



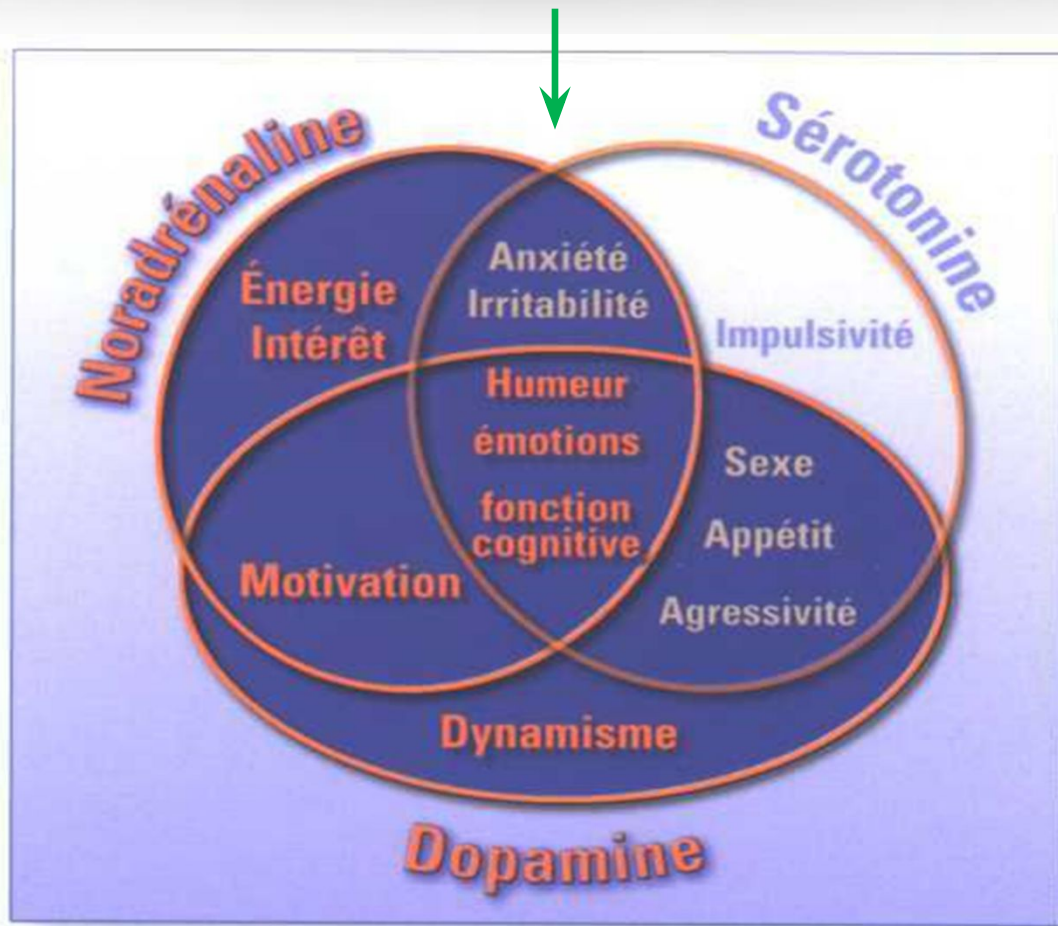
Psychopharmacologie – Troubles anxieux

Catherine Julien, B. Pharm., M. Sc.
Pharmacienne, CSSS Baie-des-Chaleurs
En collaboration avec
Dr Martin Potter

Plan de la présentation

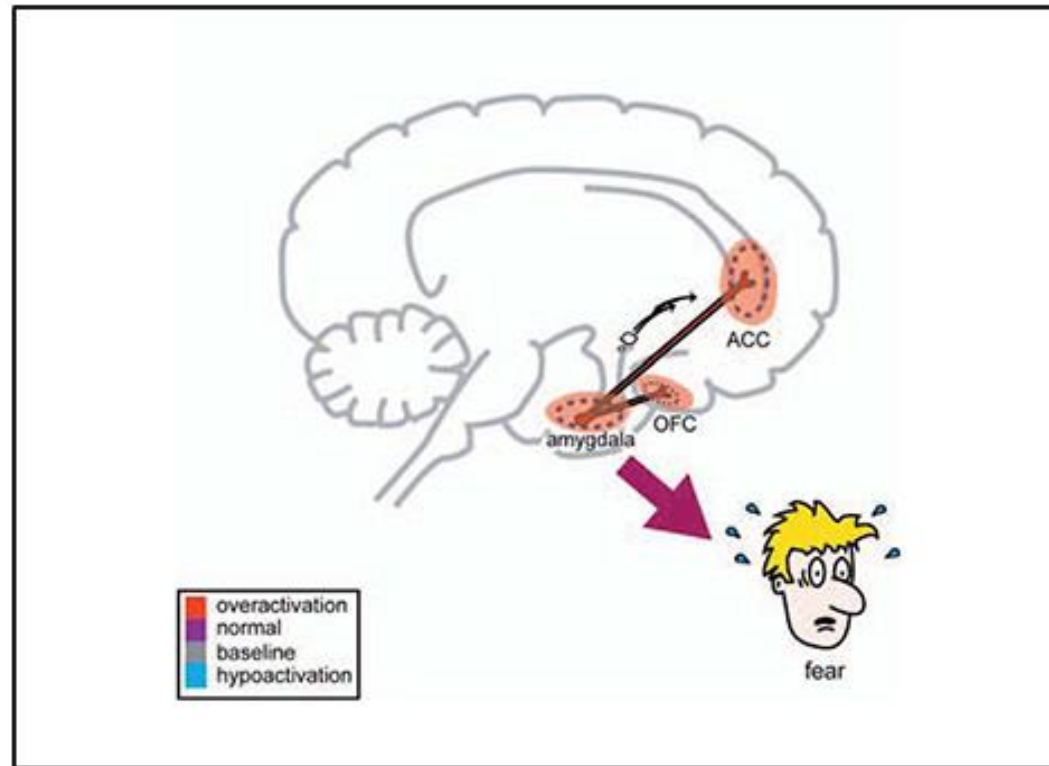
- Physiopathologie des troubles anxieux
- Traitement pharmacologique des troubles anxieux
 - Trouble d'anxiété généralisée (TAG)
 - Trouble panique
 - Anxiété sociale généralisée
 - Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)
- Traitement d'appoint

Neurotransmetteurs impliqués



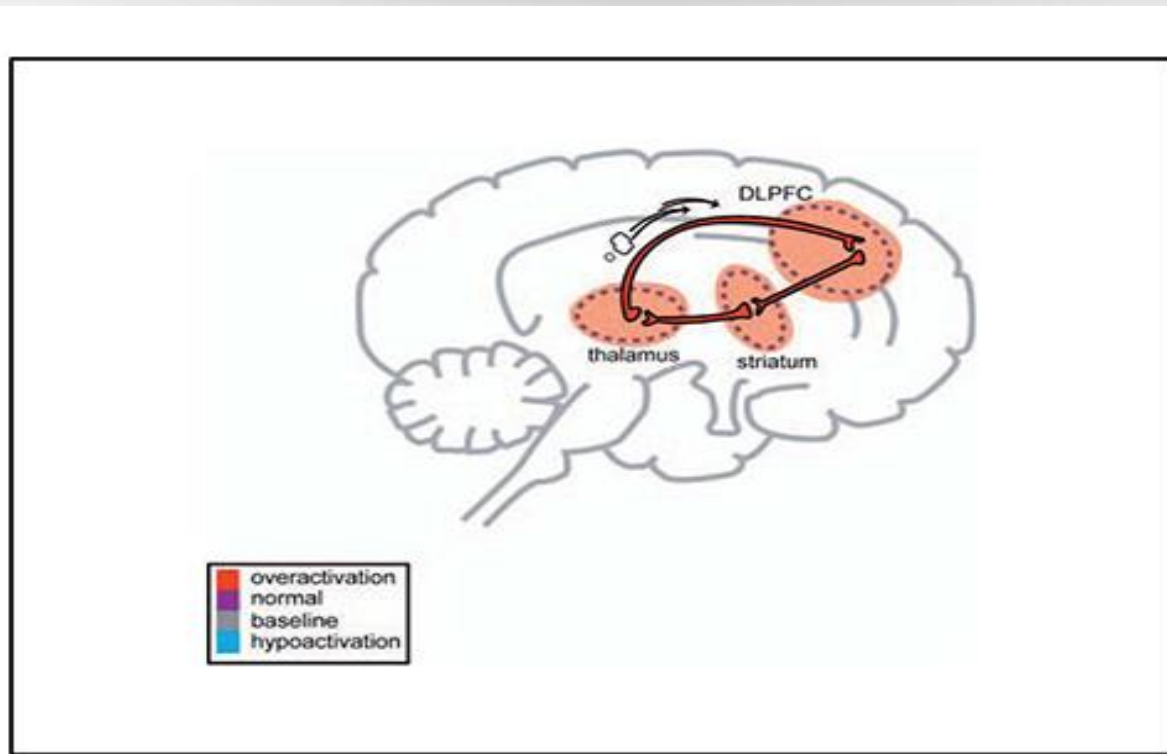
Adapté de Healy D et coll. J Psychopharmacol 1997;11(4 Suppl):S25-S31. † La portée clinique comparative n'a pas été établie.

L'amygdale et le sentiment de peur



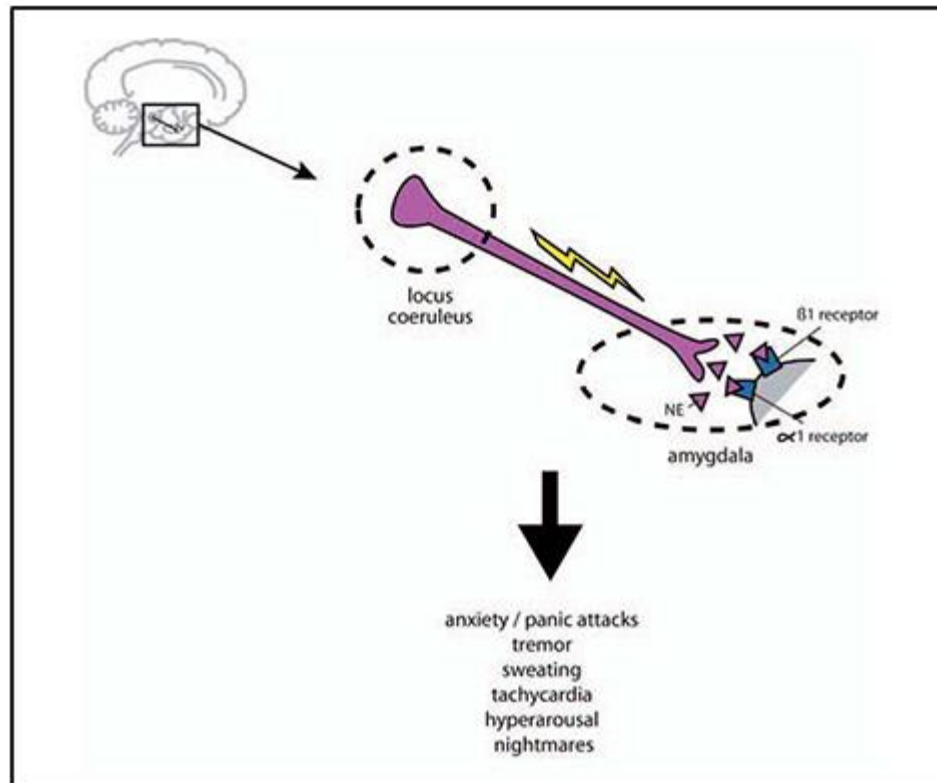
Stahl's essential psychopharmacology online-Stress and Anxiety

Inquiétudes et obsessions



Stahl's essential psychopharmacology online-Stress and Anxiety

Potential Noradrenergic Mechanisms for Novel Anxiolytics



Objectifs de traitement généraux

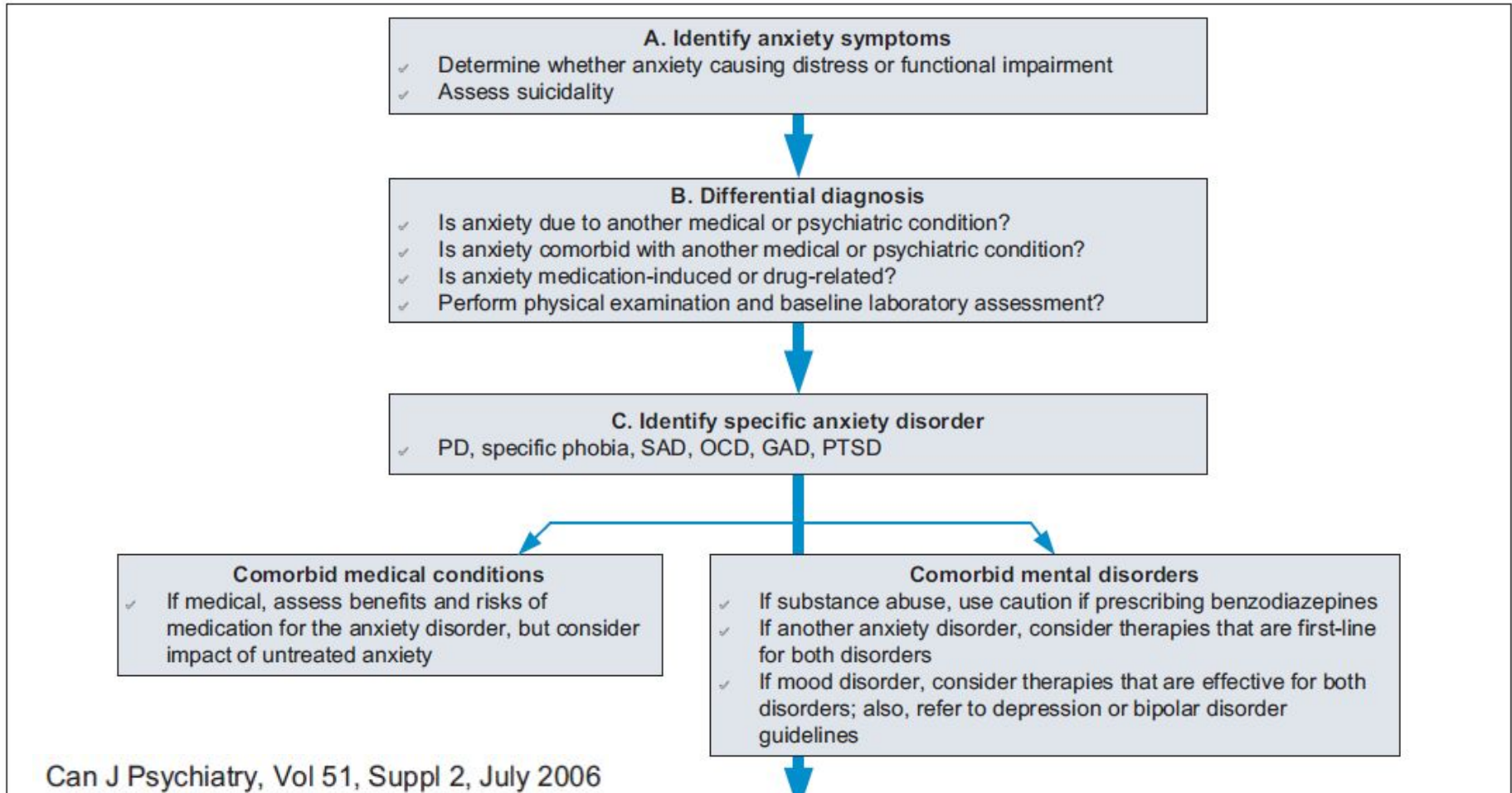
- Diminution de l'intensité
- Diminution de la durée
- Diminution de la fréquence
- Réduction des récurrences
- Soulagement des comorbidités
- Amélioration de la qualité de vie

Réponse au traitement=
diminution de
25-50% des
symptômes
Viser la rémission

Troubles anxieux- Principes généraux

- Traitement: combinaison d'une approche psychologique + sociale + pharmacologique
- Benzodiazépines: utilisation dans les débuts de traitement + en traitement d'appoint
- Antidépresseurs utilisés: ISRS et IRSN surtout

Figure 2.1 Key decision points in the management of anxiety disorders



D. Consider psychological and pharmacologic treatment

- ✓ Patient preference and motivation extremely important when choosing treatment modality
- ✓ If formal psychological treatment not applied, all patients should receive education and support to encourage them to face their fears

Psychological treatment

- ✓ Consider treatments that have been most thoroughly evaluated first
- ✓ If response inadequate, adapt treatment to the individual

Pharmacologic treatment

- ✓ Refer to section for diagnosed disorder for specific medication choices
- ✓ Consider short-term benzodiazepines if severe anxiety or agitation or acute functional impairment

Step 1: First-line agent
Optimize dosage and duration

↓

Step 2: If inadequate response or side effects, switch to alternate first-line agent
If partial response, adding another agent may be preferred over switching

↓

Step 3: Consider referral to specialist, or consider combination treatment, or switch to second- or third-line agents

Potential combinations

- ✓ Psychological treatment + pharmacologic treatment
- ✓ SSRI-SNRI + benzodiazepines (short-term)
- ✓ SSRI-SNRI + anticonvulsant or atypical antipsychotic
- ✓ Refer to section for disorder for augmenting agents

Contraindicated combinations

- ✓ SSRI-SNRI-TCA + MAOI
- ✓ Buspirone + MAOI

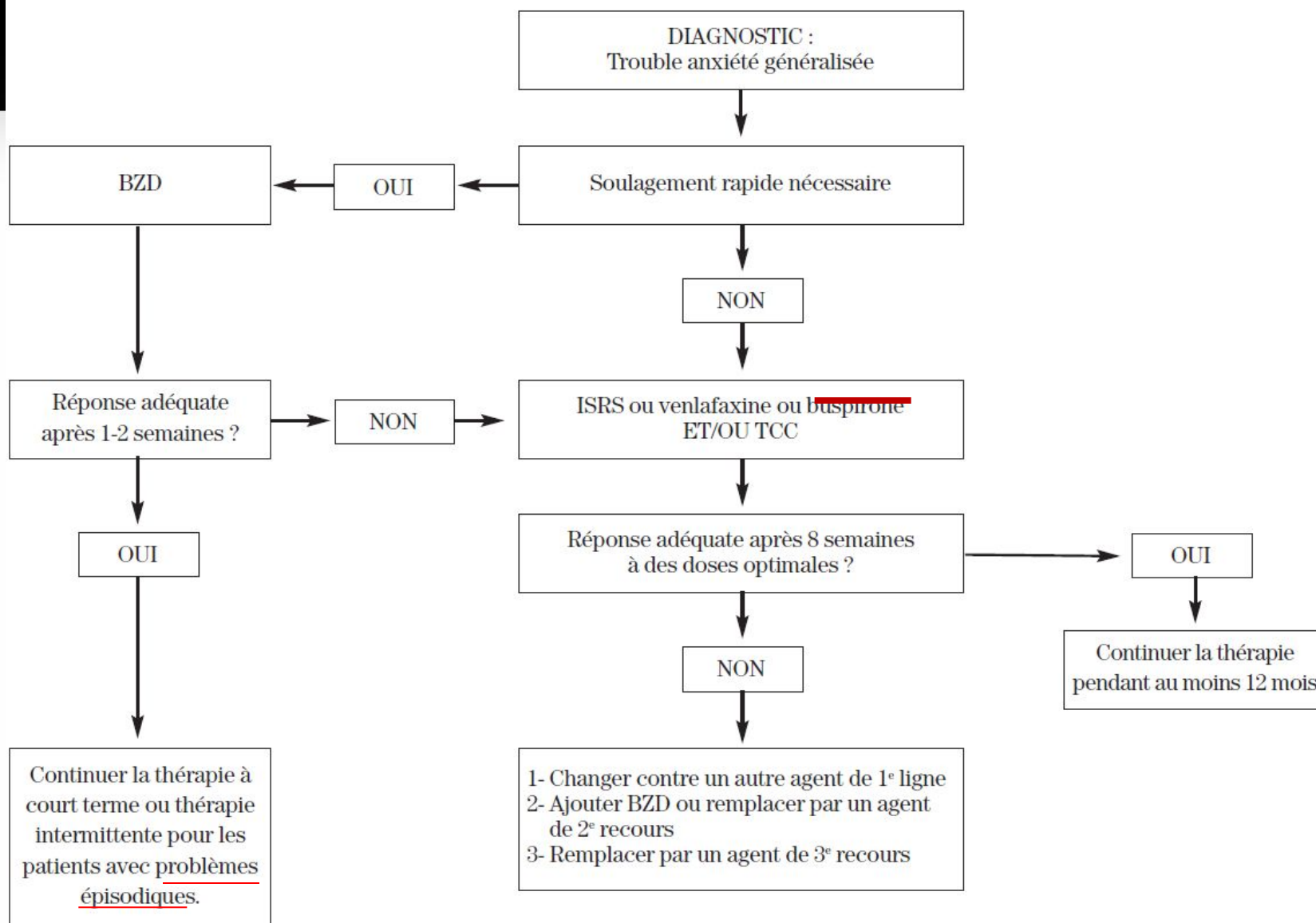
E. Follow-up

- ✓ Response may take 8 to 12 weeks
- ✓ Pharmacotherapy may be needed for 1 to 2 years or longer

Trouble d'anxiété généralisée (TAG)

- Pierre angulaire du traitement:
Antidépresseur à effet sérotoninergique
 - ISRS
 - IRSN
 - ATC
- Débuter à faible dose et titrer lentement
 - Exacerbation des symptômes anxieux en début de traitement

Figure 1 : *Algorithme du traitement du trouble d'anxiété généralisée*
 (adapté de Rynn et Brawman-Mintzer¹²)



LÉGENDE

ISRS : Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

BZD : Benzodiazépines

TAG

Table 7.5 Recommendations for pharmacotherapy for GAD

First-line	Paroxetine, escitalopram, sertraline, venlafaxine XR
Second-line	Alprazolam, bromazepam, lorazepam, diazepam, buspirone, imipramine, pregabalin, bupropion XL
Third-line	Mirtazapine, citalopram, trazodone, hydroxyzine Adjunctive olanzapine, risperidone
Not recommended	Beta blocker (propranolol)

Can J Psychiatry, Vol 51, Suppl 2, July 2006

TAG- premières lignes

- ISRS avec plus d'évidences:
 - Paroxetine (Paxil)
 - Escitalopram (Cipralex)
 - Sertraline (Zoloft)
 - Effet de classe probable
- IRSN
 - Intéressant en TAG avec dépression associée
 - Venlafaxine efficace dès dose de 75 mg (75-225 mg)
 - Duloxétine possède l'indication officielle en TAG
- Délais d'action: 4-6 semaines

ISRS/ IRSN

Rx	Dose de départ (TAG)	Rythme d'augmentation usuel†	Dose cible	Dose maximale
Citalopram (Celexa)	5-10 mg	q1-2 sem	20-40 mg	40 mg
Escitalopram (Cipralex)*	5 mg	q1-2 sem	10-20 mg	20 mg
Fluoxetine (Prozac)	5-10 mg	q mois	20-40 mg	80 mg
Fluvoxamine (Luvox)	25 mg	q1sem	100-200 mg	300 mg
Paroxetine (Paxil)*	5-10 mg	q 1-2 sem	20-40 mg 10-40 mg en gériatrie	80 mg
Sertraline (Zoloft)	25 mg	q 1-2 sem	50-150 mg	200 mg
Venlafaxine (Effexor)*	37,5 mg	q4-7 jours	75-225 mg	225 mg
Duloxétine (Cymbalta)*	30 mg	Q1-2 sem	60-120 mg	120 mg

† Il peut être nécessaire d'augmenter les doses plus lentement dans le TAG, selon la tolérance du patient

TAG- deuxième ligne

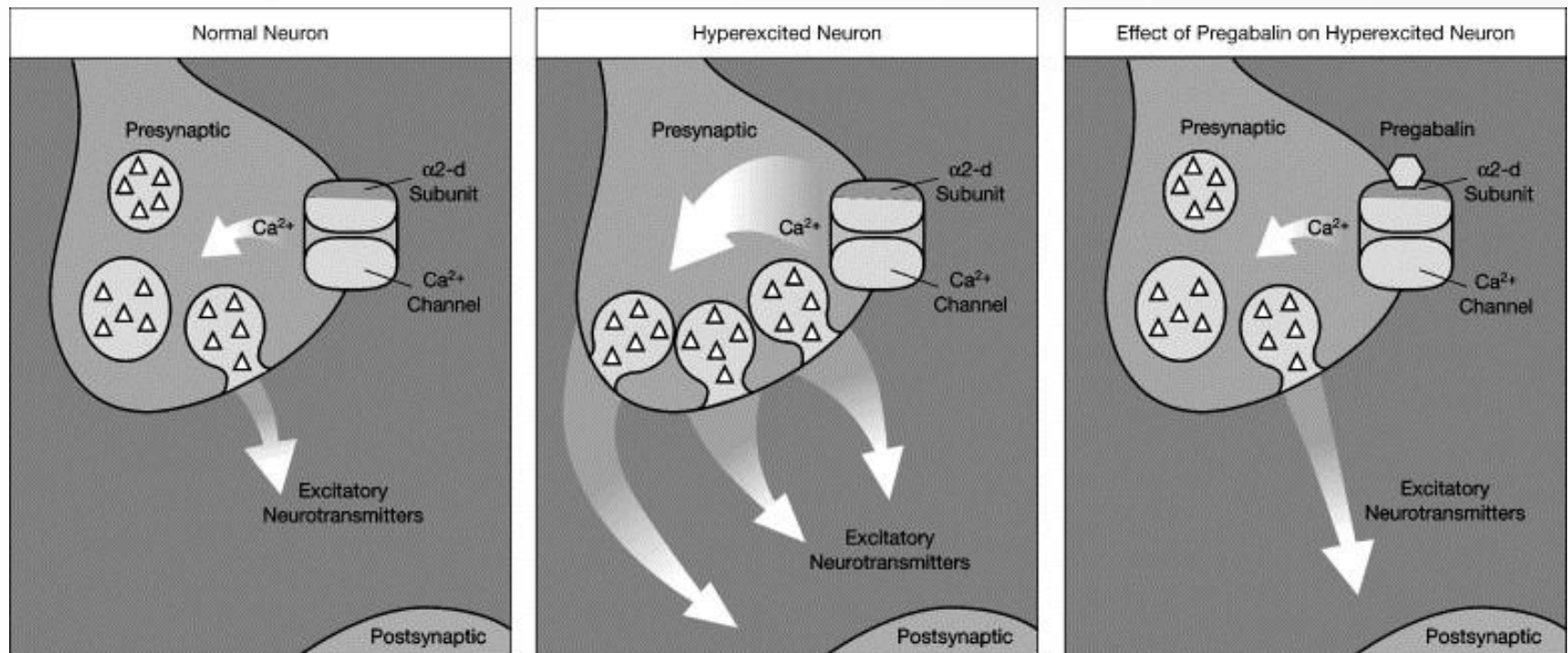
- Antidépresseurs tricycliques:
 - Efficacité comparable aux agents de premier recours (Imipramine niveau 1)
 - Utilisation limitée par le profil d'effets indésirables
 - Toxique en surdoses
- Prégabaline
 - Plusieurs études
 - Expérience clinique limitée dans cette indication au Canada

Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Molécule	Dose de départ	T 1/2	Rythme d'augmentation	Dose cible (dépression)	Dose maximale
Amitriptyline (Elavil)	25 mg	10-46h	q3-7 jours	75-300 mg	150-300 mg PA: 150 mg
Clomipramine (Anafranil)	25-100 mg	17-37h	q3-7 jours	75-300 mg	250-300mg
Desipramine (Norpramin)	25-50 mg	12-76h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 150 mg
Doxépine (Sinequan)	25 mg	8-36h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 75 mg
Imipramine (Tofranil)	25-75 mg	4-34h	q3-7 jours	75-300 mg	200-300 mg PA: 150 mg
Nortriptyline (Aventyl)	25 mg	13-88h	q3-7 jours	40-200 mg	200 mg
Trimipramine (Surmontil)	25-75 mg	7-30h	q3-7 jours	75-300 mg	300 mg PA: 100 mg

Prégabaline (Lyrica)

- Mécanisme: Analogue du GABA et modulateur des canaux calciques



Prégabaline (Lyrica)

- Doses: 150-600 mg/jr (prise B-TID)
- Pic sérique: 0,7-1,5h □ effet anxiolytique
- Réponse rapide: < 1 semaine
- Profil d'effets indésirables: Somnolence, étourdissements, bouche sèche, maux de têtes, incoordination, gain de poids
- Pas de symptômes de retrait à l'arrêt vs BZD

Prégabaline (Lyrica)

- Données démontrent son efficacité en phase aiguë/long terme (au moins 8 RCT double-aveugle (n=2942) et une méta-analyse
 - 6 études en phase aiguë (4-6 semaines) chez les adultes.
 - 1 étude de 8 semaines chez la personne âgée
 - 1 étude de 8 mois en prévention des rechutes chez l'adulte
 - 5 études avec contrôle actif (lorazépam, alprazolam ou venlafaxine)
 - Tous en intention de traiter

TAG-Troisièmes lignes

- Mirtazapine (Remeron)
 - Moins de données que les premières lignes
- Trazodone (Desyrel)
 - Profil d'effets indésirables défavorable aux doses thérapeutiques
- Bupropion (Wellbutrin)
 - Favorise l'anxiété en début de traitement

TAG- Durée de traitement

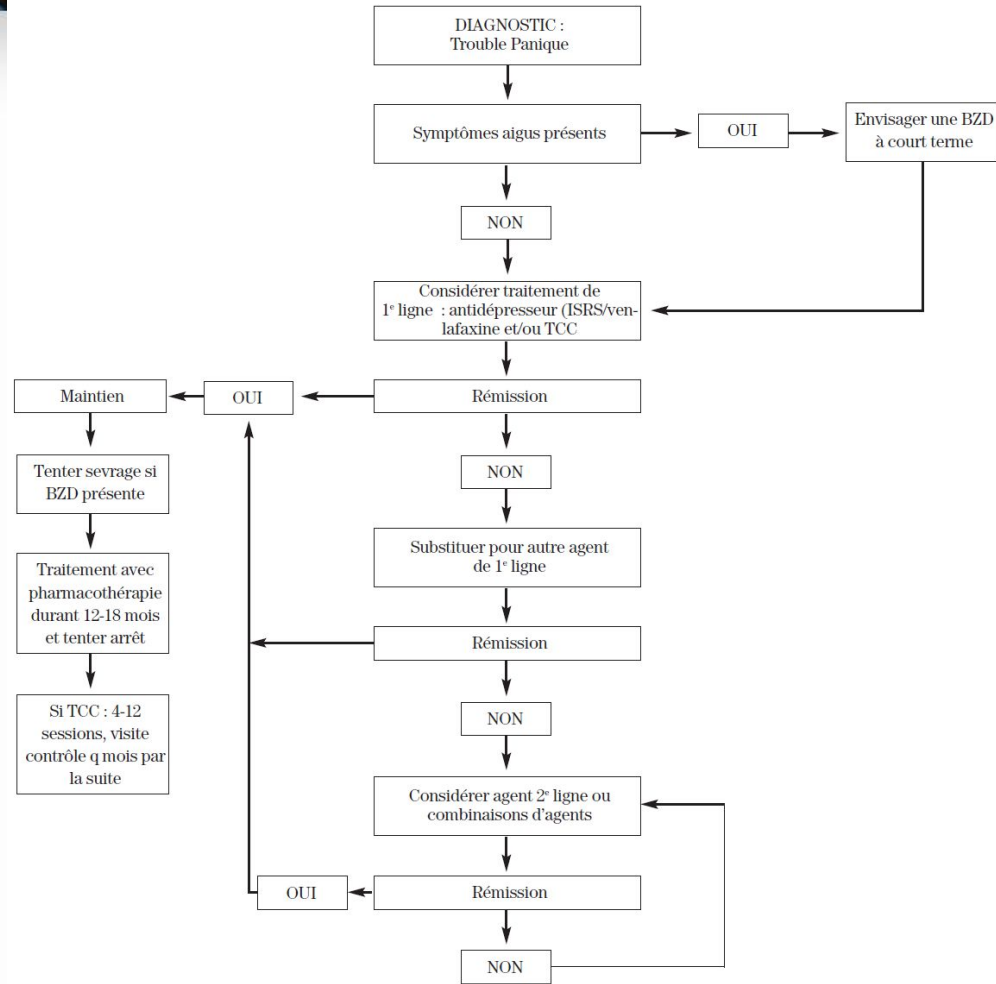
- Réponse à la médication: 8 semaines (6-12 semaines)
- Traitement de maintien: 12 mois minimum
- Traitement à long terme si récurrence des symptômes à la fin du traitement (souvent chronique)

Trouble panique

- Objectifs particuliers:
 - Diminuer la fréquence et la gravité des attaques de panique
 - Diminuer l'anxiété d'anticipation et l'évitement
 - Diminuer l'incapacité fonctionnelle secondaire
- 70-90% des patients auront une bonne réponse au traitement

Trouble panique

Figure 2 : Algorithme du traitement du trouble panique (Adapté des références 4,5)



LÉGENDE

BZD : Benzodiazépines

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

Agent 1^{er} ligne: - ISRS (inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine)

- Paroxyzéine
- Fluvoxamine
- Sertraline
- Citalopram
- Escitalopram

Agents 2^e ligne :- IMAO (phenelzine)

- Mirtazapine
- antidépresseurs tricycliques

Agents potentialisateurs :- Pindolol et autres

Trouble panique

- Utilisation des BZD:
 - en début de traitement avec un antidépresseurs
 - en adjuvant à un antidépresseur lors de crises aiguës (sur une base non-régulière)

Troubles panique

Table 3.7 Recommendations for pharmacotherapy for PD

First-line	Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine XR
Second-line	Clomipramine, imipramine, mirtazapine, benzodiazepines (for example, alprazolam, clonazepam, lorazepam, diazepam), adjunctive clonazepam
Third-line	Divalproex, gabapentin, phenelzine, moclobemide, bupropion, adjunctive pindolol, olanzapine, risperidone, quetiapine
Not recommended	Buspirone, trazodone, propranolol, carbamazepine

Can J Psychiatry, Vol 51, Suppl 2, July 2006

Trouble panique

- Traitement de premier choix: ISRS ou IRSN
 - Viser la portion élevée de l'intervalle thérapeutique
 - Patients avec TP sensibles aux effets indésirables □ Titration lente requise (q1-2 sem)
 - ISRS/IRSN:
 - Indication officielle= Sertraline, paroxetine et venlafaxine
 - Autres ISRS: Bon niveau d'évidence également

Trouble panique

- Deuxième ligne:
 - ATC
 - Clomipramine et imipramine surtout
 - Limitation: effets indésirables
 - Mirtazapine
 - Moins d'évidences que les 1ères lignes
- 3^{ème} ligne:
 - IMAO (phenelzine)
 - Résultats d'études parfois contradictoires
 - Utilisation limitée par les effets indésirables et le potentiel d'interaction

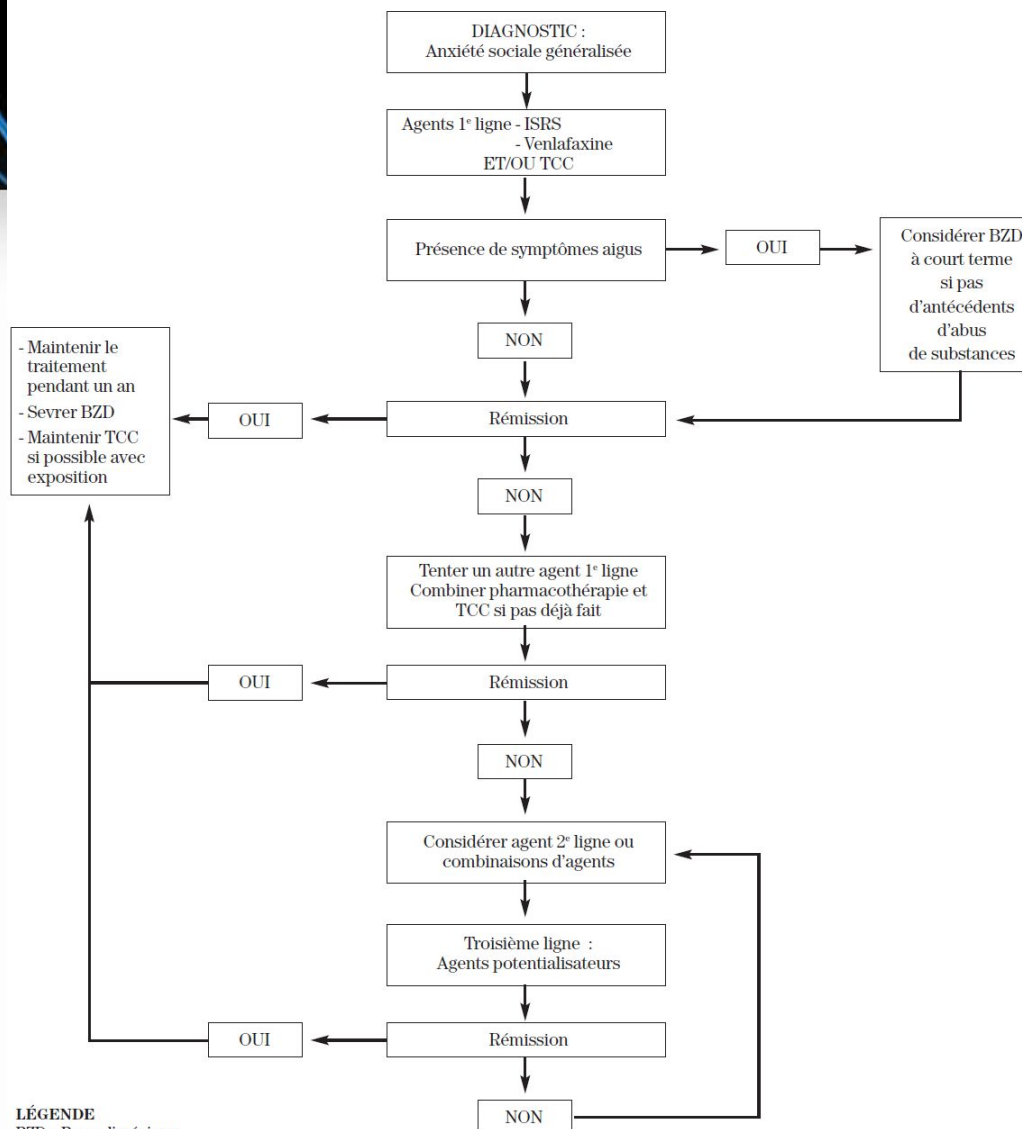
Trouble panique –Durée de traitement

- Réponse à la médication à pleine dose: 8 semaines (6-12 sem).
- Durée traitement de maintien: 12-18 mois
 - Si rémission complète des symptômes, possibilité de sevrer lentement sur 2-6 mois
 - Si retour des symptômes à l'arrêt □ traitement à long terme.

Anxiété sociale généralisée

- Objectifs de traitement:
 - Fonctionnement adéquat et confortable en présence d'autres personnes
 - Amélioration de la qualité de vie
- 50% des patients présenteront des symptômes résiduels

Figure 3 : Algorithme du traitement de l'anxiété sociale généralisée (Adapté des références 4,11,14)



LÉGENDE

BZD : Benzodiazépines

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

Agent 1° ligne: - ISRS (inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine)

- Parozétine
- Fluvoxamine
- Sertraline
- Citalopram
- Escitalopram

Agents 2° ligne : - IMAO (phenelzine) - Prégabaline
- Mirtazapine - Gabapentine

Agents potentialisateurs : - Buspirone - Bupropion - Gabapentine

Anxiété sociale généralisée

Table 5.6 Recommendations for pharmacotherapy for generalized SAD

First-line	Escitalopram, fluvoxamine IR or CR, paroxetine IR or CR, sertraline, venlafaxine XR
Second-line	Clonazepam, alprazolam, bromazepam, gabapentin, pregabalin, citalopram, phenelzine
Third-line	Fluoxetine, bupropion, mirtazapine, moclobemide, divalproex, topiramate, levetiracetam, olanzapine, quetiapine, selegiline, clomipramine Adjunctive: risperidone, aripiprazole, tiagabine
Not recommended	Atenolol, propranolol, buspirone, imipramine, pergolide, St John's wort Adjunctive: pindolol, clonazepam

Can J Psychiatry, Vol 51, Suppl 2, July 2006

Anxiété sociale généralisée

- Premières lignes de traitement:
 - ISRS
 - Seul la paroxétine possède l'indication officielle
 - Effet de classe reconnu
 - Venlafaxine
- Utiliser 2 agents de première ligne avant de tenter un agent de deuxième ligne

Doses cibles idem à la dépression

Anxiété sociale généralisée

- Deuxième ligne:
 - IMAO seul
 - Phenzéline
 - Moclobémide n'est pas indiqué car études contradictoires dans cette indication
 - Gabapentin, Pregabaline
 - Hautes doses étudiées

Durée de traitement

- Réponse à la médication: 6-12 semaines
- Durée de traitement: 12-24 mois
 - Excluant l'introduction et le retrait du Rx
- Traitement à long terme si récurrence de symptômes
 - Anxiété sociale généralisée= souvent chronique

Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

Table 6.6 Recommendations for pharmacotherapy for OCD

First-line	Fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline
Second-line	Clomipramine, venlafaxine XR, citalopram, mirtazapine, adjunctive risperidone
Third-line	IV clomipramine, escitalopram, phenelzine, tranylcypromine Adjunctive: mirtazapine, olanzapine, quetiapine, haloperidol, gabapentin, topiramate, tramadol, riluzole, St John's wort, pindolol
Not recommended	Clonazepam, desipramine, bupropion, clonidine, buspirone, lithium, naltrexone, adjunctive morphine

Can J Psychiatry, Vol 51, Suppl 2, July 2006

TOC

- Première ligne de traitement: ISRS
 - Efficacité comparable d'un agent à l'autre
 - Viser dose maximale tolérée par le patient
 - Haut de l'intervalle thérapeutique usuel
 - Tenter 2 ISRS avant de tenter une autre classe
 - Officiellement indiqués: Escitalopram, fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline

TOC

- 2^{ème} ligne:
 - Clomipramine (150-300 mg)
 - Efficacité comparable
 - Moins bien tolérée □ débiter à faible dose
 - Venlafaxine (225-375 mg)
 - Moins de données que les ISRS
 - Bonne tolérance
 - Mirtazapine
 - Petites études sur le sujet

TOC

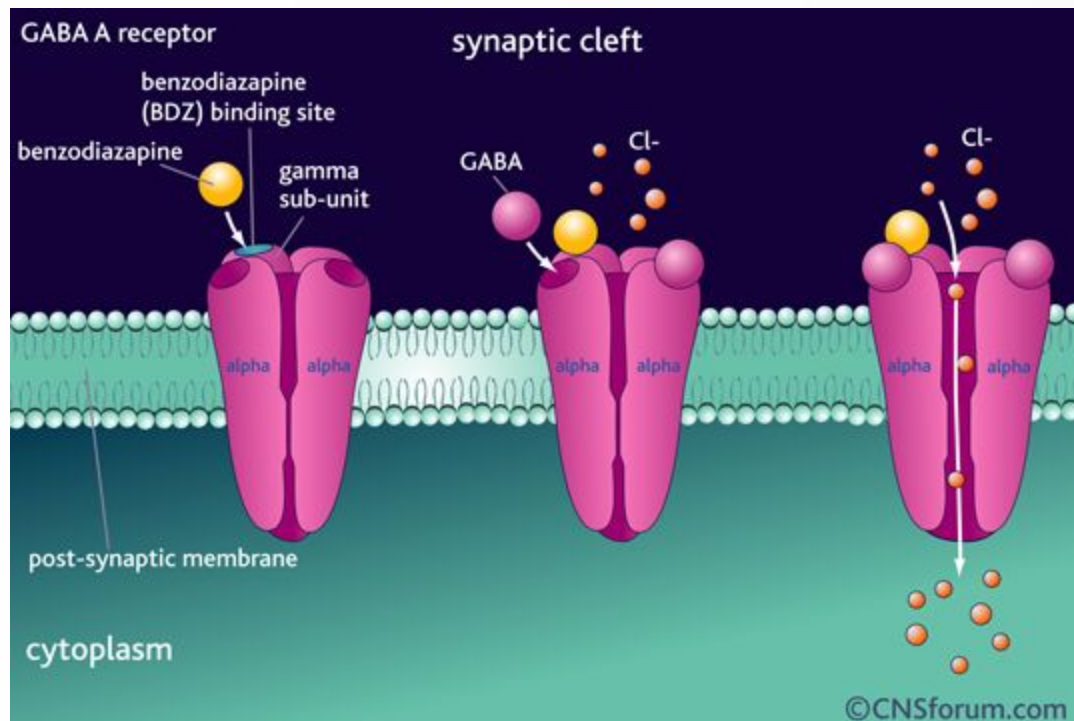
- Associations avec des antipsychotiques atypiques:
 - Réponse en 4-6 semaines
 - Risperdal (2^{ème} ligne)
 - <3 mg/jr
 - 40-50% de réponse vs 0-20% avec placebo
 - Olanzapine, Quétiapine (3^{ème} ligne)
- Autres associations
 - Ex: ISRS- ATC: précautions vs interactions et effets indésirables surajoutés

TOC

- Délais:
 - Début d'action: 6-12 semaines
 - Durée de traitement: 1-2 ans minimum
- Seulement 20% des patients atteignent la rémission complète
- Place importante de la psychothérapie (60-80% d'efficacité)

Traitement d'appoint des troubles anxieux-Benzodiazépines

- Mécanisme d'action: Augmente l'affinité du récepteur GABA_A pour le GABA



Propriétés:

Anxiolytique
Hypnotique
Anticonvulsivant
Myorelaxant

Benzodiazépines

- Utilisation PRN à favoriser
- Possibilité de donner régulier en début de traitement (adjuvant aux antidépresseurs)
- Doses plus élevées requise pour attaques de panique (mais débiter à faible dose)
- Choix de la benzodiazépine selon le profil du patient et la pharmacocinétique de la benzodiazépine

Benzodiazépines

- UTILISER LA PLUS PETITE DOSE POSSIBLE POUR LA PLUS COURTE PÉRIODE DE TEMPS POSSIBLE
 - Potentiel d'abus (pharmacodépendance)
 - Supériorité des antidépresseurs après 4 semaines de traitement.

Benzodiazépines

- Choix d'une BZD:
 - Début d'action
 - Absorption rapide: Clonazepam, Lorazepam, alprazolam
 - Durée d'action
 - Métabolisme
 - Éviter les métabolites actifs et la voie oxydative pour les personnes âgées
 - Préconiser: Lorazepam, oxazepam, temazepam.
 - Type d'anxiété de notre patient

Tableau II : Comparaison des benzodiazépines (adapté des références^{3,40})

NOMS (générique)	DOSE ÉQUIVALENTE (mg)	DÉBUT D'ACTION (MIN)	DEMI-VIE MOYENNE (H)	VOIE MÉTABOLIQUE	MÉTABOLITES ACTIFS	DOSES USUELLES (mg/j)	DOSE MAXIMUM (mg)
DURÉE D'ACTION COURTE À INTERMÉDIAIRE							
ALPRAZOLAM Co rég : 0,25 – 0,5 mg, 1 mg TS 2 mg	0,5	15-60	12 (9-20)	OXYDATION (CYP 3A4)	MINEUR	0,25-4	4-10
BROMAZEPAM Co rég : 1,5 mg, 3 mg, 6 mg	3	30-60	20 (8-30)	OXYDATION	MINEUR	3-30	30
LORAZEPAM Co rég : 0,5 mg, 1 mg, 2 mg Co S/L : 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	😊 1	30-60	15 (8-24)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	0,5-8	10
OXAZEPAM Co rég : 10 mg, 15 mg, 30 mg	😊 15	60-90	8 (3-25)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	10-45	120
TEMAZEPAM Caps: 15 mg, 30 mg	😊 10	60-90	11 (3-25)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	15-30	30
TRIAZOLAM Co rég : 0,125 mg, 0,5 mg	0,25	15-30	2 (1,5-5)	OXYDATION (CYP 3A4)	NON	0,125-0,25	0,5
DURÉE D'ACTION LONGUE							
CHLORDIAZEPOXIDE Caps : 5 mg, 10 mg, 15 mg	25	15-45	100	OXYDATION	OUI	5-100	200
CLONAZEPAM Co rég : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0,25	30-60	34 (19-60)	OXYDATION RÉDUCTION AZOTÉE	NON	0,25-8	10
CHLORAZEPATE Caps : 3,75 mg, 7,5 mg, 15 mg	10	30-60	100	OXYDATION	OUI	3,75-60	90
DIAZEPAM Co rég : 2 mg, 5 mg, 10 mg	5	15-30	100	OXYDATION	OUI	2-40	40
FLURAZEPAM Caps : 15 mg, 30 mg	15	30-60	100 (40-250)	OXYDATION	OUI	15-30	30
NITRAZEPAM Co rég : 5 mg, 10 mg	2,5	60-120	30 (15-40)	RÉDUCTION AZOTÉE	NON	5-10	10

Benzodiazépines

- Effets indésirables:
 - Sédation
 - Diminution de la concentration
 - Amnésie antérograde
 - Fatigue, faiblesse musculaire
 - Confusion
 - Agitation paradoxale
 - Dépression respiratoire en surdose
 - Potentiel d'abus
 - Sevrage

Les antipsychotiques atypiques comme anxiolytiques

- Quétiapine, rispéridone, olanzapine
- Quelques petites études
- Utilisé en traitement adjuvant aux
traitements de 1^{ère}/2^{ème} intention.
- Peut être utilisé en remplacement des
BZD chez un patient avec potentiel de
dépendance
- Effets métaboliques possibles même à
petite dose.

En résumé

- Surtout ISRS et IRSN dans le traitement des troubles anxieux
- BZD à court terme ou en traitement adjuvant
- Choisir le traitement approprié selon les caractéristiques de son patient
 - Type d'anxiété
 - Comorbidités
 - Potentiel d'interaction
 - Sensibilité aux effets indésirables, etc.



- Des Questions ?

Références

- Bernier, JP, Simard, I, Mise à jour dans le traitement des troubles anxieux, *Pharmactuel Vol. 40 N° 4 Août - Septembre 2007*
- Association des psychiatres du Canada, Clinical practice guidelines- Management of anxiety disorders, *Can J Psychiatry*, Vol 51, Suppl 2, July 2006
- Jean-Pierre Bernier, Soins pharmaceutiques V: Les troubles anxieux, faculté de pharmacie, Université Laval, Février 2011
- Esthel Malenfant, Troubles du sommeil et troubles anxieux- PHA 2052, faculté de pharmacie, Université Laval, 2013
- Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2011;56(9):558-66.
- Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(9):1022-30
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *The Journal of clinical psychiatry*. 2006;67(5):771-82.
- Sarah-Anne Lebreux et Claudine Gemme, Midi de pharmacologie: Le Lyrica dans le trouble d'anxiété généralisé, Département de psychiatrie, CHUL, Avril 2013.

Celexa vs Cipralex dans les troubles anxieux

- Peu d'études comparatives
- Beaucoup plus d'études dans les troubles anxieux avec l'escitalopram qu'avec le citalopram
 - Trouble panique: 1 étude comparative: Les deux diminuent la sévérité du trouble panique, mais seulement l'escitalopram réduit significativement la fréquence des attaques.
- Deux molécules de Lundbeck...