Anxiolyse rapide - Thérapeutique dans les phases aiguës - Pas de différence entre les ½ vies courtes et intermédiaires. - Nécessite des doses élevées. - Syndrome de sevrage dans 54% des cas : nécessite un sevrage progressif. - Effet de rebond plus important avec les benzodiazépines à ½ vie courte par rapport aux ½ vies intermédiaires.

Tableau 7 : Les classes médicamenteuses indiquées dans le trouble de panique (36) (37) (38).

À court terme (6 à 9 mois), les deux types d'approches thérapeutiques seraient similaires malgré une réponse parfois un peu plus rapide du traitement pharmacologique. Cependant, les études comparant les aspects pharmacologiques et psychothérapeutiques révèlent qu'à long terme (12 mois environ), le nombre de rechutes serait plus important chez les patients traités par ISRS que chez ceux ayant suivi une psychothérapie (3).

De façon générale, dans l'exercice officinal, il se doit de rappeler aux patients présentant un trouble de panique les points suivants (35) :

- Informer du caractère fréquent de cette pathologie, et qu'il ne s'agit pas d'une « folie », mais d'un trouble dont on connaît bien les mécanismes ;
- pendant les attaques, une inspiration lente et profonde, en gardant l'air 30 secondes avant de l'expirer peut suffire ;
- bien informer le patient des mécanismes mis en jeu, afin de l'aider à dédramatiser la situation. Il s'agit d'un mécanisme naturel dont les symptômes sont liés à une décharge d'hormones du stress dont on ne peut pas mourir ;
- les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques apportent d'excellents résultats dans cette pathologie ;
- ne pas lier automatiquement l'utilisation d'antidépresseur à un état dépressif, mais à leurs effets anxiolytiques. Informer de la non-dépendance et la non-altération des fonctions cognitives du traitement ;
- informer de l'importance de la prise du traitement en continu, sans interruption et que des rechutes peuvent être liées à un arrêt prématuré (par exemple, dès le ressenti des premiers symptômes par exemple) ;
- en cas de prescription ou d'administration concomitante de benzodiazépine, le patient doit être averti d'une possible dépendance à long terme, et de l'importance du respect des posologies prescrites ;
- l'abus d'alcool procurant un soulagement à très court terme est fréquent, mais doit être pris en charge le plus précocement possible en consultation.

B. Les mécanismes neurologiques mis en jeu dans les troubles anxieux

Les mécanismes mis en jeu dans les symptomatologies anxieuses sont l'objet et la préoccupation des chercheurs et pharmacologues depuis environ une trentaine d'années. La compréhension aujourd'hui de ces phénomènes reste néanmoins limitée à l'étude de quelques molécules et neurotransmetteurs connus pour effectuer une modulation des symptômes anxieux.

De par la connaissance des molécules déjà mises sur le marché et des techniques disponibles en neurologie, nous sommes capables aujourd'hui de définir avec quelles

structures cérébrales ces molécules interagissent. Ce sont essentiellement *via* ces phénomènes que nos connaissances en matière de neurochimie ont réellement avancé.

Les neurotransmetteurs tels que l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine et noradrénaline, puis plus récemment le glutamate, opioïdes, la substance P, la CRH (Corticotropin-releasing hormone), la CCK (cholécystokinine) et endocanabinoïdes sont identifiés comme jouant un rôle dans la modulation de l'anxiété.

Il a également été réalisé des études de provocation pharmacologiques, où des molécules sont testées *in vivo* sur les récepteurs pharmacologiques correspondants. Les effets sont ensuite observés afin d'en tirer les conclusions nécessaires. Cela a été le cas pour le lactate, le CO₂, le Flumazénil, la caféine, le Doxapram et la yohimbine (3).

1. Réseau cérébral de la peur : le rôle central de l'amygdale

Avec les progrès de l'imagerie, les circuits neuroanatomiques se sont clarifiés.

Il est dorénavant très clair que l'amygdale détient une place centrale dans le processus de la peur, en connexion avec d'autres structures complexes dans le cerveau.

En effet, la zone du cerveau responsable de l'acquisition et de l'expression de la peur est l'amygdale, ou noyau amygdalien. Celle-ci forme un complexe de groupes de neurones en forme d'amande situés dans les deux hémisphères, et plus précisément dans le pôle rostral du lobe temporal (Figure 6).

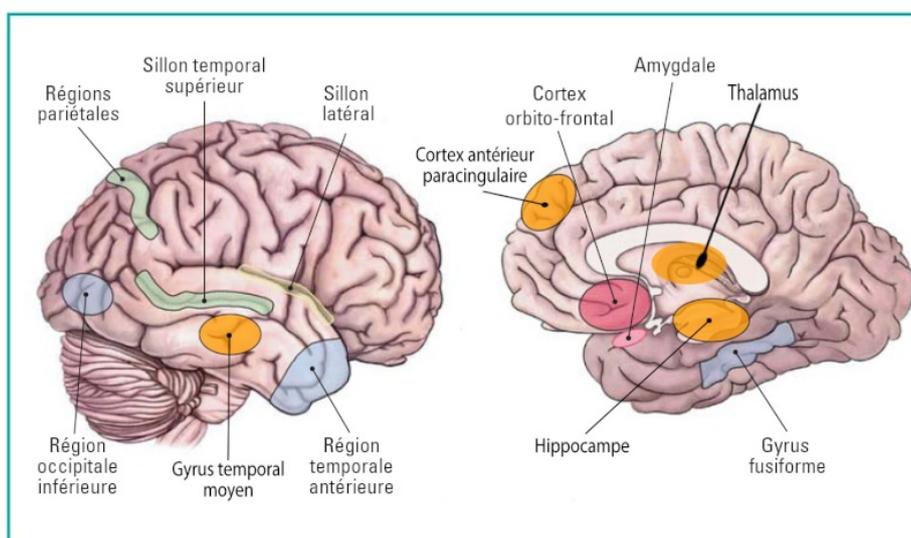


Figure 6 : Le cerveau et ses grandes structures (39).

L'amygdale est une structure cérébrale située en profondeur dans chaque hémisphère, intégrée au système limbique, essentielle au décodage des émotions et plus particulièrement des stimuli menaçants pour l'organisme. Une activation de l'amygdale induit des sentiments de peur et de panique chez le sujet.

Les structures avec lesquelles l'amygdale interagit sont les suivantes :

- **l'hippocampe**, détenant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire émotionnelle, est en charge d'évaluer si une menace est familière ou non, et si celle-ci requiert une réponse autonome conditionnée ou une attitude nouvelle.
- **le thalamus sensoriel** ;
- **le cortex sensoriel**, responsable d'une analyse cognitive des situations complexes, établit le lien avec les régions sensorielles, motrices, exécutives et le système limbique (dont le noyau amygdalien). Les patients présentant une lésion de ces régions seraient sujets à une diminution des émotions.

Plus exactement, l'amygdale se compose de treize noyaux différents, mais seulement trois sont impliqués dans le processus : **l'amygdale basale, l'amygdale latérale et les noyaux centraux.**

Chronologiquement, les informations sensorielles sont reçues par le thalamus sensoriel, et les informations contextuelles par l'hippocampe. Ces deux informations sont transmises au noyau latéral et au noyau basal de l'amygdale, puis au noyau central de l'amygdale.

À partir du noyau central, ces informations sont conduites vers :

- **le noyau parabrachial**, responsable de l'augmentation de la fréquence respiratoire ;
- **le noyau latéral de l'hypothalamus**, responsable d'une activation du système sympathique et des réactions endocriniennes ;
- **le locus caeruleus**, responsable d'une activation noradrénergique, du rythme cardiaque et de la tension artérielle ;
- **la substance grise péri-aqueducule (PAG)**, responsable du comportement défensif, le *fight or flight* (combattre ou fuir) et le *freeze* (gel postural).

Nous allons étudier maintenant le rôle des neurotransmetteurs et quelques autres molécules impliquées dans l'activation ou inhibition de l'anxiété. *Via* ces structures

complexes, mais toutes reliées entre elles, l'ensemble de ces molécules va agir à différentes localisations, et de manières très variées.

2. Neurochimie de l'anxiété et mode d'action des traitements pharmacologiques

a. La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neuromédiateur synthétisé à partir du L-tryptophane (acide aminé), que l'on retrouve dans notre alimentation. La quantité de cet acide aminé ingérée quotidiennement est de 1g au maximum, mais une faible partie est transformée en sérotonine. L'apport minimum en tryptophane est de 200 mg/j.

Métabolisation de la sérotonine

In vivo le tryptophane suit trois voies de métabolisme bien distinctes (Figure 7) :

- Utilisation dans la synthèse protéique
- Métabolisation par la tryptophane pyrrolase en kynurénine, précurseur de l'acide nicotinique et de l'acide xanthurénique,
- Métabolisation en 5-hydroxytryptophane, précurseur direct de la sérotonine.

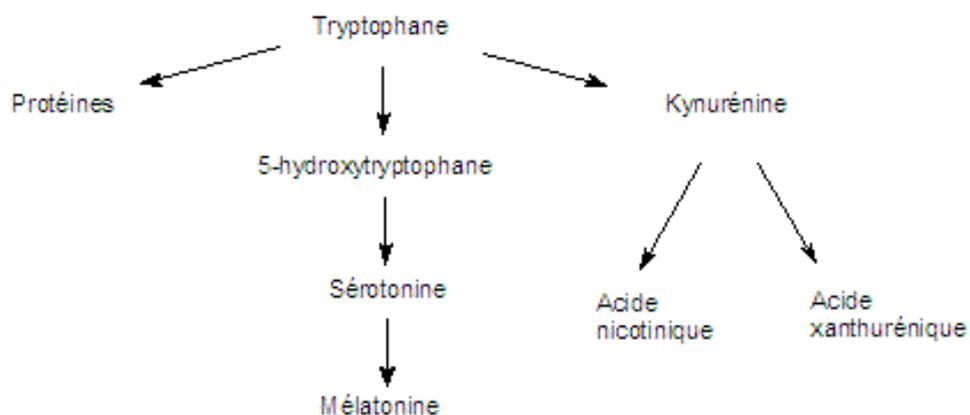


Figure 7 : voies de métabolisation de la sérotonine (40)

La sérotonine suit une cascade de réactions aboutissant au produit final : la mélatonine, qui n'est pas un produit de dégradation, mais bien une molécule active ; elle est l'objet de plusieurs thérapeutiques indiquées dans les troubles du sommeil. La concentration de mélatonine subit un phénomène de variations dites circadiennes en suivant l'activité de la N-acétyl transférase qui augmente pendant la nuit, et s'abaisse dans la journée. La lumière du jour inhibe la biosynthèse de mélatonine selon la cascade suivante :

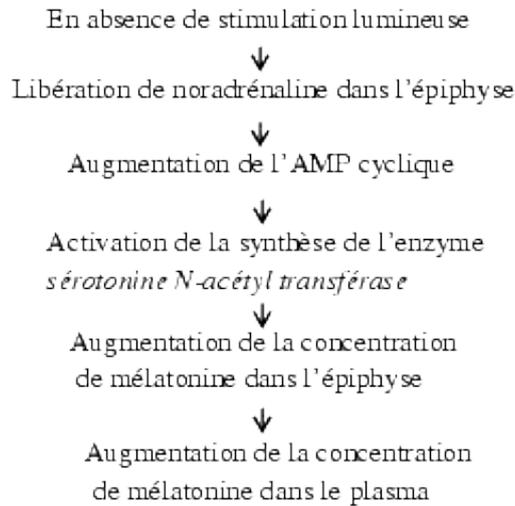


Figure 8 : synthèse de la mélatonine en absence de stimulation lumineuse (41).

Distribution de la sérotonine

La sérotonine est présente dans :

- **le système nerveux central** au sein du cortex et du tronc cérébral (1%) ;
- **le tube digestif** qui en contient 90% de la quantité totale présente dans l'organisme. Elle se situe dans les cellules entérochromaffines ;
- **les plaquettes sanguines** qui stockent la sérotonine à partir de leur libération par les cellules entérochromaffines (9% de la sérotonine totale). Celle-ci est entre autres libérée dans les cas de migraine.

La demi-vie de la sérotonine est de quelques minutes dans le cerveau, mais beaucoup plus longue dans les plaquettes et le tube digestif.

Catabolisme de la sérotonine (Figure 9)

La sérotonine qui est dégradée suit un enchainement de deux réactions successives, selon le schéma suivant :

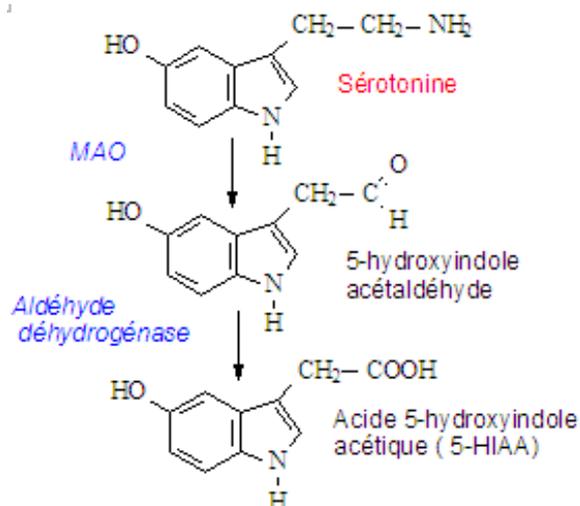


Figure 9 : catabolisme de la sérotonine (42)

Les récepteurs à la sérotonine, au niveau central, se regroupent en 7 catégories, elles-mêmes subdivisées en plusieurs sous catégories. Leurs localisations sont les suivantes :

	Amygdale, hippocampe, septum	Striatum	Noyau du raphé	Cortex	hypothalamus
5HT1	A B D E F	B D	A B	B E F	
5HT2	A B	A B	B	A B	B C
5HT3	Présent		Présent	Présent	
5HT4	Présent	Présent			
5HT5	A B		B		A
5HT6	Présent	Présent			
5HT7			Présent		

Tableau 8 : Localisations des récepteurs sérotoninergiques (43).

De par la diversité de ces récepteurs, et ses diverses localisations, la sérotonine coordonne plusieurs fonctions comme l'appétit, le sommeil, la régulation endocrinienne et le contrôle des impulsions.

La découverte de l'implication de la sérotonine dans les troubles anxieux est liée à la connaissance du mécanisme d'action des médicaments agissant sur le système sérotoninergique. L'administration de ces traitements se révèle en effet efficace sur les troubles anxieux. Aujourd'hui, les molécules de première intention du trouble anxieux sont les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Deux théories se complètent quant à l'implication de la sérotonine dans l'anxiété :

- **La théorie de l'excès de sérotonine**

L'un des phénomènes observés de façon quasi systématique lors de l'administration d'un antidépresseur tricyclique est le rebond d'anxiété, traduit par une anxiété aiguë. Ce phénomène est largement décrit par George et coll. (45). L'effet thérapeutique attendu apparaît de façon retardée avec ces traitements et l'expression clinique première, consécutive à l'administration de tricyclique, peut être une anxiété aiguë.

De façon analogue, la théorie de l'excès de sérotonine reposerait également sur le fait que les récepteurs post-synaptiques sont hypersensibles, et dès l'administration d'ISRS ou de tricycliques, la quantité trop importante de sérotonine dans la fente inter-

synaptique entrainerait un effet anxiogène à court terme. Le traitement à long terme entrainerait une diminution des récepteurs et un effet anxiolytique retardé.

Garvey et coll. ont mis en évidence que lors d'un TAG, les taux urinaires de 5-HIAA sont élevés, validant ainsi l'hypothèse de l'excès de sérotonine.

- **La théorie du déficit de sérotonine**

De manière similaire à la théorie précédente, il est admis que les ISRS, en augmentant le niveau de sérotonine dans l'espace intersynaptique, accentuent son effet thérapeutique. Le retardement de cet effet serait dû à une sur stimulation des récepteurs. Graeff et coll. (46), ont émis l'hypothèse qu'il existerait une très grande diversité des effets associés aux différentes voies sérotoninergiques liés en grande partie à leur localisation au sein du cerveau.

En effet, ceux-ci pourraient être d'une part anxiogène, et d'autre part anxiolytique. Basée sur ces constats, la voie du raphé dorsal vers l'amygdale et le cortex augmenterait la peur conditionnée (phénomène présent dans les phobies notamment), et la voie du raphé dorsal vers la PAG atténuerait la réponse *fight/flight* (combattre ou fuir).

Johnson et coll. (46), ont montré qu'un groupe de neurones sérotoninergiques effectuant la voie du raphé dorsal vers la médulla ventrolatérale inhibe la sensation de stress associée à l'activation du système sympathique) et dans la PAG, avec inhibition des réponses *fight/flight*.

Variation des récepteurs sérotoninergiques (47) (48)

Plus récemment, grâce aux avancées en matière d'imagerie cérébrale, a été mis en évidence un lien de causalité entre les anomalies du récepteur 5HT1a et les troubles anxieux :

- dans le trouble de panique, il est observé une réduction de fixation de ce récepteur ;
- dans la phobie sociale, le même phénomène est retrouvé.

Une réduction des récepteurs a été retrouvée au sein de plusieurs structures cérébrales faisant partie intégrante du circuit de l'anxiété. Cette réduction a pu être corrigée dans certaines régions suite à l'administration à long terme d'ISRS, à l'exception d'une région (le raphé dorsal), ce qui pourrait expliquer l'apparition de rechutes après arrêt des traitements.

Traitements par ISRS

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (tableau 9) sont des substances dites sérotoninomimétiques, qui agissent par inhibition de la recapture par les neurones. Par conséquent, la concentration intersynaptique augmente, et celle-ci va être responsable des effets :

- Post-synaptiques
- Pré-synaptiques avec une stimulation des récepteurs 5-HT1A qui réduit sa propre libération (afin d'équilibrer l'inhibition de sa recapture).

Molécule	Spécialité	Indications	Posologies
Citalopram	SEROPRAM®	- Épisodes dépressifs majeurs - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie	Prévention des attaques de panique : 20 à 30 mg/j. maximum 40 mg/j. Initiation du traitement à 10 mg, puis augmentation par palier d'une semaine.
Escitalopram	SEROPLEX®	- Épisodes dépressifs majeurs - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie - TAG - TOC - Phobie sociale	Prévention des attaques de panique : 10 mg/j. maximum 20 mg/j. Initiation du traitement à 5 mg, puis augmentation par palier d'une semaine. TAG : posologie initiale de 10 mg/j pouvant être augmentée à 20 mg suivant la réponse thérapeutique.
Paroxétine	DEROXAT® DIVARIUS®	- Épisodes dépressifs majeurs - TOC - Trouble de panique avec ou sans agoraphobie - Phobie sociale - TAG - ESPT	Trouble de panique : 40 mg/j. Initiation à 10 mg, puis augmentation par palier de 10 mg en fonction de la réponse thérapeutique. TAG : 20 mg/j, max 50 mg avec augmentation par palier de 10 mg. ESPT : 20 mg/j, max 50 mg avec augmentation par palier de 10 mg.
Sertraline	ZOLOFT®	- Épisodes dépressifs majeurs - Prévention des récives d'épisodes dépressifs majeurs - Trouble de panique avec ou sans agoraphobie - TOC - Phobie sociale - ESPT	Trouble de panique et ESPT : initiation à 25 mg/j puis 50 mg après une semaine de traitement.

Tableau 9 : Les ISRS indiqués dans les troubles anxieux (38).

Les **effets indésirables des ISRS** sont les suivants (38) :

- Levée d'inhibition psychomotrice (risque suicidaire),
- Nausées, vomissements, tremblements, céphalées,
- Syndrome sérotoninergique, avec symptomatologie (49) (liste des médicaments pouvant induire un syndrome sérotoninergique en annexes 3 et 4) :

- psychique : agitation, confusion, hypomanie, voir coma ;
- végétative : hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation ;
- motrice : myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité, diarrhée.

Les interactions médicamenteuses des ISRS sont les suivantes (38) :

- Autres antidépresseurs
- Anticonvulsivants
- Antivitamines K
- β -bloquants et paroxétine
- Inhibiteurs enzymatiques.

Traitement par la Buspirone

La Buspirone est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A} présynaptiques limbiques et entraîne une diminution de la libération de sérotonine. Un agoniste partiel est utilisé en thérapeutique pour bloquer l'effet d'un agoniste endogène ainsi que pour une faible, mais régulière, activation des récepteurs (50).

L'un de ses métabolites agit comme un antagoniste des récepteurs α -2 présynaptiques et expliquerait son indication d'antidépresseur.

Les effets indésirables de la buspirone sont les suivants :

- sensations vertigineuses,
- céphalées,
- nausées,
- nervosité,
- gastralgie.

Les interactions médicamenteuses de la buspirone sont les suivantes (38) :

- érythromycine et itraconazole (augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation) : **association déconseillée**
- diltiazem, verapamil : (augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique avec augmentation de ses effets indésirables) : **précaution d'emploi**

- rifampicine : (diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique) : **précaution d'emploi**
- diazépam : risque de majoration des effets indésirables de la buspirone : **association à prendre en compte**
- jus de pamplemousse : (risque de majoration des effets indésirables de la buspirone par diminution de son métabolisme par le jus de pamplemousse) : **association à prendre en compte**

Les **contre-indications** de la buspirone sont les suivantes (38) :

- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère.

Traitement par les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques portent leur nom de par leur structure chimique et agissent par inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. L'imipramine (Figure 10) est la molécule chef de file des tricycliques, et la première molécule à avoir été reconnue comme antidépressive, lors d'un essai clinique mené par le psychiatre suisse Kuhn (3).

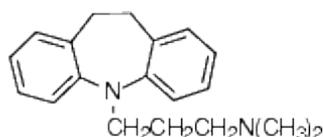


Figure 10 : Structure chimique de l'imipramine (51).

Est décrite dans le tableau 10 uniquement la clomipramine, seule molécule ayant une indication dans les troubles anxieux.

Molécule	Spécialité	Indications	Posologie
Clomipramine	ANAFRANIL®	Épisode dépressif majeur TOC Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie Énurésie nocturne de l'enfant Douleurs neuropathiques de l'adulte	Prévention des attaques de panique : 20 à 50 mg/j

Tableau 10 : La clomipramine dans les troubles anxieux (38).

Les **effets indésirables** des antidépresseurs tricycliques sont les suivants (38) : (seuls les effets indésirables très fréquents et fréquents seront mentionnés)

- **manifestations générales** : asthénies ;
- **effets psychiatriques** : somnolence, confusion, agitation, délire, trouble de la mémoire, insomnie, idéation suicidaire, agressivité ;
- **effets neurologiques et musculaires** : vertiges, tremblements, myoclonies, céphalées, paresthésies ;
- **effets anticholinergiques** : sécheresse buccale, constipation, vision floue, trouble de l'accommodation, trouble de la miction, bouffées de chaleur, sueur, mydriase ;
- **troubles cardio-vasculaires** : hypotension orthostatique, tachycardie, palpitation ;
- **troubles gastro-intestinaux** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie ;
- **effets hépatiques** : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques
- **effets cutanés** : réactions cutanées type urticaire, éruption maculo-papuleuse, vascularite et prurit ;
- **troubles endocriniens** : prise de poids, trouble de la libido, impuissance ;
- **altération des sens** : altération du goût, acouphènes.

Les interactions médicamenteuses sont les suivantes :

- tous les médicaments pouvant induire un syndrome sérotoninergique ;
- les IMAO-B et triptans : risque d'hypertension artérielle due à une vasoconstriction ;
- les médicaments abaissant le seuil épileptogène : la plupart des antidépresseurs, les neuroleptiques phénothiaziniques et butyrophénone, la méfloquine, chloroquine, bupropion et le tramadol ;
- les médicaments pouvant induire une hypotension orthostatique : les antihypertenseurs, les dérivés nitrés, les alpha-bloquants, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, les agonistes dopaminergiques, les neuroleptiques phénothiaziniques et les antidépresseurs imipraminiques ;
- les médicaments atropiniques : les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques et la clozapine.

Les **contre-indications** aux antidépresseurs tricycliques sont les suivantes :

- risque connu de glaucome par fermeture d'angle ;
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques ;
- infarctus du myocarde récent ;
- association avec les IMAO non sélectifs (iproniazide et nialamide) et le sultopride (neuroleptique benzamide).

b. Le glutamate

Le glutamate est un acide aminé qui agit au niveau cérébral en tant que neurotransmetteur excitateur. C'est le principal neurotransmetteur des projections thalamocorticales et un l'un des plus importants de l'hippocampe.

Cette activité est exercée sur deux types de récepteurs (52) :

- les récepteurs ionotropiques (récepteurs nmda et non-nmda),
- les récepteurs métabotropiques.

Certains médicaments agissant sur les récepteurs NMDA provoquent des symptômes psychotiques. Il a donc été admis que des anomalies des voies du glutamate peuvent être à l'origine de maladies psychiatriques (50).

Les antidépresseurs tricycliques exercent une action sur les récepteurs de type NMDA en inhibant l'ouverture du canal associé au récepteur.

À l'heure actuelle, l'implication du glutamate dans l'anxiété est démontrée, et les différentes molécules potentiellement anxiolytiques sont encore au stade préclinique.

L'effet anxiolytique est observé sur les récepteurs de type NMDA. Dans une étude de Pillay et coll. (53), les molécules MK-801 et AP-7 sont anxiolytiques chez le rat.

Les antagonistes des sites récepteurs de la glycine ont également montré un effet anxiolytique. Cependant, les nombreux effets indésirables liés aux modulations des voies glutamatergiques limitent le développement de ces molécules candidates.

c. Le GABA

L'acide gamma amino butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères. Il est probablement le récepteur le plus répandu dans le système nerveux, et il est estimé que près de 40% des synapses impliquent l'utilisation du GABA et de son récepteur (Figure 11). Ces derniers sont depuis de nombreuses années la piste privilégiée de recherche en matière de traitement luttant contre l'anxiété.

Deux principaux types de récepteurs sont identifiés comme interagissant avec le GABA :

- les récepteurs d'action rapide dits ionotropiques ($GABA_A$ et $GABA_C$) sont de canaux ioniques),
- le récepteur d'action lente dit métabotrope, $GABA_B$ couplé à une protéine G.

L'ouverture du canal ionique induit un afflux d'ions chlore (Cl^-) dans le neurone post-synaptique provoquant un état d'hyperpolarisation, qui réduit l'excitabilité neuronale ;

Son utilisation en pharmacologie est très variée et s'explique de par la présence de plusieurs sites de fixation à sa surface. Les ligands potentiels de ces récepteurs sont :

- les benzodiazépines,
- les barbituriques,
- la progestérone,
- l'alcool,
- l'etomidate.

Le récepteur $GABA_A$ est le type de récepteur présent de façon majoritaire dans le système nerveux central. Il est identifié dans plusieurs types de neurones pour son rôle de régulateur du tonus exciteur : glutamatergique, dopaminergique et sérotoninergique. Il comporte 2 sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ . Le GABA a pour habitude de se lier aux sous-unités alpha et bêta. Le ligand principal visant à lutter contre l'anxiété sous les benzodiazépines, qui se lient aux sous-unités α et γ (55).

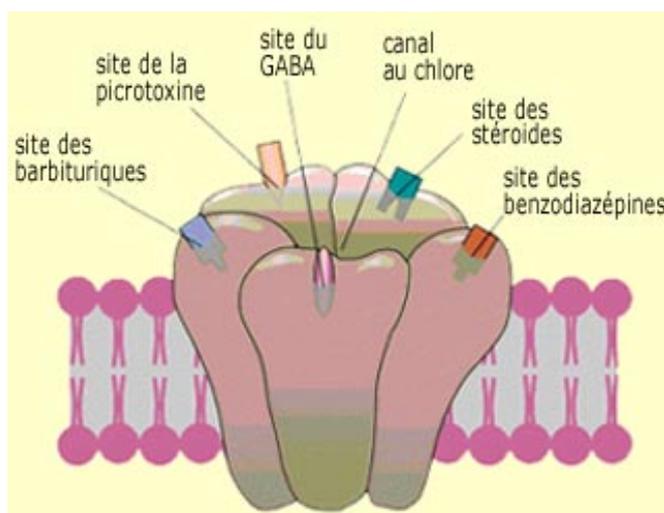


Figure 11 : Le récepteur GABA (54).

Les benzodiazépines

La France fait partie des dix pays les plus consommateurs de benzodiazépines. Chez les patients présentant un trouble anxieux (quel qu'il soit), plus de 50% d'entre eux sont

traités par un représentant de cette grande famille. Si en théorie la durée du traitement ne doit pas excéder 12 semaines, la réalité est toute autre : une étude épidémiologique réalisée en 2004 par Lagnaoui (56), révèle que 75% des patients interrogés traités par benzodiazépines ont une durée de traitement supérieure à 6 mois.

S'agissant de la classe médicamenteuse de référence en matière d'anxiolytiques, c'est la raison pour laquelle cette famille est maintenant détaillée.

Ces molécules ne sont pas uniquement utilisées pour leur propriété d'anxiolyse, mais aussi comme myorelaxant, anesthésiant, hypnotique et anticonvulsivant. Leur mode d'action est clairement élucidé : elles agissent par fixation sur leurs sous-unités, et induisent une diminution du GABA nécessaire à l'ouverture du canal chlore ; suite à la fixation des benzodiazépines, la quantité de GABA nécessaire à l'hyperpolarisation sera donc inférieure à celle nécessaire lorsqu'aucune molécule n'est présente à la surface du récepteur ; nous parlons alors dans ce cas de fixation allostérique positive.

Les benzodiazépines sont réparties en deux catégories du point de vue pharmacologique : celles à demi-vie courte ou intermédiaire et celle à demi-vie longue. Nous retrouvons dans le tableau 11 les différents représentants de cette grande famille d'anxiolytique.

Type de ½ vie	Molécule	Spécialité	Posologies	½ vie (en heures)
½ vie courte ou intermédiaire	Clotiazépam	VERATRAN®	AD : 5 à 30 mg/j en 2 à 3 prises	5
	Oxazépam	SERESTA®	AD : 10 à 50 mg/j	4 à 8
	Lorazépam	TEMESTA® EQUITAM®	AD : 1 à 7,5 mg/j en 1 à 3 prises	10 à 20
	Alprazolam	XANAX®	AD : 0,5 à 4 mg/j en 2 à 3 prises	12
	Bromazépam	LEXOMIL®	AD : 3 à 12 mg/j en 1 à 3 prises	20
½ vie longue	Diazépam	VALIUM®	AD : 5 à 20 mg/j	30 à 50
	Clobazam	URBANYL®	AD : 5 à 60 mg/j	20 à 40
	Nordazépam	NORDAZ®	AD : 7,5 à 15 mg/j	30 à 150
	Prazépam	LYSANXIA®	AD : 10 à 30 mg/j en 1 à 2 prises	30 à 150
	Loflazépatate	VICTAN®	AD : 1 à 3 mg/j en 1 prise le soir	70
	Clorazépatate	TRANXENE®	AD : 25 à 90 mg/j Voie IV lente ou IM : 20 à 200 mg/j	30 à 150

Tableau 11 : Les benzodiazépines (57).

Les avantages des benzodiazépines sont nombreux :

- une activité anxiolytique spécifique, rapide et puissante ;

- une faible toxicité, même en cas de surdosage (mis à part en association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central) ;
- peu d'associations médicamenteuses contre-indiquées.

Les **effets indésirables des benzodiazépines** (38) sont principalement dus à leurs actions thérapeutiques :

- somnolence,
- ralentissement psychomoteur,
- sensation d'ébriété,
- troubles mnésiques antérogrades (effet très marqué si le traitement est prolongé et le dosage élevé),
- comportements paradoxaux : leur prescription est à établir avec grande prudence chez les personnes aux tempéraments agressifs, irritables, instables et impulsifs. il peut être en effet observé des cas d'agressivité, de désinhibitions... ;
- potentialisation des effets de l'alcool : potentialisation des effets psychotropes ;
- dépendance : le risque le plus important lié à la consommation de ces molécules. Les dépendances psychologiques et physiques seront abordées au sein de la troisième partie de ce travail « synthèse des données et pratiques officinales ».

Les **contre-indications aux benzodiazépines** (38) sont rares, mais à prendre en compte :

- myasthénie
- décompensations respiratoires grave (bronchite chronique, asthme décompensé)
- détérioration intellectuelle (démences, confusion mentale)
- apnées obstructives du sommeil et complications

Dans la troisième partie de ce mémoire « synthèse des données et pratiques officinales » seront mentionnés les conditions de prescription, principes d'utilisation des benzodiazépines et protocole de sevrage.

d. La noradrénaline

La noradrénaline est le principal neurotransmetteur du système nerveux central. Elle est produite par une simple hydroxylation de la dopamine réalisée par la dopamine β -hydroxylase. Une fois transportée dans les neurones (localisés pour la majorité dans le

locus cœruleus du tronc cérébral) *via* ses transporteurs spécifiques, elle est catabolisée en 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG).

Les récepteurs à la noradrénaline sont ceux de l'adrénaline : les récepteurs de type α et β , chacun d'eux étant subdivisé en plusieurs sous-types. Dans l'anxiété, le récepteur impliqué est le récepteur α_2 . Ceux-ci agissent en tant qu'autorécepteur par inhibition de la libération continue de la noradrénaline. Les récepteurs β périphériques interviennent, quant à eux, dans les effets autonomes de l'anxiété tels que la tachycardie, la transpiration, les tremblements, mais ne seraient pas impliqués directement dans l'anxiété. Ces symptômes peuvent être soulagés par action des β -bloquants tel que le propranolol ; cependant, les troubles mentaux ne sont pas calmés par l'usage de ces molécules.

Il est retrouvé dans le trouble de panique un excédent de noradrénaline cardiaque qui explique en toute logique les signes observés lors d'une attaque de panique.

Des études ont suggéré que l'activité sympathique est liée à une anxiété accrue (58) ; c'est en effet *via* la yohimbine, une molécule qui augmente le taux de noradrénaline cérébral que ce constat a pu être démontré.

Des classes médicamenteuses agissent sur le taux de noradrénaline cérébral : il s'agit des ISRS, des antidépresseurs tricycliques, des IMAO et des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline (ISRNA) (Venlafaxine, Milnacipran et Duloxétine). Seules la Venlafaxine et la duloxétine sont indiquées dans les troubles anxieux. Dans le tableau (n°12) sont synthétisées les données relatives à ces molécules.

Molécule	Princeps	Indications	Posologies
Venlafaxine	EFFEXOR®	Épisode dépressif majeur TAG Trouble de panique Phobies sociales	TAG : 75 mg LP en une prise, max 225 mg/j. Augmentation par paliers de 15j ou plus. Trouble de panique : 37,5 mg/j pendant 7 jours, puis 75 mg/j, max 225 mg/j.
Duloxétine	CYMBALTA®	Trouble dépressif majeur Douleur neuropathique diabétique périphérique TAG	TAG : 30 mg/j, max 60 mg/j si réponse insuffisante

Tableau 12 : Les ISRNA indiqués dans les troubles anxieux.

Phytothérapie, nutrition et compléments alimentaires dans la prise en charge de l'anxiété

Dans cette seconde partie de mémoire, nous aborderons l'accompagnement du pharmacien dans l'exercice officinal pour les trois troubles que sont le TAG, l'ESPT et le trouble de panique.

Outre les traitements pharmacologiques disponibles sur prescription par les médecins spécialistes et généralistes, les solutions d'accompagnement disponibles et conseillées à l'officine sont nombreuses.

Nous nous intéresserons dans un premier temps à la phytothérapie, puis aux aspects nutritionnels qu'il est bon de rappeler, car de la qualité de notre bien-être mental dépend également de la qualité des aliments que nous ingérons. Nous terminerons par les oligoéléments et l'étude de quelques compléments alimentaires mis sur le marché par les laboratoires pharmaceutiques.

A. La Phytothérapie

3. Généralités et aspect historique des plantes médicinales

Une plante médicinale est une plante dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses, partie définie dans un glossaire des termes de la pharmacognosie dans la Pharmacopée française. Par extension, on appelle souvent « plante médicinale » ou simplement « plante » non seulement l'entité botanique, mais aussi la partie utilisée ou drogue au sens officiel. La partie de la plante retenue est utilisée soit à l'état frais, soit le plus souvent à l'état desséché (60).

L'intérêt et l'engouement pour la phytothérapie observés depuis le début de ce 21^{ème} siècle s'inscrit dans une démarche tout à fait naturelle de notre système de santé, qui à l'heure d'aujourd'hui révèle ses limites socio-économiques, d'innovation et d'efficacité.

En clair, la phytothérapie est une approche novatrice qui comble un vide thérapeutique, et qui permet aussi de répondre à une demande. Les tendances passées de la phytothérapie ont très rapidement connu un essoufflement de par la considération d'un seul principe actif, reconnu à l'époque comme « efficace » dans telle ou telle pathologie.

Aujourd'hui, le retour à la plante entière permet de reconsidérer ses aspects pharmacologiques et d'intégrer le concept de synergie et de potentialisation des

différents constituants de la plante, et l'intérêt d'utiliser la plante entière. À ce concept s'ajoute la notion de prise en compte de la réactivité de l'organisme par une approche physiologique dite intégrative, et non plus uniquement pharmacologique (59). La phytothérapie clinique individualisée répond totalement à ce concept, intégrant l'ensemble des notions de phytothérapie traditionnelle (reconnues par les pharmacopées depuis de nombreuses années et dans de nombreux pays) et prenant en compte la réactivité fonctionnelle physiologique et biologique spécifique à l'individu. De plus, l'utilisation de l'entité de la plante permet d'en réduire les doses, de conserver les synergies et potentialisations des différents composants, et d'en diminuer par conséquent les effets indésirables.

À l'heure actuelle, aucune plante n'a le statut juridique « d'anxiolytique », bien que les effets de certaines plantes soient largement observés au quotidien de notre exercice.

Les plantes mentionnées ci-dessous ont le statut de médicament, et appartiennent par conséquent au monopole pharmaceutique. Chaque plante a son propre dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dit allégé. Celui-ci contient entre autres les données suivantes :

- Documentations chimique et pharmaceutique (similaire aux médicaments),
- Données toxicologiques.

Les essais cliniques ne sont pas exigés, mais les laboratoires les effectuent de plus en plus, afin de mieux conseiller et dispenser ces médicaments d'origine végétale.

Nous étudierons plusieurs plantes et nous verrons les formes galéniques disponibles à l'officine. Chaque plante sera présentée sous forme d'un tableau récapitulatif avec les données essentielles à l'identification, les indications, les précautions d'emplois et leur éventuelle toxicité et effets indésirables.

Concernant les modes d'utilisation, il convient de rappeler au préalable quelques définitions des termes employés au sein des tableaux ci-dessous.

Tisane (61) : c'est une préparation aqueuse pour administration orale, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Les tisanes peuvent être obtenues par les opérations suivantes :

- **Macération** : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à température ambiante, pendant une durée de 30 min,

– **Décoction** : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à l'ébullition, pendant une durée de 15 à 30 min (Attention : ce procédé est impropre aux plantes médicinales à substances volatiles (par exemple les huiles essentielles),

Ces deux procédés conviennent à la plupart des racines, rhizomes et écorces. Pour les drogues à gomme et mucilage, procédez par macération à une température peu élevée.

– **Infusion** : versez sur la drogue l'eau bouillante. Laissez en contact la durée prescrite. Ce procédé convient à la plupart des feuilles, fleurs et organes fragiles.

Macérât glycéринé : préparation liquide obtenue par l'action dissolvante d'un mélange d'alcool et de glycérol sur une matière première végétale (60).

Suspension intégrale de plante fraîche: il s'agit d'un procédé qui consiste à obtenir une suspension contenant l'intégralité des composants de la plante présents au moment de la récolte. Plusieurs étapes sont nécessaires tels que le cryobroyage, la macération, la centrifugation, l'ultrapression moléculaire, la stabilisation des produits...(60).

4. Les plantes utilisées dans les troubles anxieux

a. Le Kava

Le kava est un cas un peu particulier, qu'il est tout de même bon de citer, car celui-ci fait l'objet de nombreuses études.

KAWA	
AUTRES DÉNOMINATIONS	Kawa-Kawa, Kava, Kava-Kava,
NOM LATIN	<i>Piper methysticum</i> Forst.
FAMILLE	<i>Piperaceae</i>
HABITAT	Le Kava est une plante originaire de Nouvelle-Guinée, mais trouvée aujourd'hui dans les îles de l'Océan Pacifique jusqu'aux îles hawaïennes.
DESCRIPTION BOTANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Arbuste vivace par un rhizome pouvant mesurer jusqu'à 3 mètres de haut. • Rhizomes sont de formes cylindriques de 6-12cm de diamètre • Feuilles ternes, souvent rougeâtres, persistantes cordiformes pouvant mesurer jusqu'à 25cm de large. • Épis de fleurs blanches regroupés en inflorescence mâle ou femelle. Les fleurs mâles comprennent deux étamines en filet court. Les fleurs femelles sont constituées d'un ovaire uniloculaire à style en goulot. • Les fruits : baies.
DROGUE VÉGÉTALE	<ul style="list-style-type: none"> • Organes souterrains (rhizome et racines) séchés, qui sont ensuite macérés et pulvérisés. Ancestralement, celle-ci était mastiquée, puis recouverte d'eau.
COMPOSITION CHIMIQUE	<p>Composés responsables de l'activité pharmacologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kavalactones (ou kavapyrones), regroupées en 3 groupes : <ul style="list-style-type: none"> ○ yangonine, deméthoxyyangonine, ○ kawaine, méthysticine, ○ dihydrokawaine, dihydrométhycisticine <p>Ces composants actifs se situent dans la fraction lipophile</p>
USAGES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES	<p>& Indications principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le Kava est utilisé traditionnellement pour ses propriétés anxiolytiques depuis les années 1990. (63). Le dosage recommandé est de 40-70 mg de kavalactones, trois fois par jour (300mg maximum par jour) sur une durée de traitement optimal de 3 mois (62). <p>Indications secondaires (62) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation jusqu'en 1990 dans les cystites • Utilisation dans les cures de sevrage de l'alcoolisme • Utilisation sur la symptomatologie des femmes ménopausées
PHARMACOPÉE FRANÇAISE (XI Ed)	Le Kava n'est pas inscrit à la pharmacopée française.
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	Pas de monopole pharmaceutique pour le Kava.

CONTRE-INDICATIONS	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Parkinson
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas administrer en cas de troubles hépatiques • Ne pas prolonger le traitement au-delà de 4 semaines sans un avis médical
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	Autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (sédation)
TOXICITÉ	Atteintes hépatiques observées en 2001 chez 4 patients.
POSOLOGIE	<p>Dose thérapeutique : sauf indication contraire, la dose journalière de Kava est comprise entre 40 et 70mg de kavalactones à répartir sur trois prises, sans dépasser 300mg par jour.</p> <p>Mode d'administration :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décoction : préparée par macération des rhizomes séchés, cette boisson est largement distribuée dans les bars à Kava au sein des îles du Pacifique. Traditionnellement, cette boisson s'offrait lors de grands rituels et cérémonies. • Extraits secs (gélules, sachets) : dans certains pays où la distribution de Kava est autorisée, des gélules ou sachets sont disponibles.

Tableau 13 : Description et caractéristiques du Kava (64), (65).

Cette plante à un statut très contrasté selon les pays. Par exemple, elle est interdite de commercialisation en Suisse alors qu'elle est très répandue en Allemagne et aux États-Unis.

Nous allons ci-dessous nous pencher sur les aspects de pharmacologie et des études cliniques qui sont menées sur le Kava.

Pharmacologie (64)

Les kavalactones sont facilement absorbés au niveau intestinal. Leur intérêt dans les symptômes anxieux vient du fait qu'ils franchissent la barrière hématoencéphalique. Il a été observé chez les animaux un effet myorelaxant, anesthésique (dont l'effet n'est pas antagonisé par la naloxone).

Leurs actions s'exercent par les effets suivants :

- au niveau du système limbique, une atténuation de celui-ci par action sur le noyau de l'amygdale. Cet effet correspond à l'effet anxiolytique observé ainsi que stabilisant émotionnel.
- effet de myorelaxation
- sédation
- spasmolytique
- neuroprotection : une ischémie créée artificiellement a été limitée par l'administration concomitante d'extrait de Kava.

Études cliniques

Pittler et Ernst (63) ont effectué une méta-analyse en 2003 regroupant sept essais cliniques randomisés. Il en ressort que par rapport au placebo, l'extrait de kava est efficace dans le traitement de l'anxiété, mais ces essais ont été réalisés sur des effectifs peu représentatifs. Des informations supplémentaires sont nécessaires, notamment sur l'innocuité à long terme.

Il a été comparé l'efficacité d'extraits de Kava (210 mg/j) avec l'oxazepam (15 mg/j) ou le bromazepam (9 mg/j) pendant six semaines, en se basant sur l'échelle d'Hamilton (évaluation de l'anxiété). L'amélioration dans les trois cas de figure a été semblable (65).

b. La Passiflore

PASSIFLORE	
AUTRES DÉNOMINATIONS	Passiflore officinale, Fleur de la Passion, Grenadille
NOM LATIN	<i>Passiflora incarnata</i> L.
FAMILLE	Passifloraceae
HABITAT	La Passiflore pousse dans les régions tropicales et subtropicales : en bordure des champs et des fossés ainsi que dans les lieux fertiles et humides. Les principaux producteurs sont l'Italie, l'Espagne, l'Inde et la Floride.
DESCRIPTION BOTANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Plante grimpante à tige ligneuse pouvant atteindre 3 à 9 mètres de hauteur. • Feuilles alternes divisées en 3 lobes aigus finement dentés, et comportent des vrilles à leurs aisselles. • Inflorescences dotées de pétales blancs surmontés de filaments pourpres ou roses sont disposées sur plusieurs rangs, mesurent de 4 à 5 cm de largeur. • Fruit : baie orangée ovoïde de 5 de longueur.
	 
DROGUE VÉGÉTALE	• Parties aériennes (tiges, fleurs et feuilles)
COMPOSITION CHIMIQUE	<p>L'action pharmacologique serait due à une synergie multiple des différents composants chimiques retrouvés dans les parties aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flavonoïdes (2,5%) : isovitexine-2"-glucoside, schaftoside, isoschaftoside, isoorientine-2"-β-D-glucoside, vicénine-2, isoorientine, isovitexine, swertisine ; traces d'orientine et de vitexine ; absence de saponarine. • Polysaccharides : saccharose, fructose, glucose, raffinose... • Huile essentielle (1 mg/kg) : limonène, α-pinène, cumène, zizaène, zizanène. • Alcaloïdes indoliques (peu détectables) à structure β-carboline de type harmane (harmine, harmol, harmalol). • Autres constituants : acides aminés libres, glycoprotéines gynocardine (glucoside cyanogénétique), acides gras (acides linolique et linoléique)
USAGES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES	<p>& Indications principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anxiété : action anxiolytique, préparant à l'endormissement en diminuant la nervosité et l'angoisse. (aucun risque de

	<p>dépendance).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insomnie : induction d'un sommeil proche du sommeil physiologique (indication chez les personnes hyperactives, stressées, et dont l'endormissement est difficile et/ou agité). • Antispasmodique au niveau musculaire (diminution de la fréquence et augmentation de l'amplitude des contractions). • Tachycardie : action sédative sur la fonction cardiaque. • Sevrage aux hypnotiques : administration concomitante lors des phases de sevrage, avec diminution des posologies des hypnotiques. <p>Indications secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antitussif (activité récemment découverte dans un extrait méthanolique des feuilles).
PHARMACOPÉE FRANÇAISE (XI Ed)	Inscrite à la liste A des plantes médicinales traditionnellement utilisées.
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	La Passiflore ne peut pas être vendue par une personne autre qu'un pharmacien, car relève donc du monopole pharmaceutique.
CONTRE-INDICATIONS	À ce jour, aucune contre-indication n'est retenue.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	Pas de restriction chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	Aucune interaction médicamenteuse n'est actuellement décrite.
TOXICITÉ	Aucune toxicité n'est associée avec la Passiflore.
POSOLOGIE	<p>Quelques modes d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisane : par infusion de 10 à 15 g/l pendant 10 minutes, selon une posologie de 3 fois 500ml par jour. • Macérât glycérolé de plante fraîche: 3 cuillères à café par jour (posologie adulte) dont une avant de se coucher. • Suspension intégrale de plante fraîche (SIPF) : 1 mesure de 2,5ml 3 fois par jour dont une avant de se coucher, à diluer dans un verre d'eau. • Extrait sec (gélule): 1 gélule matin et soir avec un verre d'eau.

Tableau 14 : Description et caractéristiques de la Passiflore (66), (67), (68).

c. La Valériane

VALÉRIANE	
AUTRES DÉNOMINATIONS	Herbe aux chats
NOM LATIN	<i>Valeriana officinalis</i> L.
FAMILLE	Valerianaceae
HABITAT	La Valériane est une plante commune en France et en Europe, à l'exception des régions méditerranéennes. Elle se trouve dans des endroits humides et marécageux (bois humides, bords des ruisseaux).
DESCRIPTION BOTANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Plante herbacée vivace à tige creuse et cannelée pouvant atteindre 1,5 m de hauteur. • Feuilles en rosettes à la base de la plante, toute pennatiséquées, à 13-21 segments lancéolés, entiers ou superficiellement dentés. • Inflorescences blanches ou rosées, de petites tailles, hermaphrodites, en corymbes amples et assez serrés. • Le fruit est un akène doté d'une aigrette plumeuse. • Le rhizome mesure environ 5 cm de long et 3 cm de diamètre, et les racines mesurent environ 10cm de long et 1mm de diamètre. <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;">   </div>
DROGUE VEGETALE	<ul style="list-style-type: none"> • Parties souterraines (rhizomes et petites racines)
COMPOSITION CHIMIQUE	<p>L'action pharmacologique serait due à une synergie multiple des différents composants chimiques retrouvés dans les parties souterraines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Huile essentielle : acétate de bornyle, monoterpènes (camphène, α-pinène), sesquiterpènes (β-caryophyllène, cadinène, valènes, valérenal, valéranone, cryptofauro)l) • Iridoïdes : valépotriates (valériana-époxy-triesters) : valtrate, isovaltrate, acévaltrate, dihydrovaltrate, isovaléroxyhydrodihydrovaltrate... • Acides sesquiterpéniques : acides valérénique, acétoxyvalérénique, hydroxyvalérénique • Autres constituants : acide trans-hespéridique, lignanes, acide gamma aminobutyrique
USAGES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES	<p>& Indications principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anxiété : action anxiolytique, comme alternative aux benzodiazépines dans les troubles d'origine non psychotique ; diminution de l'agressivité (ne provoque pas d'accoutumance). • Anxiété liée au sevrage tabagique : diminution de l'anxiété et de la nervosité pouvant apparaître lors d'un sevrage.

	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnie : réduction du temps d'endormissement et amélioration de la qualité du sommeil. (ne provoque pas d'accoutumance).
PHARMACOPÉE FRANÇAISE (XI Ed)	Inscrite à la liste A des plantes médicinales traditionnellement utilisées.
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	La Passiflore ne peut pas être vendue par une personne autre qu'un pharmacien, car relève donc du monopole pharmaceutique.
CONTRE-INDICATIONS	À ce jour, aucune contre-indication n'est retenue.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	Pas de restriction chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	Aucune interaction médicamenteuse n'est actuellement décrite.
TOXICITÉ	Aucune toxicité n'est associée avec la Valériane
POSOLOGIE	<p>Quelques modes d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisane : par infusion de 10 g/l pendant 10 minutes, selon une posologie de 3 fois 500ml par jour. • Macérât glycérolé de plante fraîche: 3 cuillères à café par jour (posologie adulte) dont une avant de se coucher. • Suspension intégrale de plante fraîche (SIPF) : 1 mesure de 2,5ml 1 à 4 fois par jour dont une avant de se coucher (à diluer dans un verre d'eau). • Extrait sec (gélule): <ul style="list-style-type: none"> ○ Adulte : 2 gélules le soir avant le repas, puis 2 gélules au moment du coucher avec un verre d'eau. ○ Enfant : 1 gélule le soir avant le repas, puis 1 gélule au moment du coucher avec un verre d'eau.

Tableau 15 : Description et caractéristiques de la Valériane (67), (68), (69).

d. L'aubépine

AUBÉPINE	
AUTRES DÉNOMINATIONS	Épine de mai, noble épine de mai, poire d'oiseau, sénellier, Valériane du cœur
NOM LATIN	<i>Crataegus laevigata</i> (Poiret) DC.
FAMILLE	Rosacées
HABITAT	L'aubépine est très répandue dans les haies en France et en Europe, mais également en Amérique du Nord où elle a été introduite.
DESCRIPTION BOTANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'un arbuste buissonnant à branches épineuses pouvant atteindre 3 à 4 m de hauteur. • Les feuilles sont lobées et de couleur vert brillant. • Les inflorescences sont groupées en corymbe, et de couleur blanches ou roses, et fortement odorantes. Calice à dents triangulaires. • Fruit est une drupe qui est de couleur rouge à maturité.
	
DROGUE VEGETALE	<ul style="list-style-type: none"> • Sommités fleuries (et quelques feuilles)
COMPOSITION CHIMIQUE	<p>L'action pharmacologique serait due à une synergie multiple des différents composants chimiques retrouvés dans les parties aériennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flavonoïdes (2,1%) : hétérosides de flavonols (hyperoside, rutine), C-glycosylflavones dérivant de l'apigénol (vitexine), C-glycosylflavones dérivant de la lutéoline (orientine et isoorientine). • Proanthocyanidols (2,5 à 4,5%) : procyanidine. • Huile essentielle : traces. • Amines aromatiques : phényléthylamine, tyramine. • Acides triterpéniques : acides crataegolique, ursolique, oléanique • Acides phénols
USAGES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES	<p>& Indications principales : dues à une synergie des flavonoïdes et proanthocyanidines.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration du débit coronarien • Action sur le rythme et la fréquence cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> ○ Inotrope positif ○ Cronotrope négatif ○ Dromotrope positif

	<ul style="list-style-type: none"> • Action hypotensive due à une dilatation des vaisseaux périphériques • Action neurosédative dans l'insomnie, l'émotivité, l'irritabilité.
PHARMACOPÉE FRANÇAISE (XI Ed)	Inscrite à la liste A des plantes médicinales traditionnellement utilisées.
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	L'aubépine ne peut pas être vendue par une personne autre qu'un pharmacien, car relève donc du monopole pharmaceutique.
CONTRE-INDICATIONS	À ce jour, aucune contre-indication n'est retenue.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	Pas de restriction chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	Aucune interaction médicamenteuse n'est actuellement décrite.
TOXICITÉ	Aucune toxicité n'est associée avec la Passiflore.
POSOLOGIE	<p>Quelques modes d'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tisane : par infusion de 20 g/l pendant 15 minutes, selon une posologie de 2 fois 250 ml par jour. • Teinture : 20 à 25 gouttes, matin, midi et soir avant les repas. • Macérat glyciné de plante fraîche: 3 cuillères à café par jour dont une avant de se coucher. • Suspension intégrale de plante fraîche (SIPF) : une mesure de 2,5ml 3 fois par jour (à diluer dans un verre d'eau). • Extrait sec (gélule): une gélule matin, midi et soir avec un verre d'eau. Possibilité de prendre jusqu'à 5 gélules par jour.

Tableau 16 : Description et caractéristiques de l'Aubépine (68), (70).

e. L'Eschscholtzia

ESCHSCHOLTZIA	
AUTRES DÉNOMINATIONS	Pavot de Californie
NOM LATIN	<i>Eschscholtzia californica</i> Cham.
FAMILLE	Papaveraceae
HABITAT	Cette plante est originaire de Californie, mais a été introduite en Europe où elle s'y est très bien acclimatée.
DESCRIPTION BOTANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit d'une plante herbacée à tiges couchées puis dressées pouvant atteindre 40 à 50 cm de haut. • Les feuilles, de couleur verte, sont très finement découpées. • Les fleurs solitaires ont 4 pétales de couleur orange ou jaune.
	
DROGUE VÉGÉTALE	<ul style="list-style-type: none"> • Plante entière ou partie aérienne fleurie
COMPOSITION CHIMIQUE	<p>L'action pharmacologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcaloïdes isoquiboléiques ou en dérivant : <ul style="list-style-type: none"> ○ Protopine (groupe des pavines) ○ Eschscholtzine (groupe des pavines) ○ Californidine (structure très proche du précédent) • Proanthocyanidols (2,5 à 4,5%) : procyanidine • Huile essentielle : traces • Amines aromatiques : phényléthylamine, tyramine • Acides triterpéniques : acides crataegolique, ursolique, oléanique • Acides phénols
USAGES PROPRIÉTÉS MÉDICINALES	<p>& Indications principales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypnotique : insomnie d'endormissement (diminution du temps d'endormissement), et insomnie de la deuxième phase de la nuit. • Anxiété, émotivité, stress. • Désaccoutumance aux anxiolytiques de synthèse : l'Eschscholtzia permet une diminution progressive des doses sur 2 ou 3 mois. • Amélioration de la qualité du sommeil, sans agitation nocturne et cauchemar.

PHARMACOPÉE FRANÇAISE (XI Ed)	L'Eschscholtzia est inscrite à la liste A des plantes médicinales traditionnellement utilisées.
MONOPOLE PHARMACEUTIQUE	L'Eschscholtzia ne peut pas être vendue par une personne autre qu'un pharmacien, car relève donc du monopole pharmaceutique.
CONTRE-INDICATIONS	À ce jour, aucune contre-indication n'est retenue.
PRÉCAUTIONS D'EMPLOI	Pas de restriction chez la femme enceinte ou en période d'allaitement.
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	Aucune interaction médicamenteuse n'est actuellement décrite.
TOXICITÉ	Aucune toxicité n'est associée avec l'Eschscholtzia.
POSOLOGIE	Quelques modes d'utilisation : <ul style="list-style-type: none"> • Tisane : par infusion de 10 g/l pendant 15 minutes, selon une posologie de 200 ml par jour à prendre en 2 fois, au repas du soir, et avant le coucher. • Teinture : 50 gouttes au repas du soir et 50 gouttes au coucher. Possibilité de reprendre 50 gouttes si réveil dans la nuit. • Macérât glycéринé de plante fraîche: 2 cuillères à café par jour dont une avant de se coucher. • Suspension intégrale de plante fraîche (SIPF) : une mesure de 2,5ml 3 fois par jour, à diluer dans un verre d'eau. • Extrait sec (gélule): 2 gélules le soir au dîner et 2 gélules avant de se coucher (posologie adulte), et une gélule le soir au dîner et une gélule avant de se coucher (posologie enfant).

Tableau 17 : Description et caractéristiques de l'Eschscholtzia (67), (68).

5. Conseil officinal et utilisations de ces plantes

L'utilisation de ces plantes dans la prise en charge de l'anxiété se fait de façon prépondérante sous forme d'accompagnement des traitements pharmacologiques, ou en relai des molécules type benzodiazépine. Ces plantes peuvent être conseillées seules, ou en association ; par exemple, un simple problème d'insomnie, sans symptomatologie anxieuse et autres signes de stress, peut être pris en charge par l'Eschscholtzia uniquement.

De façon identique, une anxiété légère associée à une insomnie, et sans phénomène de tachycardie associée, peut-être prise en charge avec la Valériane et l'Eschscholtzia. En milieu officinal, le conseil et la dispensation de phytothérapie sont des pratiques qui deviennent de plus en plus courantes et qui répondent dans certaines situations, à une demande spontanée des patients.

Ces plantes sont couramment proposées sous des formes simples, mais également sous formes associées (plusieurs plantes sont alors associées au sein d'une forme galénique).

a. Formes simples

- **Gélules :**

Toutes les plantes décrites précédemment se trouvent sous forme simple, et facilement approvisionnement par le pharmacien. Plusieurs laboratoires les proposent, et présentent l'avantage de pouvoir être combiné entre elles afin de s'adapter à chaque type de pathologie et donc à chaque patient.

- **Macérât glycérimé :**

Les laboratoires proposent aussi des produits dérivants des macérât glycérimé. Il s'agit des extraits de plantes standardisés (EPS) de plantes fraîches se présentant en flacons. La différence avec de simples macérâts est l'étape de lixiviation, au cours de laquelle les constituants de la plante sont extraits à des degrés alcooliques croissants. Ces macérâts sont considérés comme des matières premières à usage pharmaceutique et sont donc sous le contrôle du pharmacien.

Ces préparations liquides ont l'avantage de pouvoir être combinées entre elles, et donc de pouvoir s'adapter à chaque patient.

Par exemple, un patient présentant une anxiété avec palpitation, et insomnie d'endormissement se verra conseiller par le pharmacien un mélange de macérât d'aubépine et d'eschsoltzia.

b. Formes associées

Les associations de plantes correspondent à l'association des plantes unitaires vues précédemment. Elles présentent l'intérêt de constituer une prise unique pour les patients chez qui le conseil s'est conclu par une dispensation de deux plantes ou plus. Selon les laboratoires, les associations de plantes sont spécifiquement ciblées vers telle ou telle indication thérapeutique. Généralement, le packaging et le nom de ces produits sont très ciblés vers l'indication.

- Gélules :

Sur les troubles anxieux, et selon les symptômes retrouvés, il est très fréquemment retrouvé les associations suivantes :

- **Aubépine + passiflore**, si anxiété généralisée (sur le TAG particulièrement).
- **Aubépine + eschsoltzia**, si symptômes cardiaques associés à une insomnie d'endormissement ou de 2^{ème} phase de sommeil.
- **Eschsoltzia + valériane**, en cas de nervosité et stress, et pour les insomnies d'endormissement ou de 2^{ème} phase de sommeil.
- **Valériane + aubépine**, notamment en cas de nervosité et anxiété associées à un sevrage tabagique.

- Macérâts glycérimé :

Les mêmes plantes sont également disponibles en macérât, et peuvent aussi être combinées entre elles.

B. Alimentation et compléments alimentaires

Les troubles de l'humeur, de façon générale, sont très largement influencés par l'activité neuronale et l'état nutritionnel tels que la prise des repas, le choix des aliments et leurs constituants chimiques. Les perturbations biochimiques observées au sein de ces troubles sont essentiellement causées par des déficiences nutritionnelles. Bien souvent, les personnes en état de stress présentent des perturbations du comportement alimentaire : grignotage intempestif, boulimie, entraînant un excès d'hydrates de carbone et de graisses pour essayer de calmer leur stress.

L'objectif de ce chapitre est d'étudier et de fournir les données nécessaires afin de voir si une alimentation saine, naturelle et complète, éventuellement couplée à des compléments alimentaires, contribue à rétablir un équilibre chez les patients anxieux.

Il est du devoir du pharmacien et de l'équipe officinale de contribuer à prodiguer des conseils en matière de nutrition chez les patients le nécessitant. La démarche nutritionnelle est un moyen d'aider les patients à prendre en charge eux-mêmes leur maladie en les rendant actifs et en les faisant sortir de la spirale des traitements médicamenteux (en annexe 4, les différentes allégations pouvant influencer le patient dans l'élaboration de ses menus sont expliquées).

Nous aborderons dans un premier temps l'aspect alimentaire, puis nous nous pencherons sur les compléments alimentaires sachant que l'un ne va pas sans l'autre.

1. Alimentation et macronutriments

Une alimentation saine, passe par un bon équilibre des trois composants suivants : glucides, lipides et protéines. Voici quelques rappels concernant l'équilibre alimentaire.

a. Les glucides

Les glucides, ou hydrates de carbone sont des structures chimiques associant des molécules de carbone et d'eau qui présentent une grande diversité structurale et fonctionnelle. En nutrition, nous distinguons les glucides digestibles et les glucides non digestibles (les fibres).

Leur intérêt énergétique est important : un gramme de glucide apporte 4 kcal soit 16,8 kJ. Idéalement, l'apport en glucides doit représenter 50 à 55% de l'apport énergétique total (AET), soit 200 à 250 grammes de glucide par jour. Les 3/4 de ces glucides devraient être apportés par des produits céréaliers ou des légumineuses à index glycémiques faibles. Ce dernier reflète le pouvoir hyperglycémiant des aliments (Tableau 17).

Il est détaillé au sein du tableau ci-après les index glycémiques correspondant à des aliments de consommation régulière.

Index glycémiques faibles (<39)		Index glycémiques moyens (40 à 59)		Index glycémiques élevés (> 60)	
Haricot coco, mange-tout, plat, pois...	15	Lactose	40	Muesli (avec sucre, miel...)	65
Haricots blancs, noirs ou rouges	35	Litchi	50	Navet (cuit)	65
Haricots verts	30	Macaronis	50	Nouilles	70
Jus de citron (sans sucre)	20	Mangue (fruit frais)	50	Nouilles / vermicelles	65
Jus de tomate	35	Moutarde (avec sucre ajouté)	55	Pain au chocolat ou au lait	65
Lait de soja	30	Muesli (sans sucre)	50	Pain au levain	65
Lait (écrémé ou non)	30	Noix de coco	45	Pain blanc	90
Lentilles	30	Pâte à tartiner	55	Pain de mie ou hamburger	85
Maïs	35	Pain au levain	40	Pastèque	75
Clémentines, mandarines	30	Pain grillé	45	Pizza	60
Moutarde	35	Papaye (fruit frais)	55	Polente	70
Navet (cru)	30	Patate douce	50	Pomme de terre en flocons	90
Oignons	15	Pâtes	50	Pomme de terre en purée	80
Olives	15	Poire (fruit frais)	40	Pomme de terre au four	95
Oranges (fruit frais)	35	Petits pois (boîte)	45	Pomme de terre vapeur	70
Pamplemousse	25	Pruneaux	40	Pomme de terre frites	95
Pêches	35	Raisin (fruit frais)	45	Pop corn (sans sucre)	85
Petits pois, pois chiches	35	Riz basmati	45	Potiron	75
Poireaux	15	Sablé (sans sucre)	40	Poudre chocolatée	60
Poivrons	15	Sarrazin, blé noir	40	Raisins secs	65
Pomme (compote)	35	Sauce tomate, coulis de tomate (avec sucre)	45	Ravioles	70
Pomme, poire (fruit frais)	35	Sorbet (sans sucre)	40	Risotto	70
Prunes (fruit frais)	35	Spaghettis al dente	40	Riz à cuisson rapide	65
Radis	15	Spaghettis bien cuits	55	Riz au lait (sucré)	75
Ratatouille	20	Sushis	55	Riz blanc standard	70
Riz sauvage	35	Tagliatelles	55	Riz de Camargue	60
Salade verte	15	Topinambour	50	Semoule	60
Salsifis	30			Sodas	70
Sauce tomate, coulis de tomate (sans sucre)	35			Sorbet (sucré)	65
Tofu (soja)	15			Sucre blanc, roux, complet	70
Tomates	30			Tacos	70
Tomates séchées	35				
Vinaigre	5				
Yaourt édulcoré	15				
Yaourt nature	35				

Tableau 18 : index glycémique des aliments.

Le cerveau consomme 20 à 30% de l'énergie de notre organisme, essentiellement sous forme de glucose (environ 150 g/j), sauf dans les situations de jeûne prolongée où dans ce cas il utilisera les corps cétoniques. Il faut fournir ce glucose au cerveau de manière constante, car il n'en fait pas de réserve. Les fluctuations du glucose sanguin, par

exemple observées de façon importante lors d'une hypoglycémie, influent sur l'humeur et notamment sur l'angoisse, l'anxiété et la dépression.

Que conseiller en termes d'apports glucidiques pour nos patients ?

- Des aliments à index glycémiques faibles,
- Prendre les repas à heure régulière
- Ne pas hésiter à prendre une collation (combinant glucides, protéines) matin et après-midi afin d'éviter toute fluctuation de la glycémie.

b. Les lipides

Il existe une grande diversité de lipides alimentaires, mais ceux-ci partagent tous la caractéristique commune d'être composés d'acides gras. Certains aliments contiennent des lipides dits « visibles » (tels que le beurre, l'huile, la crème) et d'autres, dits « invisibles » (viande, poisson...). Les lipides présents dans l'alimentation permettent l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K. Dans une alimentation équilibrée, la portion de lipides doit correspondre à 35% de l'énergie totale, soit environ 70 g/j avec un apport équilibré en acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés (71).

Sur le plan énergétique, un gramme de lipide apporte 9 Kcal, soit 37,8 kJ.

- Les acides gras saturés

Leur formule chimique est $C_nH_{2n}O_2$ sont les acides gras qui sont associés à une élévation du risque cardiovasculaire s'ils sont consommés en trop grande quantité.

- Les acides gras insaturés

Leur formule chimique est $C_nH_{2n+1}O_2$. Ils peuvent être mono ou polyinsaturés.

Parmi les acides gras insaturés apportés par l'alimentation, les acides gras *trans* ont une double liaison en position *trans*, contrairement aux insaturés synthétisés entre autre par l'organisme qui eux sont en position *cis*. Ceux-ci sont d'origines très différentes.

Les acides gras *trans* d'origine naturelle sont produits dans le tube digestif des ruminants par les bactéries y résidant, et sont ensuite incorporés dans leur lait. Par conséquent, nous les retrouvons dans le lait, les produits laitiers et les viandes.

Les acides gras *trans* d'origine technologique sont synthétisés par un procédé industriel tel que l'hydrogénation des huiles végétales (les graisses passent de l'état liquide à

solide, les rendant moins sensibles à l'oxydation). Ces acides gras sont utilisés dans l'industrie agroalimentaire comme conservateurs et/ou stabilisateurs, et rendent les aliments plus fermes et plus stables (et donc moins sensibles à l'oxydation et donc au rancissement).

Une consommation excessive d'acide gras *trans* (au-delà de 2% de l'apport énergétique total) a montré une augmentation excessive des risques cardiovasculaires *via* une augmentation du LDL cholestérol et une diminution du HDL cholestérol. Cependant, aucune augmentation du risque cardiovasculaire n'a été observée avec la consommation d'acides gras *trans* d'origine naturelle (72).

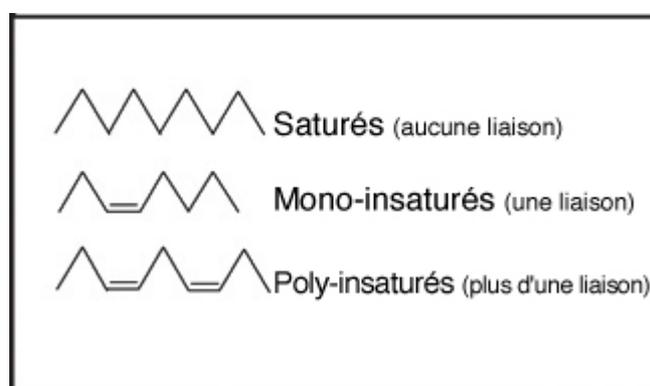


Figure 18 : les différents types d'acides gras en représentation chimique.

Nous détaillons ci-après deux familles d'acides gras essentiels, qui appartiennent respectivement aux oméga-6 et -3, aux travers de deux exemples. Nous verrons ensuite comment l'une de ces deux familles possède un potentiel intéressant chez le patient anxieux.

Un acide gras est dit essentiel s'il assure des fonctions physiologiques majeures, dont la biosynthèse n'est pas possible chez l'être humain : il doit donc être apportée par l'alimentation.

- **L'acide linoléique (71)**

L'acide linoléique, appartenant à la famille des oméga-6, est un acide gras polyinsaturé essentiel, précurseur et représentant majeur de cette famille. Ces oméga-6 sont particulièrement abondants dans les huiles de tournesol, de soja, de raisin, de maïs ainsi que dans les volailles grasses.

- L'acide alphalinoléique (71)

L'acide alphalinoléique, appartenant à la famille des oméga-3, est un acide gras polyinsaturé. Ces oméga 3 sont particulièrement présents dans les huiles de noix, de soja et les poissons gras (saumon, sardines, maquereau, hareng). Dans cette grande famille, les acides gras EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque), présents en quantité importante dans les poissons gras, présentent un effet vasculo-protecteur. Ne pouvant être synthétisé en quantité suffisante, le DHA est considéré comme indispensable, alors que l'EPA est considéré comme conditionnellement indispensable.

La figure n°22 illustre les deux voies métaboliques des oméga-3 et oméga-6.

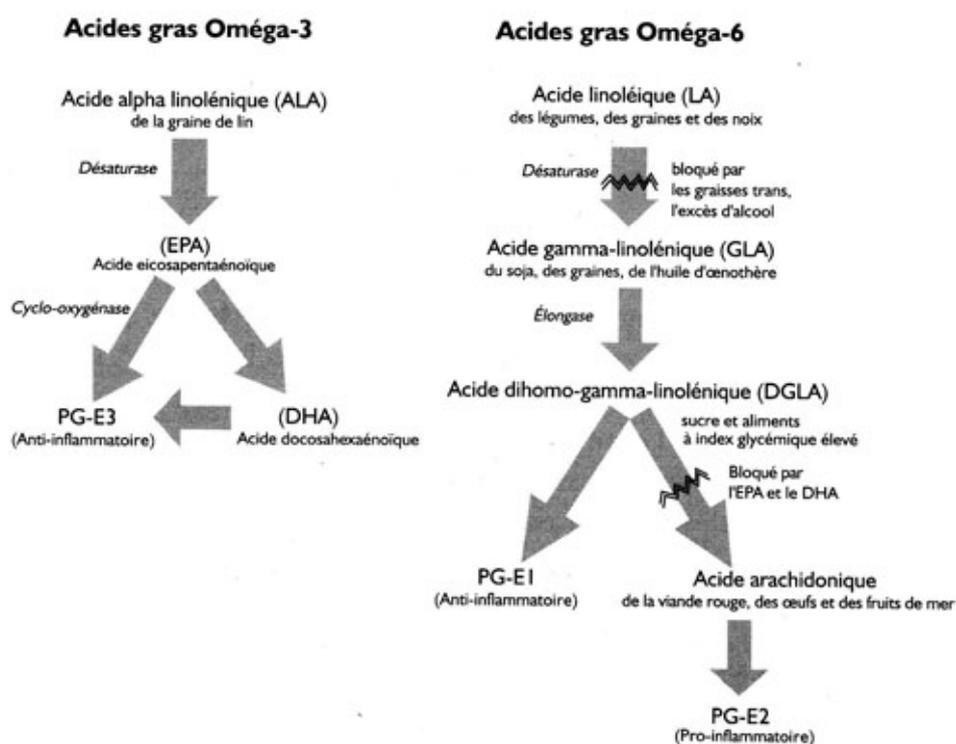


Figure 19 : Voies métaboliques des oméga-3 et -6.

Oméga 3 et anxiété

Les acides gras oméga-3 polyinsaturés sont des molécules sur lesquelles la vitamine B3 (et d'autres) se fixe avec des enzymes pour y former les prostaglandines de série 3. Les acides gras tels que les EPA et DHA abaissent le niveau d'anxiété en diminuant les niveaux sériques de noradrénaline. Par exemple, une préparation contenant 762 mg d'un mélange de ces deux acides diminuerait en deux mois de 30% le taux de noradrénaline (74). Une seconde étude au sein d'une population d'étudiants en

médecine a montré qu'une supplémentation en oméga-3 réduit de 20% l'anxiété, à un dosage de 2,5 g/j (93).

De façon similaire, la symptomatologie de l'agoraphobie peut être diminuée par l'apport d'oméga-3. Sur une posologie de deux à six cuillerées à soupe par jour d'huile de lin apportant 0,2 à 1 g/j d'acide alphasélinoléique, l'agoraphobie diminue chez 75% des patients (75).

Que conseiller en termes d'apports lipidiques pour nos patients ?

- Limiter l'apport des graisses saturées (margarine, beurre, amande sèche, noix de coco, corps gras pour friture...);
- Privilégier les huiles végétales par rapport aux graisses d'origines animales;
- Pour un adulte consommant 2000 kcal / jour, les recommandations en apport d'acides gras sont les suivantes (tableau 19).

Type d'acide gras		ANC (Apport nutritionnel conseillé)
AG essentiels	Acide linoléique (huile de pépins de raisin, huile de tournesol...)	4%
	Acide α -linoléique (huile de noix, huile de colza, noix séchée...)	1%
	DHA	250 mg
AG non essentiels	EPA	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	$\leq 8\%$
	Acides gras saturés totaux	$\leq 12\%$
	Acide oléique	15-20%

Tableau 19 : ANC des acides gras essentiels et non essentiels (76).

c. Les protéines et acides aminés

Constituants essentiels de notre organisme, les protéines sont constituées de longues chaînes d'acides aminés attachés les uns aux autres par des liaisons peptidiques. Chimiquement deux types de protéines sont distingués :

- les holoprotéines, qui ne comportent que des acides aminés,
- les hétéroprotéines qui comportent en plus une partie glucidique (glycoprotéine), lipidique (lipoprotéine) ou minérale.

Les protéines ont des fonctions très diverses au sein de l'organisme :

- Structure de soutien (collagène, tissus musculaires, phanères, peau...),
- Transport de l'oxygène dans le sang (hémoglobine),
- Catalyseurs de réactions chimiques *in vivo* : les enzymes,
- Messagers chimiques : les hormones,
- Fonction au sein du système immunitaire : les anticorps.

Les protéines apportées par l'alimentation sont d'abord fragmentées en acides aminés, puis incorporées dans les cellules qui s'en servent pour la synthèse de leurs propres protéines.

Dans une alimentation équilibrée, la portion de protéines doit correspondre à 10 à 27% de l'énergie totale (77) soit environ 0,83 à 2,2 grammes de protéines/kg/j pc. Chez le sujet âgé, l'apport nutritionnel conseillé est légèrement plus élevé (autour de 1g/kg/j.

Sur le plan énergétique, un gramme de protéine apporte 4 Kcal, soit 17 kJ.

En ce qui concerne les sources de protéines, nous distinguons deux sources principales alimentaires :

- les protéines animales, fournies principalement par la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers...Ce sont les protéines les plus équilibrées, car elles contiennent tous les acides aminés indispensables, et en bonne proportion. De plus celles-ci sont très digestibles ;
- les protéines végétales, fournies en grande quantité par les légumineuses, les céréales, ou encore les graines oléagineuses (cacahuètes, amandes, pistaches...). Celles-ci ont une valeur nutritionnelle moindre, car elles sont carencées en certains acides aminés (la lysine pour les céréales et les acides aminés soufrés pour les légumineuses).

Une alimentation équilibrée doit donc associer protéines animales (au moins 50%) et protéines végétales. Afin d'obtenir un apport équilibré en acides aminés à partir des protéines végétales, il est nécessaire d'associer différents aliments : par exemple, des graines de légumineuses (lentille, fèves, pois) avec des céréales (riz, blé, maïs).

Que conseiller en termes d'apports protéiniques pour nos patients ?

- un apport d'au moins 1/3 de protéines animales et 2/3 de protéines végétales par jour est nécessaire ;
- les apports en matière de protéines végétales doivent être judicieusement combinés entre eux pour un apport optimal ;

- attention aux hypoprotéinémies souvent présentes chez les sujets âgés qui reflètent un état de déficit nutritionnel. Des aliments hyperprotéinés sont disponibles sur prescription du médecin et en dispensation en pharmacie d'officine.

2. Compléments alimentaires et supplémentation

En parallèle d'une alimentation bien équilibrée, un accompagnement thérapeutique par compléments alimentaires peut s'avérer très intéressant afin d'aider l'organisme à affronter les états d'anxiété. Différents oligoéléments contribuent principalement au bon fonctionnement cérébral, à une meilleure gestion du stress, à un contrôle de ces émotions et bien d'autres encore, sont très efficaces dans la prise en charge de l'ensemble de ces troubles anxieux. Les différents laboratoires ayant mis sur le marché ces compléments alimentaires ont, pour la plupart, associé de façon judicieuse les oligoéléments d'intérêt thérapeutique (pour les états de dysfonctionnement cérébral) et pour certains avec la phytothérapie.

Les compléments alimentaires sont "des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique" (100).

Contrairement aux médicaments, leur commercialisation ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché. Depuis plusieurs années, on constate une augmentation de la consommation de compléments alimentaires dans la population française.

Nous verrons dans un premier temps les différents oligoéléments intervenant dans les troubles anxieux et états de dysfonctionnement mentaux, puis nous procéderons à l'étude de certaines associations proposées par les laboratoires pharmaceutiques.

a. Le magnésium

Le magnésium est un oligoélément indispensable à l'organisme qui intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques comme :

- les réactions enzymatiques (il active entre autres l'ATPase membranaire, agit dans les réactions d'oxydoréduction...),
- la régulation thermique,
- la régulation du métabolisme osseux,
- les échanges d'ions.

L'organisme adulte renferme environ 25 g de magnésium dont la moitié se trouvant dans les os, un quart dans les muscles et le reste se répartit entre le foie, les reins, le tube digestif et le plasma.

Les besoins en magnésium chez un adulte sont de 250 à 350 mg/j et sont cependant plus élevés chez l'enfant et la femme enceinte. Attention, la supplémentation en magnésium est contre-indiquée chez les insuffisants rénaux. Lors de déficits en magnésium les signes suivants peuvent être observés :

- asthénie,
- insomnie,
- troubles neuromusculaires (spasmophilie, tétanie),
- anxiété,
- troubles digestifs,
- nausées,
- stress.

Les apports recommandés en magnésium sont de 6 mg/j/kg pc, soit entre 360 et 420 mg pour un adulte. Les principales sources alimentaires de magnésium sont les céréales complètes, les fruits oléagineux (amandes, noix), les légumes secs, le chocolat et quelques eaux minérales.

Il est observé chez l'homme présentant un déficit en magnésium (avec spasmophilie, hyperventilation), qu'une anxiété élevée est très souvent associée. Chez l'animal, après une lésion cérébrale induisant une importante anxiété chez celui-ci, une prise de sulfate de magnésium permet à cette anxiété de diminuer considérablement (78).

Le magnésium ne traite pas l'anxiété, mais en diminue les signes physiques associés : crampes musculaires, tétanie et nervosité et est également le principal élément capable de contrôler le syndrome d'hyperventilation et la spasmophilie.

D'un point de vue physiologique, le magnésium est considéré comme un inhibiteur naturel du stress, celui-ci faisant notamment subir à l'organisme une fuite urinaire du magnésium au cours d'un processus d'échange avec l'entrée du calcium dans les cellules. Chez l'être humain, le stress initié par ce processus conduit à des troubles anxieux, voire même à des épisodes dépressifs (79). Le magnésium contribue à maintenir les niveaux de cortisol dans l'organisme en empêchant sa montée (qui contribuerait à un stress excessif).

En cas d'anxiété associée à une carence en magnésium (caractérisée par les troubles précédemment cités), un apport de 200 à 800 mg de magnésium par jour est recommandé. Attention à ne pas dépasser ces doses, car le magnésium peut induire

des troubles digestifs. Selon l'étude SU.VI.MAX (80), sept Français sur dix ont un apport en magnésium inférieur aux apports nutritionnels conseillés.

Les vitamines du groupe B

Les vitamines B1, B6, B9 et B12 sont particulièrement reconnues pour jouer un rôle dans le bon fonctionnement du cerveau humain. Nous les détaillerons afin d'identifier leurs rôles respectifs, et voir si une supplémentation, dans des situations de troubles anxieux, paraît judicieuse ou non.

b. La vitamine B1

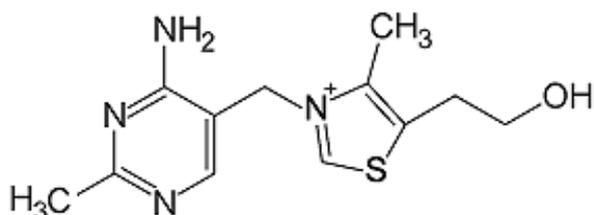


Figure 20 : La vitamine B1 (81).

La vitamine B1 appelée également thiamine, est une vitamine hydrosoluble, précurseur de la thiamine pyrophosphate, coenzyme essentielle à certaines enzymes décarboxylases. Elle joue un rôle très important pour le processus de glycolyse (réaction de dégradation du glucose par les cellules de l'organisme pour produire de l'énergie sous forme d'ATP), et tient par conséquent une place prépondérante dans le métabolisme glucidique et dans la bonne utilisation de l'énergie disponible. Le cerveau étant le plus gros consommateur de glucose (et chez qui nous retrouvons donc massivement le processus de glycolyse), il apparaît logique que la vitamine B1 soit prise en compte dans les dysfonctionnements cérébraux ; elle est l'une des vitamines dont les apports sont les plus insuffisants chez l'homme, puisqu'environ 50% des adultes seraient en dessous des apports conseillés. Ce déficit est observé chez les personnes consommant de manière excessive des « fast-foods », des buveurs importants de boissons alcoolisées ou de boissons gazeuses type sodas. Le mécanisme est simple : une surconsommation de glucides entraîne sa surconsommation par le cerveau et une diminution de son absorption.

Selon Williams et coll. (83), une restriction prolongée et modérée en vitamine B1 exposerait à de l'anxiété, de l'agitation et de l'instabilité émotionnelle. Une carence en

thiamine est responsable d'une pathologie nommée le bériberi (en cinghalais : « je ne peux pas, je ne peux pas ») caractérisée par une insuffisance cardiaque, des troubles neurologiques et une fatigue excessive. Cet état de carence peut aboutir aussi à une encéphalopathie de Wernicke qui est identifiable par une ataxie, une ophtalmoplégie (paralysie des muscles oculaire), une confusion et une perte de mémoire à court terme. Cette vitamine paraît donc jouer un rôle important dans la prise en charge des patients, notamment lorsqu'une conduite alimentaire désorganisée y est associée. De plus, elle aurait un effet potentialisateur de l'acétylcholine (83).

Cette vitamine se trouve principalement dans les viandes (porc, produits tripiers), les œufs, les pois, haricots secs, lentilles et céréales complètes. L'apport quotidien recommandé pour un adulte est de 1,5 mg/j et de 1,6 mg/j pour les femmes enceintes et allaitantes.

c. La vitamine B6

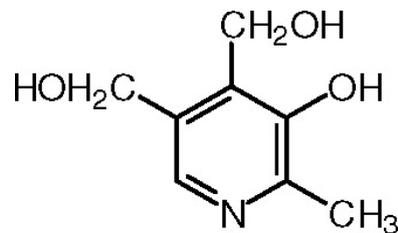


Figure 21 : La vitamine B6 (84).

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble qui existe sous plusieurs formes, interconvertibles entre elles ; se trouvant au sein des compléments alimentaires sous la forme de pyridoxine (Figure 24), elle est précurseur du phosphate de pyridoxal, une coenzyme impliquée dans le métabolisme des acides aminés. Elle tient un rôle majeur au niveau cérébral, car ses produits de métabolisation interviennent dans la synthèse des neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et le GABA.

Une carence en pyridoxine peut entraîner :

- des troubles de l'humeur,
- des tendances dépressives,
- une anxiété,
- et de la neurasthénie.

La pyridoxine réduit l'anxiété notamment chez des patients présentant des signes d'hyperventilation retrouvés entre autres dans les attaques de panique. De plus, elle est souvent associée au magnésium, car elle favorise son absorption par l'organisme.

Concernant la prise de vitamine B6 en cas d'anxiété simple, elle est accompagnée de 50 mg/j de vitamine B6. En cas de crise d'anxiété ou d'hyperventilation, la posologie est de 125 mg trois fois par jour.

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine B6 sont de 2,5 à 10 mg/j (79).

d. La vitamine B9

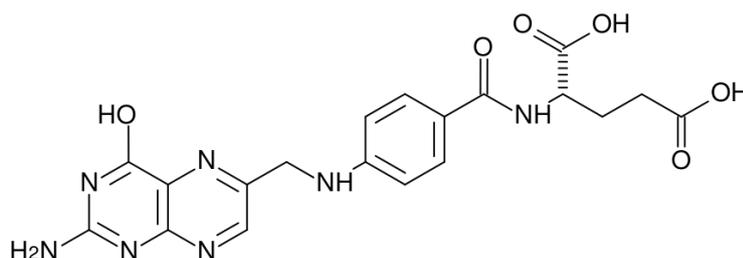


Figure 22 : La vitamine B9 (85)

La vitamine B9, appelée aussi acide folique, est une vitamine hydrosoluble qui est un précurseur métabolique d'une coenzyme : le tétrahydrofolate (THF) intervenant dans la synthèse des acides nucléiques de l'ADN et l'ARN, mais aussi dans la synthèse des acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine. Outre les utilisations en thérapeutique et compléments alimentaires dans les situations d'anémie et de grossesse, un taux d'acide folique bas serait lié à une augmentation du risque de dépression et de phénomène anxieux. La supplémentation en acide folique tient également une fonction dans le maintien de la production des neurotransmetteurs (86), (87), (88).

Sur le plan de la symptomatologie, la vitamine B9 agit sur (79) :

- l'asthénie,
- les baisses de capacité de mémorisation et de concentration,
- les troubles du sommeil,
- les phénomènes dépressifs,
- les états de démence.

On la trouve principalement dans le foie, les œufs, les légumes verts, le maïs, les pois chiches, les amandes et les châtaignes. Les apports quotidiens recommandés sont de 2,4 µg/j pour les adultes.

e. La vitamine B12

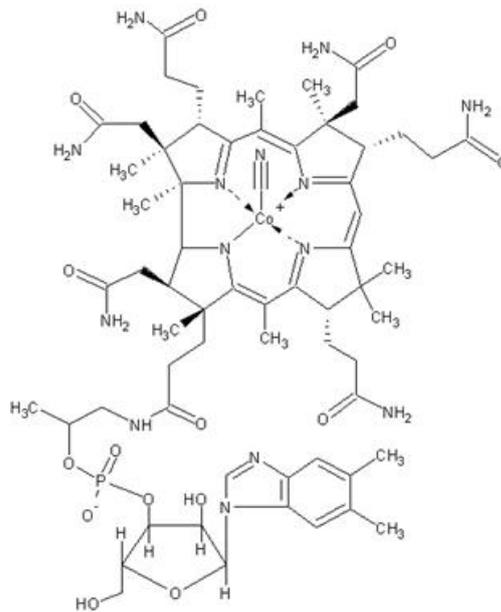


Figure 23 : la vitamine B12 (90)

La vitamine B12, appelée aussi cobalamine (du fait de la présence d'ion cobalt dans sa structure), est une vitamine hydrosoluble essentielle au bon fonctionnement du cerveau. Fortement impliquée en tant que cofacteur dans nos cellules pour la synthèse d'ADN, la production d'énergie et la synthèse d'acide gras, elle a un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du système nerveux *via* la synthèse de myélines qui a pour mission de protéger les nerfs et d'optimiser leur fonctionnement.

Une carence en cobalamine entraîne :

- des états de fatigue croissante,
- une anorexie,
- un amaigrissement,
- des troubles neurologiques comme la dépression, des troubles de la mémoire, des neuropathies...

La vitamine B12 se retrouve principalement dans les viandes bovines. Les apports quotidiens recommandés sont de 2,4 µg/j pour les adultes (79).

f. Le Tryptophane

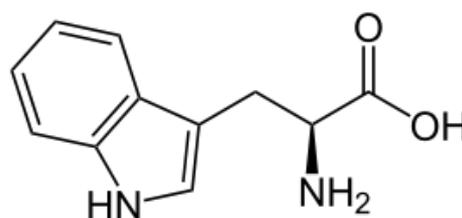


Figure 24 : Le tryptophane (91).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel (non synthétisé par l'organisme, il doit être apporté par notre alimentation) qui participe à la constitution des protéines et intervient dans de nombreuses réactions chimiques et pour d'autres substances, principalement la sérotonine et l'acide nicotinique. Le tryptophane se trouve principalement dans les protéines d'origine animale. Après ingestion, celles-ci sont scindées puis les acides aminés sont alors assimilables par nos cellules afin d'être utilisées dans la synthèse d'autres molécules.

Ce qui va nous intéresser dans ce mémoire, c'est la voie métabolique que va suivre le tryptophane : c'est un précurseur de la sérotonine, qui a un rôle dans les troubles anxieux ; cet acide aminé stimule la sécrétion d'hormone de croissance au cours du sommeil réduisant l'anxiété. Issue de la même voie métabolique que la sérotonine, la mélatonine a également pour effet une diminution de l'anxiété et des phénomènes de rumination et, comme nous l'avons vu précédemment, contribue à un meilleur sommeil (très apprécié s'il y'a des troubles du sommeil liés aux troubles anxieux).

Une supplémentation en tryptophane réduit l'anxiété et la sévérité des attaques de panique. Cependant, à dose élevée, le tryptophane provoque une somnolence. Des suites d'une prise d'aliments riches en tryptophane et en hydrates de carbone *versus* une prise d'hydrate de carbone seule, seulement 10% des patients souffrant d'attaques de panique en ont eu contre 45% en l'absence de tryptophane dans l'alimentation (79).

Le tryptophane se retrouve principalement dans la viande rouge, les œufs, le poisson, la volaille et les fruits tels que la banane, les mangues. Un apport de 5 à 10 g/j suffit pour traiter l'anxiété (79).

g. Le sélénium

Oligoélément indispensable à l'organisme, le sélénium rentre dans la composition d'enzymes qui ont pour rôle de lutter contre le stress oxydant (comme le glutathion par exemple qui protège les cellules). En situation de carence en sélénium, c'est le cerveau qui le reçoit de façon prioritaire. À cet état de manque de sélénium est associée une diminution de la production des neurotransmetteurs (notamment la sérotonine). Dans une étude menée en Grande-Bretagne, il a été montré qu'une prise de 100 µg/j abaisse les niveaux d'anxiété chez les personnes traitées (92). Le traitement de l'anxiété induite par un manque de sélénium peut se faire avec une prise quotidienne de 100 à 200 µg/j de sélénium. Les aliments riches en sélénium sont les abats, les noix, les fruits mer ou encore la morue.

h. D'autres éléments intéressants

D'autres éléments paraissent intéressants à apporter par l'alimentation de par leur action au niveau des voies des neurotransmetteurs :

- la vitamine C, qui induit une diminution du cortisol et une action antioxydante ;
- le thé vert, par apport de polyphénols agissant sur les voies sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques ;
- l'acide chlorogénique, présent dans les prunes, mirabelle, pomme, cerise, café et thé activent les voies GABAergiques ;
- les baies rouges (présence d'anthocyanes) augmentent les niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline.
- la curcumine contenue dans le curcuma (*Curcuma longa* L.) augmente les niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline ;
- les flavones présentes dans le ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) et le céleri augmentent les niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline ;
- le stilbène trans-resvératrol augmente les niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline.

3. Les compléments alimentaires sur le marché

Bon nombre de laboratoires proposent sur le marché des compléments alimentaires associant très souvent oligoéléments et phytothérapie. Mais quel pourrait être le complément alimentaire dit « idéal », au sein duquel se trouverait tous les éléments essentiels pour une bonne prise en charge des patients anxieux, que ce soit du trouble anxieux généralisé, du trouble de panique ou bien encore des patients en phase d'ESA, ou bien encore ceux passés au stade de l'ESPT

Ci-dessous sont décrits quelques compléments alimentaires proposés par les laboratoires pharmaceutiques indiqués dans les états anxieux. Dans le but de ne faire aucune publicité, ceux-ci sont volontairement anonymés.

- Complément alimentaire 1 :

Composition :

Composant	Dosage
Vitamine B6	0,5 mg
Valériane (extrait sec de racine)	133 mg
L-Tryptophane	220 mg

Conseils d'utilisation : 1 gélule le soir au moment du coucher, pendant 2 semaines minimum. Le traitement est à renouveler si nécessaire. Chez les patients sous antidépresseurs, le Séroxyd est à utiliser uniquement sur avis médical. Ce traitement est déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes et en cas de trouble hépatique.

Remarque : Ce complément alimentaire vise les états de stress et de surmenage. Sa composition est également adaptée pour le traitement des troubles anxieux (l'association de valériane, plante calmante, avec le tryptophane qui vise à rétablir le bon fonctionnement du système nerveux paraît judicieuse).

- Complément alimentaire 2 :

Composition :

Composant	Dosage
Vitamine B6	0,252 mg
Magnésium	57 mg
L-Tryptophane	220 mg

Conseils d'utilisation : 1 gélule par jour avec un grand verre d'eau, de préférence en fin de journée.

Remarque : Ce complément alimentaire vise à rétablir le bon fonctionnement du système nerveux. La vitamine B6 va non seulement servir à la bonne absorption du magnésium, mais également à stimuler la synthèse des neurotransmetteurs.

- Complément alimentaire 3 :

Composition : (pour 2 gélules)

Composant	Dosage
Vitamine B6	0,35 mg
Vitamine B9	50 µg
Cuivre	250 µg
Guarana	83 mg
Ginseng	100 mg
L-Tyrosine	500 mg

Conseils d'utilisation : 2 à 4 gélules par jour, de préférence le matin

Remarque : Ce complément alimentaire a pour indication les états de fatigue quel qu'il soit. Le guarana (*Paullinia cupana* Kunth) et le ginseng (*Panax ginseng* C.A Meyer) sont des plantes améliorant les performances cognitives. La Tyrosine est considérée comme un antioxydant, mais joue aussi un rôle sur les épisodes dépressifs et sur l'anxiété (110).

- Complément alimentaire 4 :

Composition : (pour 3 gélules)

Composant	Dosage
Vitamine B1	0,35 mg
Vitamine B3	50 µg
Vitamine B6	0,7 mg
Vitamine B9	100 µg
Vitamine B12	1,5 µg
Vitamine C	12 mg
Phosphatidylsérine	300 mg

Conseils d'utilisation : 2 à 4 gélules par jour, de préférence le matin

Remarque : Ce complément alimentaire a pour indication les états de fatigue quels qu'ils soient. Le guarana et le ginseng sont des plantes améliorant les performances cognitives. La phosphatidylsérine est un phospholipide particulièrement présent au

niveau cérébral qui contribue au renforcement des membranes cellulaires des neurones. Un taux bas de phosphatidylsérine est en général associé à un épisode dépressif et/ou un déclin cognitif. Un apport exogène s'avère donc intéressant. Il a été montré que la phosphatidylsérine montre un intérêt tout particulier chez les patients souffrant de stress chronique très élevé (109).

Synthèse des données et pratiques officinales

Pour un usage pratique à l'officine, la 3^{ème} partie de ce mémoire fait une synthèse sous forme de fiches des trois pathologies étudiées :

- signes cliniques,
- traitements,
- psychothérapie,
- prise en charge et conseil officinal associés
- évolution et suivi du patient.

Sont traitées ensuite les règles liées aux traitements pharmacologiques, puis nous verrons ensuite certaines approches en psychologie médicale, l'entretien motivationnel et l'éducation thérapeutique patient (ETP).

A. Synthèse des pathologies

Trouble Anxieux Généralisé

Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout • Fatigabilité • Difficultés de concentration • Irritabilité • Tension musculaire • Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes physiques ou troubles du sommeil : benzodiazépines • Symptômes psychiques ou contre-indications aux benzodiazépines : Buspirone, ISRS ou ISRNA.
Psychothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • La TCC est privilégiée par rapport aux traitements pharmacologiques. Elle se compose en séances de 45 minutes. La durée recommandée est de 12 à 25 séances.
Prise en charge et conseil officinal associés	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures hygiénodiététiques (diminution des substances excitatrices, pratique d'une activité physique régulière, éviter l'enfermement) • Redéfinir les bases d'une alimentation saine • Evaluer avec le patient ses pratiques alimentaires afin d'écarter tout risque de carence • Si une carence ou si une supplémentation semble adéquate, étudier le complément alimentaire qui serait le plus adapté. • Si traitement par benzodiazépine, voir avec lui son seuil de tolérance et si un arrêt ou une diminution des doses lui semble envisageable. • Proposer des solutions plus douces que les benzodiazépines ou autre anxiolytique avec la phytothérapie qui permet d'obtenir une anxiolyse (Aubépine, Passiflore, Valériane) et de corriger les troubles du sommeil (Eschscholtzia). • Attention aux signes d'alertes que le patient pourrait exprimer : transfert au médecin généraliste / spécialiste voir appel au centre 15.
Évolution et suivi du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution fluctuante en fonction des patients, alternant entre phases d'exacerbations et de rémissions. • Suivi médical 1 à 2 semaines après une instauration de traitement (contrôle de la bonne tolérance et de la réponse) puis toutes les 4 à 6 semaines. • Evaluation de l'anxiété avec l'échelle HAD.

Tableau 20 : le TAG

L'État de Stress Aigu / L'État de Stress Post-Traumatique

Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • L'ESA est souvent une forme précoce de l'ESPT. • Syndrome intrusif : le patient revit le traumatisme par des pensées, images, sensations, le tout de manière répétitive et envahissante + cauchemars et réveils nocturnes, qui reflètent l'événement tel que vécu par le patient. • Syndrome d'évitement : contournement des pensées, images, sensations et toutes situations qui lui rappelle l'événement traumatisant. Il arrive que le patient en vienne à s'empêcher de dormir afin d'éviter les cauchemars. • Hyperactivation neurovégétative : hypervigilance + état d'alerte permanent.
Traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiolytique pour les phases aiguës + hypnotique si insomnie. • ESPT : uniquement si forme chronique (> 1 an), traitement par Paroxétine (max. 50 mg/j). Si échec, utilisation possible d'autres ISRS hors AMM.
Psychothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • La TCC : traitement de choix, se centre sur le traumatisme. • La thérapie d'exposition : hiérarchisation des situations anxiogènes puis exposition. • L'EMDR : technique de désensibilisation des victimes en associant des pensées positives aux pensées négatives.
Prise en charge et conseil officinal associés	<ul style="list-style-type: none"> • Mesures hygiéno-diététiques (diminution des substances excitatrices, pratique d'une activité physique régulière, éviter l'enfermement) • Redéfinir les bases d'une alimentation saine • Evaluer avec le patient ses pratiques alimentaires afin d'écarter tout risque de carence • Si une carence ou si une supplémentation semble adéquate, étudier le complément alimentaire qui serait le plus adapté. • Proposer éventuellement des solutions pour douce pour accompagner le traitement (pharmaco ou psycho) : phytothérapie • Attention aux signes d'alertes que le patient pourrait exprimer : transfert au médecin généraliste / spécialiste voir appel au centre 15. Les sujets ayant subi un ESPT sont 6 fois plus exposés au risque suicidaire.
Evolutions et suivi du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution favorable si apparition rapide des symptômes et une extinction de ceux-ci à 3 mois. • Évolution défavorable si le traumatisme se situe dans l'enfance.

Tableau 21 : le l'ESA et l'ESPT

Le trouble de panique / l'attaque de panique

Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Palpitation, tachycardie, • Sueurs, • Tremblements, • Sensations d'étouffements ou d'essoufflement, • Difficultés de déglutition, • Douleurs ou inconfort thoracique, • Nausées et troubles digestifs, • Sensations de vertige, d'instabilité, de tête vide ou de malaise, • Paresthésies (sensations d'engourdissement, de fourmillements) • Sensations de froid ou de chaud, • Déréalisation (sentiment d'irréalité) ou de dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi-même) • Peur de perdre le contrôle, • Peur de mourir
Facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Femmes • Age 18-45 ans • Statut socio-économique faible, • Insomnie, • Surmenage, • Consommation de stimulants, • Statut marital, • Apparition précoce d'un tabagisme important, • lésion cérébrale, • Forte réactivité émotionnelle, • L'inhibition comportementale chez l'enfant
Traitements / prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'urgence de l'attaque : contrôle de l'hyperventilation par techniques d'inspiration / expiration contrôlée. • Administration d'une benzodiazépine à absorption rapide si insuffisant. • Trouble de panique : ISRS ou ISRNA en association ou non avec la TCC

Psychothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • TCC : psychothérapie la plus appropriée et donnant les meilleurs résultats. <ul style="list-style-type: none"> ○ L'apprentissage du contrôle de l'hyperventilation, ○ L'acquisition des techniques de relaxation, ○ L'exposition aux sensations physiques des attaques de panique.
Prise en charge et conseil officinal associés	<ul style="list-style-type: none"> • Informer le patient sur sa maladie • Mesures hygiénodiététiques (diminution des substances excitatrices, pratique d'une activité physique régulière, éviter l'enfermement) • Redéfinir les bases d'une alimentation saine • Evaluer avec le patient ses pratiques alimentaires afin d'écartier tout risque de carence • Si une carence ou si une supplémentation semble adéquate, étudier le complément alimentaire qui serait le plus adapté. • Si traitement par benzodiazépine, voir avec lui son seuil de tolérance et si un arrêt ou une diminution des doses lui semble envisageable. • Proposer des solutions plus douces que les benzodiazépines ou autre anxiolytique avec la phytothérapie qui permet d'obtenir une anxiolyse (Aubépine, Passiflore, Valériane) et de corriger les troubles du sommeil (Eschsoltzia). • Attention aux signes d'alertes que le patient pourrait exprimer : transfert au médecin généraliste / spécialiste voir appel au centre 15.
Evolutions et suivi du patient	<ul style="list-style-type: none"> • Évolution favorable : régression des symptômes en quelques mois chez 1/3 des patients. • Une anxiété anticipatoire peut rester à long terme.

Tableau 22: le trouble de panique / l'attaque de panique.

Face à ces trois tableaux aux symptomatologies variées et leur hétérogénéité d'apparition selon les patients, le pharmacien dispose d'un panel d'outils variés pour un accompagnement optimal des patients souffrant de troubles anxieux.

Nous allons synthétiser ci-dessous les plantes et nutriments étudiés précédemment.

B. Synthèse des plantes utilisées dans les troubles anxieux

Plante	Indication	Posologies
Passiflore 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiolytique : diminue les angoisses, la nervosité, prépare à l'endormissement), - Insomnie : induction du sommeil, - antispasmodique musculaire, - aide au sevrage des hypnotiques et anxiolytiques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélule : 1 gélule matin et soir ; - SIPF : 2,5 ml 3x/j (dont une avant le coucher) ; - Macérât : 3 càc/j (dont une avant le coucher).
Valériane 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiolytique, diminution de l'agressivité - Anxiété liée au sevrage tabagique - Insomnie 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélule : 2 gélules avant le dîner, 2 gélules au coucher - SIPF : 2,5 ml 1-4x/j avant le coucher. - Macérât : 3 càc/j (dont une avant le coucher)
Aubépine 	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration du débit coronarien - Action sur rythme et fréquence cardiaque - Neurosédatif (insomnie, émotivité et irritabilité) 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélule : 1 gélule 3x/j (max. 5/j) - SIPF : 2,5 ml 3x/j - Macérât : 3 càc/j (dont une avant le coucher)
Eschscholtzia 	<ul style="list-style-type: none"> - Hypnotique, amélioration de la qualité du sommeil - Anxiété, émotivité, stress - Désaccoutumance aux anxiolytiques de synthèse 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélule : 2 gélules au dîner, 2 gélules au coucher - SIPF : SIPF : 2,5 ml 3x/j - Macérât : 2 càc/j (dont une avant le coucher)

Tableau 23 : les plantes de l'anxiété

C. Synthèse des éléments utilisés dans les troubles anxieux

Éléments	Indications	Posologie
Oméga-3	- Diminution de l'anxiété	2,5 mg/j (EPA+DHA)
	- Diminution de l'agoraphobie	0,2-1 mg/j (acide alphanoléique)
Magnésium	- Crampes musculaires - Tétanie - Nervosité - Anxiété - Contrôle de l'hyperventilation	200-800 mg/j
Vitamine B1	- Anxiété - Agitation - Instabilité émotionnelle	0,8 mg/j
Vitamine B6	- Troubles de l'humeur - épisode dépressif - anxiété - neurasthénie	125 mg 3x/j
Vitamine B9	- asthénie - Baisse des capacités de concentration - troubles du sommeil - épisode dépressif - états de démence	160 µg/j
Vitamine B12	- Asthénie - troubles neurologiques	ANC : 2,4 µg/j
Tryptophane	- Anxiété - attaques de panique	5-10 g/j
Sélénium	- Anxiété	100-200 µg/j

Tableau 24 : synthèse des éléments utilisés dans les troubles anxieux

D. Prescription des anxiolytiques et règle de sevrage des benzodiazépines

1. Prescription et délivrance des anxiolytiques :

Prescription

Pour des motifs de sécurité et de santé publique, la prescription des anxiolytiques de manière générale est soumise à réglementation particulière. Les médicaments à propriétés anxiolytiques sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses, et ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à **12 semaines**.

Délivrance

La première délivrance, qu'il s'agisse d'un hypnotique ou d'un anxiolytique, se fait sur présentation d'une ordonnance datant de **moins de trois mois**. Le renouvellement de cette délivrance n'est possible qu'à l'intérieur de la durée de prescription (limitée à 12, 4 ou 2 semaines selon les cas), et si et seulement si le prescripteur en a précisé la durée ou le nombre. Le pharmacien délivre le conditionnement le plus économique en accord avec les mentions figurant sur l'ordonnance.

1 Docteur DUPONT François
5 rue des cerises
75000 Paris
Cabinet : 01 42 42 42 42
Médecine générale
49 1 5555 22

2 04 janvier 2010

3 Madame DURAND Elise Marie
50 ans

4 Spécialité hypnotique X
1 comprimé au coucher pendant 14 jours à renouveler 1 fois

Spécialité anxiolytique Y
1 comprimé 2 fois par jour pendant 3 mois

5 Dupont

1 Informations prescripteur
Nom - prénom - Qualité
Qualification, titre ou spécialité
Adresse
Si ordonnance hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé
Numéro identification (Adeli ou RPPS)

2 Date de rédaction de l'ordonnance

3 Informations patient
Nom - Prénoms - Sexe - Age
Taille et poids si nécessaire

4 Informations prescription
• Dénomination du médicament
• Posologie et mode d'emploi
• Durée du traitement
- si hypnotique : 2 ou 4 semaines maximum selon la spécialité délivrée
- si anxiolytique : 12 semaines maximum;
• Nombre de renouvellement le cas échéant.

5 Signature du prescripteur

Figure 25 : prescription des anxiolytiques.

2. Sevrage des benzodiazépines

Les benzodiazépines constituent une classe médicamenteuse bien tolérée et dont l'action est rapide et très efficace. Mais de manière générale, après 2 à 4 semaines d'usage quotidien, l'efficacité des benzodiazépines diminue par effet d'accoutumance de notre organisme. La durée de traitement des benzodiazépines ne doit théoriquement pas dépasser la durée de douze semaines. Comme nous l'avons vu précédemment, cette durée est bien souvent prolongée. À plus long terme, l'usage des benzodiazépines est associé à un risque d'abus (il faudra en administrer alors de plus en plus pour obtenir les mêmes effets) et de dépendance, mais aussi à la réaction de sevrage. En effet, après un arrêt brusque du traitement par benzodiazépine, il est observé les troubles passagers liés au sevrage : anxiété, aggravation des troubles du sommeil, cauchemars, hallucinations, confusion mentale, convulsions (voir en annexe 6 la liste des signes rapportés lors de l'arrêt des benzodiazépines)...L'ensemble de ces troubles peut durer plusieurs semaines, et semblent plus sévères si la benzodiazépine était à demi-vie courte et à dosage élevé (94).

L'arrêt du traitement par diminution progressive des doses a été asymptomatique chez 4 personnes sur 10. La diminution des doses est par exemple possible par diminution du dosage d'un quart toutes les unes à deux semaines.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), le sevrage des benzodiazépines doit se faire sur une durée allant de quelques semaines à plusieurs mois. L'arrêt de consommation des benzodiazépines est l'objectif final, mais une diminution reste tout de même un résultat favorable et ne doit pas être vécue comme un échec. Les mesures d'accompagnement non médicamenteuses sont très importantes et ne doivent en aucun cas être arrêtées conjointement aux benzodiazépines.

Du point de vue du comptoir en pharmacie d'officine, la mise en place du traitement par benzodiazépine doit suivre idéalement les conseils suivants :

- dès l'instauration, le patient doit être informé de la durée du traitement ainsi que de ses modalités d'arrêt progressif ;
- à chaque renouvellement, interroger le patient sur l'éventualité d'un arrêt ou si celui-ci est programmé ;

- bien informer le patient des pratiques non médicamenteuses associées aux protocoles de sevrage et des solutions de phytothérapie en vue de substituer progressivement les benzodiazépines ;
- aider le patient à évaluer sa dépendance aux benzodiazépines avec l'outil d'évaluation de la dépendance (voir en annexe 7) ;
- de vérifier la bonne mise en place d'un calendrier de suivi de l'arrêt par le médecin traitant (voir en annexe 8) ;

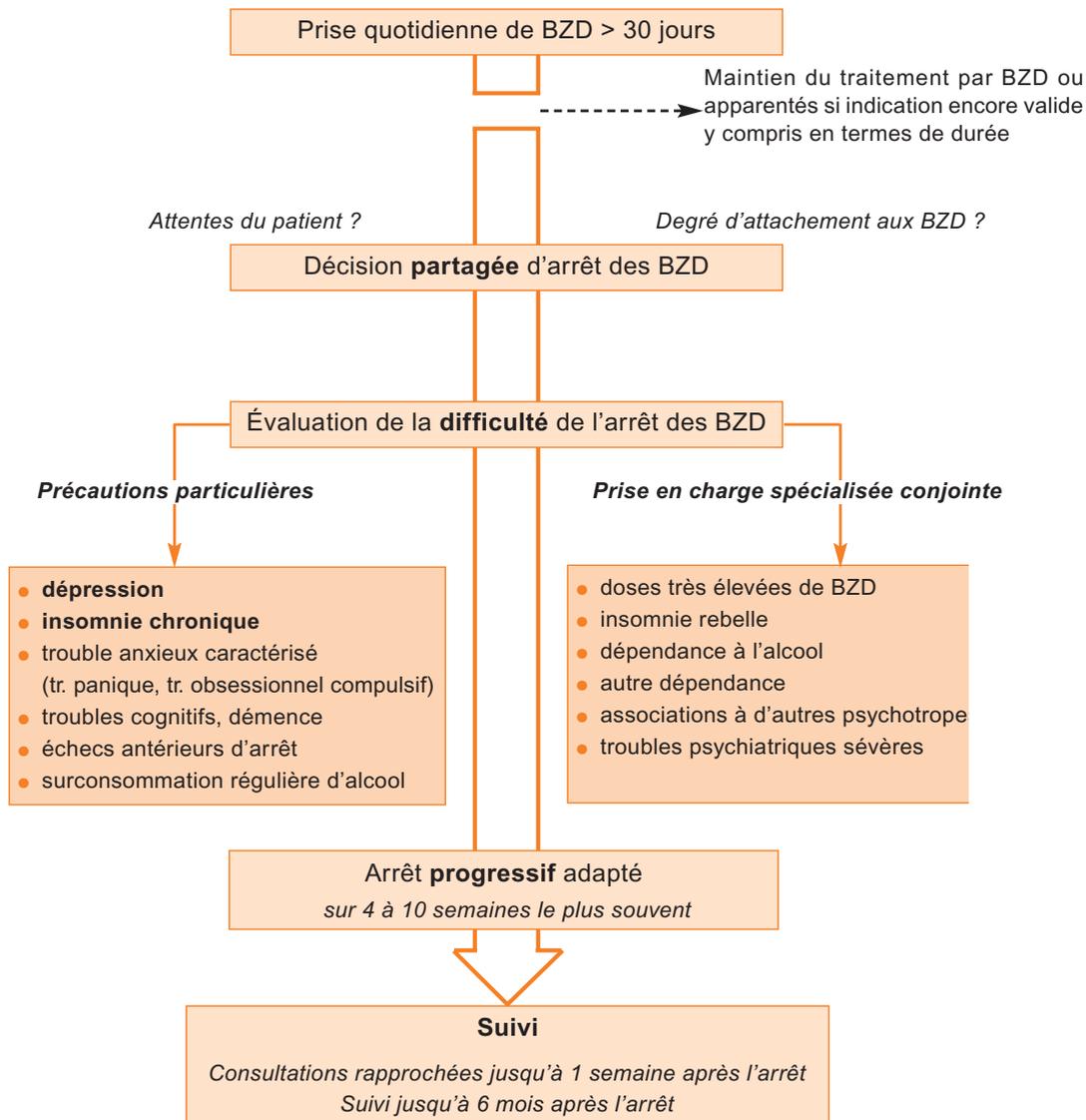


Figure 26 : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés (94)

E. Approches nécessaires à l'éducation thérapeutique du patient anxieux

Au même titre qu'un patient diabétique ou asthmatique, le patient anxieux présente des troubles qu'il convient de traiter avec une approche plus particulière : l'approche psychologique. Ces notions, non inculquées aux pharmaciens au cours de leur cursus universitaire, sont des éléments qu'il convient de traiter dans ce travail dans l'objectif d'être en étroite coalition avec les autres professions de santé qui contribuent à la prise en charge du patient. De plus, lorsque la vague des entretiens pharmaceutiques parviendra aux pathologies psychiatriques de ce type, le pharmacien se devra d'être en mesure de mettre en pratique ces approches. Nous aborderons dans un premier temps un point qu'il est impératif que le pharmacien maîtrise : les signes d'alerte susceptibles d'être présentés par un patient souffrant de pathologie psychiatrique en proie de passer à l'acte d'une pulsion suicidaire. Nous verrons ensuite le principe de régulation émotionnelle, qui constitue la base des phénomènes anxieux et de la prise en charge dans le cadre des psychothérapies, puis nous nous pencherons sur des éléments d'entretien motivationnel afin de préparer le cadre (futur) des entretiens pharmaceutiques.

1. Les signes d'alerte d'un patient caractéristiques de la crise suicidaire

Avant d'aborder les notions qui sont propres à l'éducation et l'accompagnement du patient anxieux, la notion de crise suicidaire est un élément d'extrême gravité que le pharmacien se doit de savoir déceler au travers de son discours avec son patient.

Ceux qui souffrent de troubles anxieux et plus généralement de pathologies psychiatriques sont exposés à ce risque, qu'il ne faut pas négliger, et encore moins en tant que professionnel de santé. En effet, se retrouver face à un patient présentant une pathologie psychiatrique doit immédiatement avertir le pharmacien de la possibilité de cette crise. L'en avertir bien entendu, mais à condition de savoir là reconnaître, car le patient, dans la majorité des cas, ne va pas l'exprimer très clairement. La crise suicidaire se définit comme une crise psychique dont le risque majeur est le suicide (102). Il s'agit d'un moment d'échappement et caractérise un état d'insuffisance des moyens de défense et de vulnérabilité. C'est une situation de souffrance et de rupture de l'équilibre relationnel du patient. Bien évidemment cet état est temporaire et réversible. La tentative de suicide ne représente qu'une des sorties possibles de la crise, mais lui confère son extrême gravité (111). S'il s'agit d'un patient connu :

- présentant des troubles psychiatriques préalables, une aggravation récente des troubles perçue par lui-même ou son entourage doit éveiller l'attention ;
- ne présentant pas de trouble psychiatrique préalable, une symptomatologie physique inexpliquée pouvant masquer un état dépressif, un événement vécu comme stressant, une conduite inhabituelle, un changement de tonalité dans la relation soignant/soigné sont autant d'éléments qui doivent attirer l'attention du praticien.

Si le patient est peu ou pas connu : un changement récent de praticien, un motif d'appel ou de visite pas clair, un état d'agitation ou de stress ainsi que des allusions directes ou indirectes à un vécu problématique sont des éléments d'appel de la crise suicidaire.

De façon générale, l'attitude du praticien est très claire : questionner le patient sur ses éventuelles idées de suicide. Contrairement aux idées reçues, cette attitude ne renforcera pas le risque suicidaire, mais favorisera l'expression des troubles.

De manière générale et concrète, avec ou sans présence de syndrome anxio-dépressif, le diagnostic s'appuie sur :

- la présence d'idées suicidaires, l'intention de communiquer ou non au praticien (« je ne m'en sortirai pas », « je viens chercher mon traitement, mais de toute façon ça ne sert plus à rien »...) ;
- des troubles de l'image de soi, des signes d'impulsivité (antécédents de passage à l'acte, agitation motrice), d'agressivité ;
- des attaques de panique à répétitions ;
- la présence de conduite à risques, une modification sociale du patient (un état d'isolement est un facteur très important à déceler).

Selon le profil du patient jugé « à risques », le praticien se doit alors d'intervenir auprès de la famille (pour un enfant par exemple, ou un adulte dont la famille est connue par le personnel de l'officine), le médecin généraliste voir même le psychiatre ou un service d'urgence s'il est jugé que le patient nécessite une prise en charge immédiate.

Afin d'aider et d'accompagner au mieux les patients souffrant de troubles anxieux graves, l'aide fournie *via* les associations de patients peut s'avérer très importante. Elles ont pour mission d'organiser desentraides auprès des patients par des actions menées localement (dans les hôpitaux spécialisés ou autres établissements) ou par des documents et témoignages d'anciens patients souffrant de ces pathologies. Il est également du devoir du pharmacien de les orienter vers ces organismes qui fournissent des informations de très grande fiabilité.

2. La régulation émotionnelle

Les émotions font partie intégrante de nous-même. L'être humain possède une réactivité émotionnelle de base, il est capable seul de se mettre en colère, d'exprimer une joie intense, etc ; mais ce qui est conditionné par l'environnement extérieur, c'est la régulation de nos émotions. L'exemple le plus flagrant est la régulation de la peur ou de la colère. Darwin avait émis le principe selon lequel nous possédons des émotions dites « fondamentales » qui remplissent des fonctions adaptatives très précises et bien cernées :

- la colère, déclenchée par un sentiment de frustration
- la tristesse, déclenchée par un événement douloureux, une perte, etc.
- la peur, déclenchée par un danger
- la joie, déclenchée par un succès ou par une reconnaissance
- la honte, déclenchée par un échec (professionnel, sentimental, etc.)

Lors des troubles anxieux, ce sont nos capacités d'adaptation de ces réactions qui sont fortement altérées. En effet, les sujets vont ressentir une surexpression de leurs émotions fondamentales. Par exemple, chez un patient présentant un trouble de panique, la peur va devenir totalement ingérable, et sa capacité d'adaptation va totalement lui échapper. En d'autres termes les stratégies, qui peuvent être complètement absentes ou excessives, mises en place par le patient pour répondre à ces émotions sont inadaptées aux situations. C'est un élément qui apparaît alors important de communiquer aux patients : il ne s'agit pas d'une défaillance du patient face au contrôle de ses émotions, mais bien une vulnérabilité qui s'installe et qui peut aller jusqu'à la chronicité dans certains cas.

Le principe de régulation émotionnelle (ou contrôle émotionnel) prend alors tout son sens et constitue un élément à intégrer à la thérapeutique du patient. Car celui-ci, au travers de certaines de ses attitudes, va sans s'en rendre compte entretenir cette dérégulation. Ces attitudes sont nombreuses, nous en citerons quelques-unes :

- l'évitement, par exemple en fuyant les situations anxiogènes pour le patient. Cependant ce principe n'écarte pas la menace pour la prochaine exposition ;
- la modification des pensées : le patient va tenter de « positiver » par lui même, mais sur la chronicité ce principe se révèle être dangereux ;
- la modification de son attention (exemple pour un patient sujet aux attaques de panique, il va alors se focaliser leur attention sur autre chose, de la lecture, musique, etc.) ;

- vouloir arranger les situations (exemple pour un claustrophobe : accepter d'être dans un lieu clos, mais rester près de la sortie)

L'un des modèles représentatifs de la régulation émotionnelle par le patient anxieux repose sur le modèle métacognitif d'Adrian Wells, psychologue clinicien britannique spécialisé dans les thérapies cognitives, qu'il a nommé la « théorie des schémas émotionnels ».

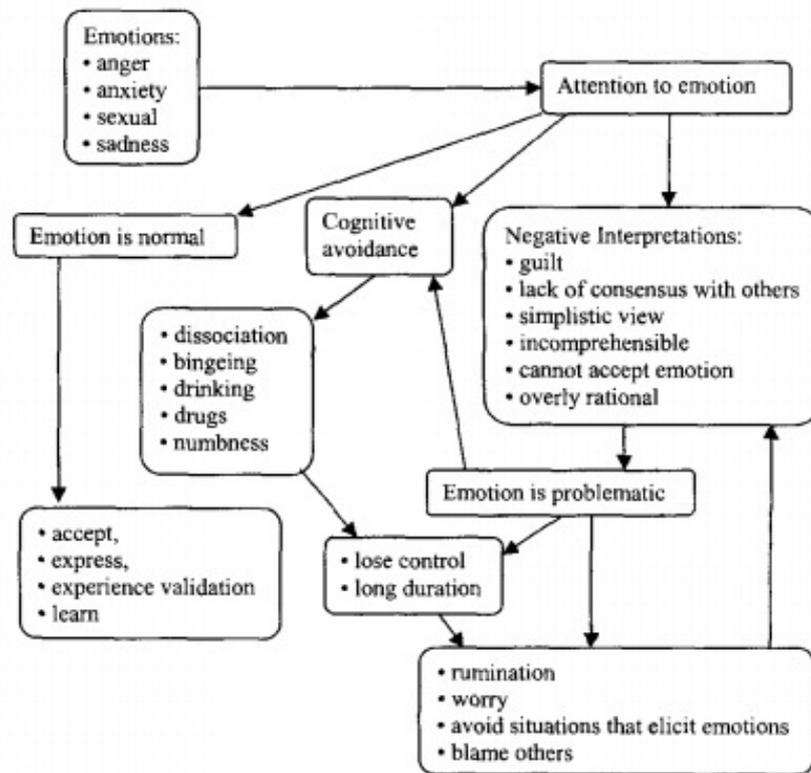


Figure 27 : la régulation émotionnelle (95).

L'objectif est d'aboutir à une modification de l'expérience et de l'expression émotionnelle en vue d'une meilleure gestion par le patient.

Quelles stratégies thérapeutiques peuvent être mises en place pour la régulation émotionnelle ? Les recherches en matière de psychologie et leurs applications ont été fructueuses en matière de contrôle des émotions. Les points suivants constituent les principaux axes à développer :

- la réévaluation cognitive, qui consiste en une identification du contenu des pensées et en son analyse ;
- le contrôle des tendances à l'action, qui consiste à inculquer au patient le principe selon lequel il n'est pas obligé « d'obéir » à ses émotions, qu'il est tout à fait capable de la contrer ;

- l'acceptation, qui est l'objet des thérapies nommées *acceptance and commitment therapy* (ACT) ou thérapie d'acceptation et d'engagement. Celle-ci se base sur le principe d'acceptation et d'observation des souffrances avant de les modifier ;
- les émotions positives, qu'il est important de développer consiste en l'apprentissage au patient de rechercher, cultiver et apprécier les émotions qui lui sont ressenties comme agréables.
- l'activité physique régulière

3. L'entretien motivationnel : engager le patient à aller vers le changement

La motivation se représente comme un construit hypothétique utilisé pour décrire les forces internes et/ou externes produisant le déclenchement, la direction, l'intensité et la persistance du comportement (96). Ce concept a été introduit dans les années 80, tout d'abord aux États-Unis et au Royaume-Uni, par deux psychologues, William Miller et Stephen Rollnick. Cette approche d'entretien s'est d'abord centrée sur les addictions, puis s'est ouverte à toutes les situations d'accompagnement au changement. Il constitue une façon d'appréhender le patient pour l'inciter au changement afin de (97) :

- soutenir un désir de changement,
- comprendre et gérer les processus de changement, l'ambivalence, la résistance,
- reconnaître, susciter, soutenir les désirs de changement,
- augmenter la motivation au changement,
- augmenter ses capacités d'écoute active, d'empathie,
- influencer favorablement le résultat de conseils ou de prescriptions.

Trois définitions sont établies par les deux psychologues pour l'entretien motivationnel (98) :

- **Définition grand public** : il s'agit d'un style de conversation collaboratif pour renforcer les motivations propres de la personne et son engagement vers le changement.
- **Définition clinique** : c'est un style d'intervention centré sur la personne pour répondre au problème commun de l'ambivalence à propos du changement.
- **Définition technique** : c'est un style de communication collaboratif et centré sur un objectif, avec une attention particulière au langage de changement. Il est conçu pour renforcer la motivation d'une personne et son engagement en faveur

d'un objectif spécifique en faisant émerger et en explorant ses propres raisons de changer dans une atmosphère de non-jugement et d'altruisme.

Les trois composants de la motivation au changement à transmettre au patient sont les suivants :

- l'importance d'aller vers ce changement, car la situation en cours peut se présenter comme à risques pour le patient ou pour son entourage,
- l'auto-efficacité de ce changement, qui par lui seul viendra agrémente le quotidien et la vie du patient,
- la priorité que consiste ce changement.

Cependant, un patient en situation de surconsommation d'anxiolytiques ou toute autre substance pouvant créer une dépendance est à même de nous dire « je vais très bien comme ça, je vous demande juste mon traitement pour aller mieux ». Outre le fait de la dépendance avérée du patient à son traitement, il en va de sa santé d'entamer le processus de changement. Pour le Docteur Philippe Narang, la qualité première à déployer avec ce type de patients est l'empathie, c'est-à-dire aller dans son sens, partir de son point de vue et l'accompagner en formulant avec lui les difficultés qui se présenteraient au changement. Le professionnel de santé peut alors dans ces situations créer un contexte qui favorise la motivation, via l'entretien motivationnel.

C'est alors que le professionnel va entreprendre une démarche cette démarche d'entretien motivationnel en élaborant son plan d'action sur le schéma suivant :

- **L'engagement dans la relation**, est la première étape et correspond au processus par lequel les deux parties, le patient et le soignant, établissent un contact utile et une relation de travail. Ce processus est influencé par des facteurs extérieurs qui peuvent faciliter ou freiner comme l'état émotionnel du patient, la situation du patient, son état d'esprit...
- **La focalisation** concerne la direction vers un ou plusieurs objectifs de changement. Le processus précédent conduit de manière logique à se centrer ce pour quoi le patient est venu consulter. Concrètement la focalisation est le processus par lequel on élabore et maintient une direction précise dans la conversation sur le changement (98). Cette étape aide à mettre au clair les objectifs à atteindre.

- **L'évocation** consiste à faire émerger les propres motivations du patient pour aboutir au changement désiré. Deux approches sont observées : l'approche didactique (où l'expert fournit à la fois le diagnostic et la solution) et l'approche avec participation active du patient. C'est cette dernière qui est le plus sollicitée lorsqu'il y'a nécessité de changement personnel.
- **La planification**, qui est imagée selon Millier comme l'embrayage qui enclenche le moteur du discours-changement. Elle comprend le développement de l'engagement vers le changement ainsi que la formulation d'un plan d'action précis. Cette étape est déclenchée lorsque les trois étapes précédentes ont permis d'atteindre le seuil de disposition au changement.

L'intervenant qui prend en charge et établit l'entretien motivationnel se doit de présenter les attitudes suivantes pour une approche motivationnelle :

- l'acceptation, selon laquelle il se doit d'accepter le patient tel qu'il est ;
- l'empathie, pour comprendre sa perspective et suivre son rythme (auquel cas le phénomène de résistance s'accroîtra si le rythme entre les deux partis n'est pas similaire) ;
- l'esprit de l'entretien motivationnel :
 - o la collaboration, où le patient est vu comme un partenaire et où le professionnel évite de prendre une position d'expert ;
 - o l'évocation (cité dans les étapes de l'entretien motivationnel)
 - o et le soutien de l'autonomie (le patient reste le décideur du changement).

Selon le Docteur Philippe Narang, médecin psychiatre en région Grenobloise spécialisé également en micronutrition et phytothérapie, l'approche motivationnelle est le principe de base que tout professionnel de santé se doit de mettre en place pour un accompagnement et un suivi du patient. Cela est non seulement le cas pour les troubles anxieux, mais également pour le sevrage tabagique ou encore un suivi nutritionnel en vue d'une perte de poids.

Le phénomène de résistance, observé très fréquemment, est le signal qu'il faut alors changer d'attitude. Dans cette situation il faut éviter de :

- partir dans un argumentaire
- et de prendre parti pour le changement.

Ce cas de figure suggère alors de réfléchir à un nouveau point de vue tout en gardant à l'esprit que c'est le patient lui-même qui a la solution (96).

4. Quelques éléments pour l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP)

Il convient dans un premier temps de définir l'éducation thérapeutique patient. La définition retenue est celle établie par le rapport de l'OMS-Europe de 1998 (99),

« L'ETP vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (eux, ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. »

Toute élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique patient suit le même procédé, très bien défini par l'HAS. Celui-ci se doit de comporter les éléments suivants :

- buts du programme,
- la population concernée : stades de maladie, âge, pathologies associées,
- Compétences d'autosoins à acquérir par le patient, c'est à dire des décisions qu'il prend avec l'intention de modifier l'effet de la maladie sur sa santé (par exemple, la gestion des attaques de panique, la gestion de ses traitements lors d'un sevrage des benzodiazépines par exemple à l'aide du calendrier, les mesures hygiéno-diététiques, impliquer son entourage de la maladie et de ses traitements...),
- le contenu des séances d'ETP,
- les professionnels de santé concernés et les intervenants,
- les modalités de coordination de tous les intervenants,
- la planification et l'organisation des séances d'ETP,
- les modalités d'évaluation individuelle des acquisitions et des changements.

Si l'élaboration de programmes d'ETP dans les troubles anxieux n'est encore pas à l'ordre du jour, l'ensemble de ces pathologies constitue un axe prometteur pour le futur. En effet, plusieurs aspects apparaissent d'ores et déjà comme essentiels à intégrer à ce programme comme étant des éléments qui peuvent se révéler problématiques dans le déroulement de la bonne prise en charge de cette patientèle :

- La bonne connaissance et le suivi des thérapeutiques engagées :
 - Contrôler la bonne adhésion du patient à celles-ci,
 - l'aide au sevrage ou la diminution du dosage de benzodiazépine,
 - mise en place de thérapeutiques plus douces (phytothérapie),
 - le suivi des effets indésirables (les effets indésirables des ISRS, tricycliques, benzodiazépines, etc.),
 - le suivi de la consommation de médicaments via un calendrier remis au patient,
 - le suivi de son moral et de son anxiété via un semainier remis au patient qu'il remplira lui-même,
 - le suivi de son sommeil en cas de trouble du sommeil associé.
- L'acquisition de capacités d'autosoins telles que
 - la gestion des attaques de panique,
 - les compétences dites de sécurité qui concernent l'information de l'entourage concernant les signes d'urgence et d'alerte de la maladie, visant à préserver la sécurité du patient,
 - les informations nutritionnelles,
 - le soulagement des symptômes et l'adaptation des dosages (exemple avec les anxiolytiques, le patient intégrera les notions d'adaptations de dosage en fonction du degré d'anxiété)

Conclusion

Les troubles anxieux de manière générale forment une entité clinique très hétérogène par la symptomatologie clinique observée, mais également par les différentes formes de prises en charge par les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, psychologue...). C'est parce que le pharmacien est le premier interlocuteur du patient, disponible sans rendez-vous et de manière immédiate que ce professionnel de santé se doit de savoir discerner ces différents troubles, afin d'accompagner au mieux les patients souffrant de ces pathologies.

Avec une prévalence de 21% sur toute une vie, ces troubles psychiatriques sont les plus fréquemment rencontrés au comptoir de la pharmacie d'officine. Il est donc du devoir du pharmacien de connaître et de reconnaître ces pathologies.

Celles-ci ne passent pas uniquement par une connaissance des actions pharmacologiques des traitements. Il est du devoir du pharmacien de maîtriser à la fois les symptomatologies psychiatriques qui ne sont pas évidentes à détecter, ainsi que d'avoir une excellente approche du patient anxieux nécessitant entre autres une approche motivationnelle pour une bonne prise en charge et une adhésion du patient à son traitement. La prise en compte de la relation soignant-soigné est également un élément à prendre en compte.

Au-delà des traitements pharmacologiques disponibles en officine, la phytothérapie et les compléments alimentaires prennent une place importante dans la prise en charge de ces patients. Les plantes telles que la valériane, la passiflore, l'aubépine, l'eschscholtzia sont déjà bien implantées dans les officines, et ce, sous différentes formes galéniques (gélules, extrait de plante standardisé...). Les essais cliniques menés ces dix dernières années ont confirmé que ces plantes (sous formes simples ou associées) présentaient un intérêt certain dans l'anxiété et l'insomnie qui peut lui être ajoutée.

Les compléments alimentaires, s'associant pour certains à la phytothérapie, présentent également un intérêt largement démontré, notamment en ce qui concerne l'apport d'oligoéléments et de précurseurs des neurotransmetteurs.

L'accompagnement pharmaceutique étant à l'ordre du jour, les pathologies relevant de l'anxiété constituent un bon objectif de prise en charge par le pharmacien d'officine. L'ensemble de ces éléments conforte la place du pharmacien d'officine dans la nécessité d'accompagner des patients souffrant de trouble anxieux généralisé (TAG),

de trouble de panique ou bien encore pour des patients en état de stress post-traumatique.

La vague des entretiens pharmaceutiques sur laquelle se trouve l'ensemble des officinaux est vraisemblablement la meilleure manière de repositionner le pharmacien d'officine à sa juste place de professionnel de santé.

Un accord entre les différentes professions de santé et une formation solide des équipes officinales sur cette thématique permettraient certainement de pouvoir anticiper une éventuelle ouverture sur ces entretiens pharmaceutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 12/01/2015

LE DOYEN



Pr Christophe RIBUOT

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr Christophe RIBUOT

Bibliographie

- (1) Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, & al. (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* ; **420** : 21-6.
- (2) Boulenger J.Ph & Lepine J.P. Les troubles anxieux, Ed. Lavoisier, Paris, 2014, 326 pp.
- (3) Société Américaine de psychiatrie, DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition, Ed. Masson, 2003, Paris, 1120 pp.
- (4) Société Américaine de psychiatrie, DSM V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} édition , Ed. Masson, 2013, Paris, 947 pp.
- (5) Vidal recos. La prise en charge du trouble anxieux généralisé, (lien web), (dernière consultation : novembre 2014).
- (6) HAS, Affections psychiatriques de longue durée, troubles anxieux graves.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf (dernière consultation : novembre 2014).
- (7) La psychothérapie analytique mode d'emploi.
<http://www.psychologies.com/Therapies/Toutes-les-therapies/Psychotherapies/Articles-et-Dossiers/La-psychotherapie-analytique-mode-d-emploi#3> (dernière consultation : octobre 2014).
- (8) ANAES, Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte.
http://www.sfm.u.org/documents/consensus/rbpc_pec_ambul_anxieux.pdf (dernière consultation : octobre 2014).
- (9) Bielski RJ, Bose A & Chang CC. (2005) A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* ; **17** : 65-9.
- (10) Lemoine P, Rouillon F & Pouget D. (1996) Efficacité et sevrage du clobazam comparativement au lorazépam et à la buspirone dans le traitement du trouble anxieux généralisé. *Encéphale* ; **22** : 461-7.
- (11) Petracca A, Nisita C, McNair D, Melis G, Guerani G & Cassano GB. (1990) Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. *J Clin Psychiatry* ; **51** Suppl : 31-9.
- (12) Davidson JR, DuPont RL, Hedges D & Haskins JT. (1999) Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* ; **60** : 528-35.
- (13) Figueira ML. (1999) Alprazolam SR in the treatment of generalized anxiety: a multicentre controlled study with bromazépam. *Hum Psychopharmacol* ; **14** : 171-7.
- (14) HAS. Échelle HAD : Hospital Anxiety and Depression scale.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf (dernière consultation : novembre 2014).
- (15) Wilbur J. Scott, Vietnam Veterans Since the War : The Politics of PTSD, Agent Orange, and the National Memorial, Ed. University of Oklahoma press, 1993, 293 pp.
- (16) InVS. Données de surveillance par pathologie, l'état de stress post-traumatique
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Sante-mentale/Donnees-de-surveillance-par-pathologie/Etat-de-stress-post-traumatique> (dernière consultation novembre 2014).

- (17) Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. (2000) Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol.* ; **68**(5) : 748-766.
- (18) InVS. Conséquences sanitaires de la catastrophe AZF.
<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Consequences-sanitaires-de-la-catastrophe-d-AZF> (dernière consultation : novembre 2014).
- (19) Institut de victimologie. L'état de stress post-traumatique.
http://www.institutdevictimologie.fr/troublepsychotraumatique/espt_21.html
- (20) InVS. Bilan de la surveillance des conséquences psychologiques et sanitaires de la tempête Xynthia dans le sud-ouest de la Vendée en 2010.
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7468 (dernière consultation : novembre 2014).
- (21) Foa EB. (2000) Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* ; **61** Suppl 5:43-48; discussion 49-51.
- (22) Association EMDR France. Le principe de la thérapie EMDR
<http://www.emdr-france.org/spip.php?article70> (dernière consultation : novembre 2014).
- (23) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). PTSD : the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care.
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg26/resources/guidance-posttraumatic-stress-disorder-ptsd-pdf>
 (dernière consultation : novembre 2014)
- (24) Martenyi F., Brown E. B., Zhang H., Prakash A. & Koke S. C. (2002) Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* **63** : 199-206.
- (25) Kessler RC, Heeringa S, Lakoma MD, Petukhova M, Rupp AE, Schoenbaum M, & al. (2008) The individual-level and societal-level effects of mental disorders on earnings in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* ; **165**(6) : 703-711.
- (26) Yves Gendron, psychologue. Agoraphobie, phobie sociale, crise de panique
<http://lasdecaro.e-monsite.com/medias/files/documentationdta.pdf>
- (27) Startevic V. (2005) Panic disorder with and without agoraphobia. Anxiety disorders in adults. À clinical guide, Oxford, university press, 14-101.
- (28) Regier DA, Myers JK, Kramer M, & al. (1984) The NIMH Epidemiologic Catchment Area program. Historical context, major objectives, and study population characteristics. *Arch Gen Psychiatry.* ; **41** : 934- 941.
- (29) Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, & al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* ; **51** : 8-19.
- (30) Kessler RC, Chiu WT, Demler O, & al. (2005) Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* ; **62** : 617-627.
- (31) Hirshfeld-Becker DR, Micco JA, Simoes NA & Henin A. (2008) High risk studies and developmental antecedents of anxiety disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* ; **148** (2) : 99-117.
- (32) Yates WR. Phenomenology and epidemiology of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry.* juin 2009;**21**(2):95-102.
- (33) Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW, Eisen JL, Weisberg RB, Pagano M & al. (2005) Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry.* ; **162**(6):1179-87.

- (34)** ANSM. Bon usage des médicaments dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte – argumentaire (18/10/2006)
<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Traitements-par-antidepresseurs/Traitement-par-antidepresseurs/> (dernière consultation : novembre 2014).
- (35)** Vidal recos. La prise en charge du trouble de panique, (lien web), (dernière consultation : novembre 2014).
- (36)** Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W & Gergel IP. (1998) Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* ; **155**(1) : 36-42.
- (37)** Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G & Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. (1997) Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* ; **95**(2):145-52.
- (38)** Vidal 2014 : le dictionnaire, Ed. Vidal, Paris, 3287 pp.
- (39)** La neurogénèse dans le système nerveux central.
<http://ladoua.exprimetoi.net/t205-la-neurogenese-dans-le-systeme-nerveux-central> (dernière consultation : novembre 2014).
- (40)** La sérotonine
 Source : <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php> (dernière consultation : décembre 2014).
- (41)** Synthèse de la mélatonine en l'absence de stimulation lumineuse.
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php> (dernière consultation : décembre 2014).
- (42)** Catabolisme de la sérotonine
<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php> (dernière consultation : décembre 2014)
- (43)** Localisation des récepteurs sérotoninergiques
<http://python.sm.u-bordeaux2.fr/ter/2008/sc/breda/serotonine.php> (dernière consultation : décembre 2014).
- (44)** George DT, Nutt DJ, Rawlings RR, Phillips MJ, Eckardt MJ, Potter WZ & al. (1997) Behavioral and endocrine responses to clomipramine in panic disorder patients with or without alcoholism. *Biol Psychiatry* ; **37**(2) : 112-9.
- (45)** Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TG & Deakin JF. (1996) Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav* ; **54**(1) : 129-41.
- (46)** Johnson PL, Lightman SL & Lowry CA. (2004) A functional subset of serotonergic neurons in the rat ventrolateral periaqueductal gray implicated in the inhibition of sympathoexcitation and panic. *Ann N Y Acad Sci* ; **1018** : 58-64.
- (47)** Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, Wadsak W, Klein N, Mien L-K, & al. (2007) Reduced serotonin1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* ; **61**(9):1081-9.
- (48)** Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos SV, Potokar JP, & al. (2008) Serotonin 5-HT1A receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* ; **193**(3) : 229-34.
- (49)** La revue prescrire, guide des interactions médicamenteuses, comprendre et décider : le syndrome

sérotoninergique, 2013, **33** : 362.

(50) Clive P., Pharmacologie intégrée, Ed. De Boeck supérieur, Paris, 1999, 606 pp.

(51) Les sympathomimétiques directs

http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Sympathomimetiques_indirectsa4.php (dernière consultation : décembre 2014).

(52) Le glutamate

http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Acides_aminesa6.php (dernière consultation : janvier 2015)

(53) Pillay NS & Stein DJ. (2007) Emerging anxiolytics. *Expert Opin Emerg Drugs* ; **12**(4) : 541-54.

(54) Le cerveau à tous les niveaux : le récepteur GABA

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_04/i_04_m/i_04_m_peu/i_04_m_peu.html (dernière consultation : janvier 2014).

(55) Olsen RW, Chang C-SS, Li G, Hanchar HJ & Wallner M. (2004) Fishing for allosteric sites on GABA (A) receptors. *Biochem Pharmacol* ; **68**(8) : 1675-84.

(56) Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H & al. (2004) Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* ; **60**(7) : 523-9.

(57) Talbert M., Willoquet G. & Gervais R., Guide Pharmaco-clinique 2013, Ed. Le Moniteur des Pharmacies, Paris, 2013, 1693 pp.

(58) Charney DS, Woods SW & Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res.* ; **27**(2) : 173-82.

(59) Carillon A., (2009) place de la phytothérapie dans les systèmes de santé au XXI^{ème} siècle, conférence SIPAM Djerba.

www.simepi.info/IMG/pdf/article-A-CARILLON-SIPAM_2009-V1.pdf (dernière consultation : janvier 2015)

(60) Académie Nationale de Pharmacie, dictionnaire des sciences pharmaceutiques, Ed. Louis Pariente, Paris 2001, 1643 pp.

(61) ANSM. Tisanes

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/776692729ee89ebe62fa581ecdd6e641.pdf (dernière consultation : janvier 2015)

(62) Cass H. (2004) Herbs for the nervous system: Ginkgo, kava, valerian, passionflower. *Seminars in Integrative Medicine* ; **2**(2) : 82-8.

(63) Pittler MH & Ernst E. (2000) Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* ; **20**(1):84-9.

(64) Descheemaeker K., Nutri- & phytothérapie, Ed. Garant, Anvers, 78 pp.

(65) Bruneton J., Phytothérapie : les données de l'évaluation, Ed. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 2002, 242 pp.

(66) La passiflore

<http://floronet.pagesperso-orange.fr/med/passinc.htm> (dernière consultation : janvier 2015).

(67) Loïc Girre, les plantes et les médicaments : l'origine végétale de nos médicaments, Ed. Delachaux et Niestlé, Paris, 2006, 252 pp.

(68) Jean Raynaud, Prescription et conseil en phytothérapie, Ed. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 2005, 216 pp.

(69) La valériane

<http://floranet.pagesperso-orange.fr/med/valeoff.htm> (dernière consultation : janvier 2015).

(70) L'aubépine

<http://floranet.pagesperso-orange.fr/med/cratlae.htm> (dernière consultation : janvier 2015)

(71) Collectif, Le Larousse médical, Ed. Larousse, Paris, 2012, 1264 pp.

(72) ANSES. Les acides gras trans.

<https://www.anses.fr/fr/glossaire/631> (dernière consultation : janvier 2015)

(73) Serons-nous immortels ?

<http://www.des-livres-pour-changer-de-vie.fr/serons-nous-immortels-2/> (dernière consultation : janvier 2015)

(74) Hamazaki K, Itomura M, Huan M, Nishizawa H, Sawazaki S, Tanouchi M, & al. (2005) Effect of omega-3 fatty acid-containing phospholipids on blood catecholamine concentrations in healthy volunteers : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutrition.* ; **21**(6) : 705-10.

(75) Rudin DO. (1981) The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol Psychiatry* ; **16**(9):837-50.

(76) ANSES. Les lipides

<https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides> (dernière consultation : janvier 2015).

(77) ANSES. Les protéines

<https://www.anses.fr/fr/glossaire/968> (dernière consultation : janvier 2015).

(78) Fromm L, Heath DL, Vink R & Nimmo AJ. (2004) Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Am Coll Nutr* ; **23**(5):529S - 533S.

(79) Van der Spek V., Nutrition et bien-être mental : pourquoi et comment notre alimentation influence notre cerveau ? Ed. De Boeck, Bruxelles, 2012, 345 pp.

(80) Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, & al. (2004) The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* ; **164**(21) : 2335-42.

(81) La vitamine B1

<http://www.life-enhancement.com/images/LEM0805Thiamine301.gif> (dernière consultation : janvier 2015).

(82) Williams R.D. & al., (1983) Induced thiamine deficiency in man; relation of depletion of thiamine to development of biochemical defect and of polyneuropathy , *Arch. Intern. Med.*, **71** : 38-53.),

(83) Pillon F. & Allaert F-A., (2013) Traitements des troubles anxieux par compléments alimentaires, *Actualités pharmaceutiques* ; **529** : 49-3.

(84) La vitamine B6

<http://4.bp.blogspot.com/vitamineB6> (dernière consultation : janvier 2015).

(85) La vitamine B9

<http://www.pedagogie.ac-nantes.fr/servlet/com> (dernière consultation : janvier 2015)

(86) Gilbody S, Lightfoot T & Sheldon T. (2007) Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* ; **61**(7) : 631-7.

(87) Coppen A & Bolander-Gouaille C, (2005) Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12, *J. Psychopharmacol.* ; **19** : 59-65

- (88)** Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM & Geddes JR, (2004) Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *J. Psychopharmacol.* ; **18** : 251–6
- (89)** L'anxiété : retrouver la paix intérieure grâce à des nutriments
<http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=1056> (dernière consultation : janvier 2015)
- (90)** La vitamine B12
http://www.exchem.fr/introduction_a_synthese_files/image011.jpg (dernière consultation : janvier 2015)
- (91)** Le tryptophane
http://a54.idata.over-blog.com/0/52/41/41/Dossier-2/L-Tryptophan_-_L-Tryptophan.png (dernière consultation : janvier 2015)
- (92)** Benton D., & Cook R., (1991) The impact of selenium supplementation on mood , *Biol. Psychiatry* ; **29**(11) : 1092-8.
- (93)** Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB & Glaser R. (2011) Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students : A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity* ; **25**(8) : 1725-34.
- (94)** HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age (dernière consultation : janvier 2015).
- (95)** La régulation émotionnelle
<http://www.psychomedia.qc.ca/sante-mentale/2013-02-25/theorie-therapie-schemasemotionnels-leheay> (dernière consultation : janvier 2015)
- (96)** Concepts liés à l'approche motivationnelle. Hélène Simoneau
http://www.iusmm.ca/documents/pdf/Hopital/Enseignement/Toxico/Simoneau_J2.pdf (dernière consultation : janvier 2015).
- (97)** HAS. L'entretien motivationnel
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/memo_entretien_motivationnel.pdf (dernière consultation : janvier 2015)
- (98)** Miller W., Rollnick S., l'entretien motivationnel : aider la personne à engager le changement, Ed. InterEditions, Paris, 2013, 434 pp.
- (99)** OMS. Therapeutic patient education.
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/145294/E63674.pdf (dernière consultation : janvier 2015).
- (100)** ANSES. Les compléments alimentaires
<https://www.anses.fr/fr/content/les-compléments-alimentaires> (dernière consultation : janvier 2015)
- (102)** HAS. Conférence de consensus, la crise suicidaire : reconnaître et prendre en charge.
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suicicourt.pdf> (dernière consultation : janvier 2015).
- (103)** Meddispar. Médicaments hypnotiques ou anxiolytiques.
<http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Conditions-de-delivrance#nav-buttons> (dernière consultation : janvier 2015).
- (104)** HAS. Focus n°6 : troubles anxieux graves.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_735770/n-6-focus (dernière consultation : janvier 2015).
- (105)** Échelles de psychiatrie. L'échelle d'Hamilton
<http://www.echelles-psychiatrie.com/pdf/echelle-hdrs.pdf> (dernière consultation : janvier 2015).

(106) Desmeules J., (2006), Syndrome sérotoninergique et interactions médicamenteuses, *Pharma-Flash* ; **33** : 15-5.

(107) Manger-Bouger. Allégations nutritionnelles

<http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/infos-nutritionnelles/allegations-nutritionnelles-sur-les-produits.html> (dernière consultation : janvier 2015).

(108) HAS. Modalités d'arrêts des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

<http://www.mangerbouger.fr/bien-manger/infos-nutritionnelles/allegations-nutritionnelles-sur-les-produits.html> (dernière consultation : janvier 2015).

(109) Hellhammer J, Hero T, Franz N, Contreras C & Schubert M. (2012) Omega-3 fatty acids administered in phosphatidylserine improved certain aspects of high chronic stress in men. *Nutr Res.* ; **32**(4) : 241-50.

(110) McLean A, Rubinsztein JS, Robbins TW & Sahakian BJ. (2004) The effects of tyrosine depletion in normal healthy volunteers: implications for unipolar depression. *Psychopharmacology (Berl)* ; **171**(3) : 286-97.

(111) HAS. Conférence de consensus, la crise de suicidaire, octobre 2000.

<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suicicourt.pdf> (dernière consultation : janvier 2015).

Prise en charge des troubles anxieux graves : rôle prépondérant du médecin traitant lors du diagnostic, à l'initiation du traitement et dans le suivi du patient.

1 Distinguer la plainte anxieuse d'un trouble anxieux

- Entretien avec le patient (prise en compte du retentissement de son trouble sur son entourage et sur son environnement socioprofessionnel) ;
- Examen physique complet.



2 Rechercher la comorbidité

- Recherche de symptômes dépressifs, de troubles cognitifs, de pathologies somatiques, d'éventuels facteurs déclenchants, interrogation sur les antécédents (événements de la vie, peur du devenir...) et pathologies actuelles (traitements en cours, automédication...);
- Déceler les possibles troubles addictifs associés : alcool, drogues ou autres.



3 Prendre en charge le patient

Prise en charge psychologique :

- Inciter le patient à entreprendre une psychothérapie dans la mesure du possible ;
- La coopération du psychiatre avec le médecin traitant est essentielle tout au long de la prise en charge.

Prise en charge médicamenteuse :

- Le choix du traitement (antidépresseurs, anxiolytiques) dépend en particulier du type de trouble anxieux et de la présence de comorbidités ;
- Les benzodiazépines* ont une place limitée (nécessité d'un contrôle rapide de l'anxiété) et leur prescription doit être de courte durée ;
- Une surveillance initiale étroite est nécessaire.

Suivi de la prise en charge :

- En dehors des benzodiazépines*, la durée du traitement doit être d'au moins 6 mois et adaptée en fonction du type de trouble anxieux ;
- Prévenir le patient des effets du traitement aux premiers temps de la prise en charge ;
- Contrôler l'observance ;
- Identifier les effets indésirables ;
- Les traitements de l'addiction ou des comorbidités psychologiques doivent être entrepris de façon simultanée avec celui de l'anxiété.




4 Gérer l'arrêt du traitement

- Réduire le traitement progressivement ;
- Poursuivre la surveillance après l'arrêt du traitement (survenue de rechute ou de récurrences).

Annexe 1 : Prise en charge des troubles anxieux par le médecin généraliste (104)

Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronges ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Résultats :

Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Annexe 2 : L'échelle d'Hamilton (105)

Synthèse de 5-HT	L-tryptophan. 5-hydroxytryptophan
Libération de 5-HT	Amphétamines et dérivés (dextramphétamine, métamphétamine, fenfluramine, dexfenfluramine, phentéramine, MDMA [ecstasy]). Cocaïne. Réserpine. Lévodopa. IMAOs (linérolide*, sélégiline, moclobémide)
Inhibition de la recapture de la 5-HT	ISRSs (citalopram, escitalopram*, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline). Trazodone. Venlafaxine. Antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine, nortriptyline*, trimipramine*). Bupropion. Opiacés (dextrométhorphane, méthadone*, tramadol, péthidine*). Sibutramine. Cocaïne. Millepertuis. Amphétamine et dérivés
Inhibition du métabolisme 5-HT	IMAO A et B (linérolide*, isoniazide, sélégiline, moclobémide). Millepertuis
Stimulation du récepteur postsynaptique	Buspirone. Agonistes 5HT1 (élétriptan*, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan). Lithium. Carbamazépine.

Annexe 3 : Médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique et mécanismes d'action (106)

IMAO	Linérolide, moclobémide, sélégiline
Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, nortriptyline, trimipramine
Autres antidépresseurs	Lithium, maprotiline, miansérine, millepertuis, mirtazapine, trazodone, venlafaxine
ISRS	Citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
Triptans	Elétriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Antiépileptiques	Carbamazépine (avec ISRS chez l'humain et avec lamotrigine chez le rat), valproate (avec venlafaxine et lithium)
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine, ergotamine
Antiémétiques	Métoclopramide, ondansétron (pas d'interaction avec ce dernier selon ¹⁰ , cas décrits avec mirtazapine et fentanyl)
Antiparkinsoniens	Bromocriptine, cabergoline, pergolide
Tranquillisant	Buspirone
Neuroleptiques	Clozapine, halopéridol, olanzapine, rispéridone, quétiapine (interaction avec tricycliques et ISRS, sertraline dans une moindre mesure)
Opiacés	Les opioïdes de la série des phénylpipéridines (péthidine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, rémifentanil), le dextrométhorphane, le tramadol, la méthadone et l'oxycodone ont été associés à des syndromes sérotoninergiques, soit à haute dose, soit en association avec des IMAO ou des ISRS. Aucune association entre le syndrome sérotoninergique et morphine, codéine, buprénorphine, hydromorphone n'est actuellement démontrée
Divers	Bupropion, isoniazide (connu avec la tyramine alimentaire, risque théorique avec les sérotoninergiques), sibutramine, clarithromycine avec fluoxétine ou paroxétine, ritaline (risque théorique avec les IMAO)
Abus de substances	Ecstasy-MDMA, lysergic acid diethylamide (LSD), cocaïne, amphétamines

Annexe 4 : Substances associées à des cas de toxicité ou de syndrome sérotoninergique (106)

Les allégations nutritionnelles :

Les allégations nutritionnelles sont des messages que l'on entend dans les publicités ou qui sont écrits sur les emballages, par exemple « riche en vitamines » ou « allégé en sucres ». Il faut savoir que ces allégations sont très encadrées par la réglementation.

Ces informations sont à prendre avec précaution, pour deux raisons :

- Certains aliments peuvent bien apporter des compléments intéressants, notamment dans le cadre d'alimentations spécifiques (régimes, allergies, carences...), mais pour la plupart d'entre nous, l'important c'est surtout l'équilibre général sur la journée, voire sur la semaine. Un aliment en particulier ne remplacera pas les apports d'une alimentation conforme aux recommandations PNNS, qui ont été pensées au global pour satisfaire l'ensemble des besoins.
- Un aliment promu comme « riche en calcium » est peut-être plein de sucres et de matières grasses et cela, a priori, on ne vous le dit pas. Il est souvent trompeur de réduire un aliment à l'une de ses composantes nutritionnelles.

Les informations sur le sucre

- « Sans sucre » : l'aliment est très peu sucré, il ne contient pas plus de 0,5 g de sucres pour 100 g ou 100 ml de produit ;
- « Allégé en sucres » : il contient au minimum 30 % de sucres en moins qu'un produit similaire. Cela ne signifie pas que le produit est peu sucré, mais qu'il peut constituer une alternative intéressante à la consommation des produits « standards » ;
- « Sans sucre ajouté » : le produit n'a pas été additionné de sucres ou de matières sucrantes lors de sa fabrication, mais il peut contenir les sucres naturellement présents dans les aliments qui ont servi à le préparer (jus de fruits, compotes...)

Les informations sur le sel

- « À teneur réduite en sel / sodium » : il contient au minimum 25 % de sel en moins qu'un produit similaire. Il est potentiellement toujours salé, mais moins que la majorité des produits équivalents ;
- « Pauvre en sel / sodium » : l'aliment ne contient pas plus de 0,12 g de sodium pour 100 g ou 100 ml de produit (soit 0,3 g de sel pour 100 g ou 100 ml de produit) ;
- « Sans sel » : l'aliment ne contient pas plus de 0,005 g de sodium pour 100 g ou 100 ml, ce qui est très faible.

Les informations sur les matières grasses

- « Sans matière grasse » : l'aliment contient moins de 0,5 g de lipides pour 100 g ou 100 ml de produit, ce qui est effectivement très peu gras ;
- « Allégé en matières grasses » : il contient au minimum 30 % de matières grasses en moins qu'un produit similaire ;
- « Pauvre en matières grasses » : l'aliment ne contient pas plus de 3 g de lipides pour 100 g ou 1,5 g pour 100 ml de produit.

Quelques autres allégations

- « Source de vitamines et/ou minéraux » : si les teneurs de l'aliment en vitamines et/ou minéraux concerné sont significatives (au moins 15 % des apports journaliers pour 100 g) ;

- « Source de fibres » : si la teneur en fibres est supérieure ou égale à 3 g pour 100 g ou à 1,5 g pour 100 kcal ;
- « Source d'oméga 3 » : si la teneur en acide alpha-linolénique (ALA) est supérieure ou égale à 0,3 g pour 100 g, 100 ml ou 100 kcal ou si la teneur en acide docosahexaénoïque (DHA) est supérieure ou égale à 0,018 g pour 100 g, 100 ml ou 100 kcal ;
- « Riche en... » : si l'aliment contient deux fois ou plus les valeurs définies pour « source de ... ».

Annexe 5 : Informations sur les allégations nutritionnelles (107)

Liste¹ des signes rapportés lors de l'arrêt des BZD

Intensité	Signes
Modérée	Agitation
	Anxiété, nervosité
	Céphalées
	Diaphorèse
	Diarrhée
	Dysphorie
	Étourdissement
	Faiblesses ou raideurs musculaires
	Fatigue
	Goût métallique dans la bouche
	Impatience
	Insomnie
	Irritabilité
	Léthargie
	Manque de motivation
	Perte d'appétit
	Sensibilité accrue aux bruits et aux odeurs
	Trouble de concentration
	Sévère
Confusion	
Convulsions (rare)	
Délire	
Dépersonnalisation	
Distorsion perceptuelle	
Fasciculations	
Hypotension orthostatique	
Mauvaise coordination ou incoordination motrice	
Nausées, vomissements	
Tachycardie, palpitations	
Tremblements	
Vertiges	

¹ Signes le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD chez des patients qui prenant des BZD depuis plus de 1 an.

**Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf à la question 10 (1 point en cas de réponse « faux »)**

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	Vrai	Faux
1. Où que j'aie, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Nom, prénom :

Date :

Annexe 7: évaluation de la dépendance aux benzodiazépines (108)

Calendrier de suivi de l'arrêt

Données indispensables au suivi de votre diminution de dose de benzodiazépine

Renseignement sur le traitement

(à remplir par le médecin traitant)

Nom de la benzodiazépine :

Posologie initiale :

Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a été prescrit, vous pouvez de vous reporter à la notice contenue dans sa boîte.

Date de début de la période d'arrêt du médicament :

Durée prévisible de la période d'arrêt du médicament :

Votre objectif de la semaine est de : Il peut varier de : à :
--

CALENDRIER D ARRÊT

Date	Consultation médicale	Dose à prendre	Dose réellement prise	Remarques/observations*
Lundi				
Mardi				
Mercredi				
Jeudi				
Vendredi				
Samedi				
Dimanche				

* Cette case est à votre disposition pour noter un signe inhabituel pendant la période de réduction de dose. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

Ce calendrier d'arrêt est destiné à :

- mieux vous faire comprendre les modalités d'arrêt des benzodiazépines ;
- noter les données indispensables au suivi du protocole (notamment les symptômes inhabituels) ;
- mieux informer votre médecin sur votre démarche d'arrêt des benzodiazépines.

Pour plus d'informations sur les modalités d'arrêt, n'hésitez pas à questionner votre médecin.

Nom : Prénom :

Adresse :

.....

Tél. :



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Nom et coordonnées de la personne à contacter en cas de problème :

.....
.....

Médecin traitant :

Adresse :

Tél. :

Cachet :

Pharmacien :

Adresse :

Tél. :

Cachet :

Annexe 8 : calendrier d'arrêt des benzodiazépines (108)



Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».



**Troubles anxieux et accompagnement à l'officine :
Intérêts de la phytothérapie et de la micronutrition**

THÈSE SOUTENUE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par SERMOZ Maxime, le 30 janvier 2015

Résumé

De par leurs prévalences et leurs tableaux cliniques variés, les pathologies relevant des troubles anxieux sont des éléments que le pharmacien d'officine se doit de maîtriser. Les prescriptions toujours aussi nombreuses d'anxiolytiques et antidépresseurs l'amènent à proposer et dispenser des solutions de médecines alternatives telles que la phytothérapie ou la micronutrition. Trois troubles anxieux sont décrits dans ce mémoire : le Trouble Anxieux Généralisé (TAG), l'État de Stress Post-Traumatique (ESPT) et le Trouble de Panique à cause de leur forte prévalence et de leur intérêt pharmacologique. La prise en charge et l'accompagnement par le pharmacien d'officine constituent des enjeux majeurs pour aider et guider ces patients vers une issue favorable de leur pathologie. Les plantes telles que la Valériane, l'Aubépine, la Passiflore, l'Eschscholtzia et le Kava présentent un intérêt tout particulier pour leurs propriétés anxiolytiques. Un bon équilibre nutritionnel du patient tient également toute sa place dans les conseils à l'officine ; le bien-être mental et le bon fonctionnement cérébral en dépendent.

À l'heure où la profession participe à la mise en place des entretiens pharmaceutiques, les troubles anxieux sont un domaine qu'il serait bon d'exploiter dans un avenir proche. Des notions toutes particulières d'approche de ces patients seront alors nécessaires : la écoute active et l'entretien motivationnel seront alors le plancher de ces entretiens.

Mots-clés

Troubles anxieux, Trouble Anxieux Généralisé (TAG), État de Stress-Post-Traumatique (ESPT), Trouble de Panique, phytothérapie, micronutrition, entretien pharmaceutique.

Adresse et contact de l'auteur

Maxime SERMOZ
22 bis Avenue Girard-Madoux
73800 MONTMELIAN
maximesermoz@gmail.com

**Troubles anxieux et accompagnement à l'officine :
Intérêts de la phytothérapie et de la micronutrition**

THÈSE SOUTENUE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Par SERMOZ Maxime, le 40 janvier 2015

Résumé

De par leur prévalence et leurs tableaux cliniques variés, les pathologies relevant des troubles anxieux sont des éléments que le pharmacien d'officine se doit de maîtriser. Les prescriptions toujours aussi nombreuses d'anxiolytiques et antidépresseurs l'amènent à proposer et dispenser des solutions de médecines alternatives telle que la phytothérapie ou la micronutrition. Trois troubles anxieux sont décrits dans ce mémoire : le Trouble Anxieux Généralisé (TAG), l'État de Stress Post-Traumatique (ESPT) et le Trouble de Panique à cause de leur forte prévalence et de leur intérêt pharmacologique. La prise en charge et l'accompagnement par le pharmacien d'officine constitue un enjeu majeur pour aider et guider ces patients vers une issue favorable de leur pathologie. Les plantes telles que la Valériane, l'Aubépine, la Passiflore, l'Eschscholtzia et le Kava présentent un intérêt tout particulier pour leurs propriétés anxiolytiques. Un bon équilibre nutritionnel du patient tient également toute sa place dans les conseils à l'officine ; le bien être mental et le bon fonctionnement cérébral en dépendant.

A l'heure où la profession participe à la mise en place des entretiens pharmaceutiques, les troubles anxieux sont un domaine qu'il serait bon d'exploiter dans un avenir proche. Des notions toute particulière d'approche de ces patients seront alors nécessaires : la l'écoute active et l'entretien motivationnel seront alors le plancher de ces entretiens.

Mots-clés

Troubles anxieux, Trouble Anxieux Généralisé (TAG), État de Stress-Post-Traumatique (ESPT), Trouble de Panique, phytothérapie, micronutrition, entretien pharmaceutique.

Adresse et contact de l'auteur

Maxime SERMOZ
22 bis Avenue Girard-Madoux
73800 MONTMELIAN
maximesermoz@gmail.com