

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 41 N° 18 (ML USA N° 1578)

6 septembre 2019

Egalement dans ce numéro :

Jornay PM – Méthylphénidate en dose vespérale pour traiter le TDAH p. 140

Médicaments pour traiter les troubles anxieux

Les troubles anxieux (anxiété généralisée, trouble panique, anxiété sociale et phobies diverses) sont les maladies psychiatriques les plus fréquentes. Ils peuvent être traités efficacement par une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et/ou une pharmacothérapie. Le trouble obsessionnel compulsif et le syndrome de stress post-traumatique sont maintenant considérés comme des entités distinctes dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux); ils peuvent aussi être traités par TCC et bon nombre des mêmes médicaments.¹

Résumé : médicaments pour traiter les troubles anxieux

- Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est généralement utilisé pour le traitement initial des troubles anxieux, mais jusqu'à 6 semaines peuvent être nécessaires avant que les patients notent une amélioration.
- Les benzodiazépines apportent un soulagement immédiat des symptômes anxieux, mais elles peuvent provoquer une dépendance et des symptômes de sevrage, y compris des convulsions.
- Dans les études cliniques, la prégabaline s'est montrée à peu près aussi efficace qu'un ISRS ou un IRSN, avec un début d'action plus rapide.
- La buspirone est efficace, mais elle est essentiellement utilisée comme traitement adjuvant.
- Les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont efficaces, mais leurs effets anticholinergiques et autres effets indésirables limitent leur utilisation.
- Les antipsychotiques de deuxième génération sont efficaces, mais ils peuvent provoquer une prise pondérale, des effets indésirables métaboliques, une akathisie et, rarement, des dyskinesies tardives.
- Une dose unique d'un bêtabloquant est efficace pour prévenir l'anxiété de performance.
- La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est au moins aussi efficace qu'une pharmacothérapie à court terme et produit des réponses plus durables.

Pharmacothérapie

De nombreuses classes de médicaments sont utilisées pour traiter les troubles anxieux.²

ISRS et IRSN – Un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) est généralement utilisé pour le traitement initial des troubles anxieux. Ces médicaments sont à privilégier chez les patients présentant également une dépression majeure.

Quelques patients notent une amélioration des symptômes anxieux dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement, mais pour les autres cela nécessite généralement jusqu'à 4 ou 6 semaines. Les ISRS et IRSN ne sont pas tous approuvés par la FDA des Etats-Unis pour le traitement de tous les troubles anxieux (voir tableau page 136), mais il n'existe pas de données probantes convaincantes selon lesquelles l'un soit plus efficace que l'autre. Les IRSN provoquent davantage d'effets indésirables que les ISRS.

Effets indésirables – Les **ISRS** peuvent provoquer une agitation, des troubles du sommeil, des nausées, des diarrhées, des céphalées, une fatigue, un dysfonctionnement sexuel et une prise de poids. Ils augmentent aussi le risque hémorragique en raison de l'inhibition de la captation de la sérotonine par les plaquettes.³ Un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec tous les ISRS; le risque semble plus important avec le citalopram (Seropram et autres – F, CH; Cipramil et autres – B) et l'escitalopram (Seroplex et autres – F; Cipralex et autres – CH; Sipralaxa et autres – B).^{4,5}

Des symptômes de sevrage tels que nervosité, anxiété, irritabilité, sensations de décharges électriques, pleurs, étourdissements, sensations ébrieuses, insomnies, confusion, difficultés de concentration, nausées et vomissements peuvent survenir lorsque les ISRS sont arrêtés brusquement; ces effets sont plus fréquents avec la paroxétine (Deroxat et autres – F, CH; Seroxat et autres – B), peut-être en raison de son effet sérotoninergique puissant, et sont moins susceptibles de survenir avec la fluoxétine (Prozac et autres – F, B; Flucitine et autres – CH) en raison de sa longue demi-vie.

Les effets indésirables des **IRSN** sont similaires à ceux des ISRS, mais comprennent aussi une sudation, une tachycardie, une rétention urinaire et une augmentation proportionnelle à la dose de la tension artérielle. La duloxétine (Cymbalta et autres – F, CH, B) peut induire une hépatotoxicité et ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une atteinte hépatique. La venlafaxine (Effexor LP et autres – F; Efexor ER et autres – CH; Efexor Exel – B) allonge l'intervalle QT.⁴ Des symptômes de sevrage peuvent survenir lorsque les IRSN sont arrêtés brusquement, en particulier avec la venlafaxine en raison de sa courte demi-vie.

Les **ISRS** et les **IRSN** peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique, une affection rare mais potentiellement mortelle, caractérisée par une altération de l'état mental, une fièvre, une tachycardie, une hypertension artérielle, une agitation, des tremblements, des myoclonies, une hyperréflexie, une ataxie, une incoordination, une diaphorèse, des frissons et des troubles gastro-intestinaux. Ils peuvent aussi provoquer un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Les **ISRS** et les **IRSN** sont associés à des pensées suicidaires chez les enfants et les jeunes adultes, mais une relation causale n'a pas été établie et aucune augmentation des suicides n'a été rapportée.

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhM, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K.Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbona. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2019. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

ISRS et IRSN pour traiter les troubles anxieux

Médicaments	Forme galénique et dosage	Posologie d'entretien adulte habituelle ¹	Interactions médicamenteuses ²	Coût ³		
				France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)						
Escitalopram Seroplex et autres – F; Cipraxel et autres – CH; Sipralexa et autres – B	F : comprimés pelliculés à 5, 10 et 15 mg Comprimés pelliculés sécables à 20 mg CH : comprimés pelliculés sécables à 10 et 20 mg Comprimés orodispersibles à 10 et 20 mg. B : comprimés pelliculés sécables à 10 et 20 mg	Anxiété généralisée : 10 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisé par les CYP2C19⁴ et 3A4 • Faible potentiel d'interactions; des ajustements posologiques peuvent être nécessaires avec les inhibiteurs du CYP2C19 	7.03	38.25 (34.77)	14.15
Fluoxétine Prozac et autres – F, B; Fluctine et autres – CH	F, CH, B : gélules à 20 mg Comprimés orodispersibles sécables à 20 mg F : Solution buvable à 20 mg/5 ml (flacons de 70 ml)	Trouble panique : ⁵ 20-60 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par les CYP2D6⁴ et 2C9; inhibiteur puissant du 2D6 et inhibiteur modéré du 2C19 • Peut diminuer l'efficacité du tamoxifène • Peut augmenter les concentrations sériques des substrats du 2D6 	7.22	26.26 (23.86)	25.83
Paroxétine (HCl) à libération immédiate Deroxat et autres – F, CH; Seroxat et autres – B	Comprimés pelliculés sécables à 20 mg Suspension buvable à 20 mg/10 ml (flacons de 150 ml)	Anxiété généralisée : 20-50 mg p.o. 1×/jour Trouble panique : ⁵ 10-60 mg p.o. 1×/jour Anxiété sociale : 20-60 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par le CYP2D6; inhibiteur puissant du 2D6 • Peut diminuer l'efficacité du tamoxifène • Peut augmenter la concentration sérique des substrats du 2D6 	19.92	35.80 (32.55)	13.71
Paroxétine (HCl) à libération prolongée Paxil CR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 12,5, 25 et 37,5 mg	Trouble panique : ⁵ 12,5-75 mg p.o. 1×/jour Anxiété sociale : 12,5-37,5 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • De plus faibles doses de paroxétine peuvent être nécessaires avec les inhibiteurs du 2D6 	–	–	–
Paroxétine (mésylate) Divarius – F; non commercialisé dans cette forme galénique – CH, B	Comprimés pelliculés sécables à 20 mg	Anxiété généralisée : 20-50 mg p.o. 1×/jour Trouble panique : ⁵ 10-60 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par le CYP2D6; inhibiteur puissant du 2D6 • Peut diminuer l'efficacité du tamoxifène • Peut augmenter la concentration sérique des substrats du 2D6 • De plus faibles doses de paroxétine peuvent être nécessaires avec les inhibiteurs du 2D6 	5.68	–	–
Sertraline Zoloft et autres – F, CH; Serlain et autres – B	F : gélules à 25 et 50 mg CH : comprimés pelliculés sécables à 50 mg Solution concentrée orale à 20 mg/ml B : comprimés pelliculés sécables à 50 et 100 mg	Trouble panique ⁵ / anxiété sociale : 25-200 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par le CYP2C19; inhibiteur modéré du 2D6 • Faible potentiel d'interactions 	6.93	19.50 (17.71)	7.18
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)						
Duloxétine Cymbalta et autres – F, CH, B	Gélules gastro-résistantes à libération retardée à 30 et 60 mg	Anxiété généralisée : 60-120 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par les CYP1A2⁴ et 2D6; inhibiteur modéré du 2D6 • Éviter les inhibiteurs puissants du 1A2 	7.03	89.60 (81.46)	20.30
Drizalma Sprinkle – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules gastro-résistantes à libération retardée à 20, 30, 40 et 60 mg		<ul style="list-style-type: none"> • Les inhibiteurs du 2D6 peuvent augmenter les concentrations de duloxétine • La duloxétine augmente les concentrations des substrats du 2D6 	–	–	–
Venlafaxine à libération prolongée Effexor LP et autres – F; Efexor ER et autres – CH; Efexor Exel et autres – B	Gélules à libération prolongée à: F : 37,5 et 75 mg CH, B : 37,5, 75 et 150 mg	Anxiété généralisée / trouble panique : ⁵ 75-225 mg p.o. 1×/jour Anxiété sociale : 75 mg p.o. 1×/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisée par les CYP2D6⁴ et 3A4 • Faible potentiel d'interactions; les concentrations sériques peuvent être augmentées par les inhibiteurs du CYP3A4 	7.00	44.45 (40.41)	10.17

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Dosage pour les indications de traitement des troubles anxieux approuvées par la FDA. Le trouble obsessionnel compulsif et le syndrome de stress post-traumatique sont maintenant considérés comme des entités distinctes dans le DSM-5. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
2. Inhibiteurs et inducteurs des enzymes du CYP et de la glycoprotéine P. Med Lett Drugs Ther 18 septembre 2017 (epub). Accessible à : www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf. Consulté le 1^{er} août 2019.
3. Prix pour 28 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
4. Voie métabolique principale
5. Avec ou sans agoraphobie

Benzodiazépines approuvées par la FDA pour traiter les troubles anxieux¹

Médicaments	Forme galénique et dosage	Posologie d'entretien adulte habituelle ²	Coût ³		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Alprazolam à libération immédiate Xanax et autres – F, B; Xanax – CH	Comprimés sécables à : F : 0,25 et 0,50 mg CH, B : 0,25, 0,5, 1 et 2 mg B : Solution buvable à 0,75 mg/ml en flacons compte-gouttes de 20 ml (1 ml = 30 gouttes) ⁴	0,5-4 mg/jour p.o. en 3 prises ⁵	4.14	27.00 (24.55)	37.05
	Xanax ODT – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés orodispersibles à 0,25, 0,5, 1 et 2 mg	0,5-4 mg/jour p.o. en 3 prises ⁵	–	–
Alprazolam à libération prolongée Xanax retard – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés retard à : CH : 0,5, 1, 2 et 3 mg B : 0,5, 1 et 2 mg	3-6 mg p.o. 1×/jour	–	37.05 (33.68)	47.68
Chlordiazépoxyde non commercialisé en préparation monocomposée – F, CH, B	Gélules à 5, 10 et 25 mg	5-25 mg p.o. 3-4×/jour	–	–	–
Clonazépam Rivotril – F, CH, B	CH, B : comprimés sécables à 0,5 mg F, CH, B : comprimés quadriséçables à 2 mg	1-4 mg/jour p.o. en 2 prises	1.55	6.00 (5.44)	5.78
Clorazébate Tranxène – F; Tranxilium et autre – CH; Tranxene et autre – B	F, CH, B : gélules à 5, 10 et 20 mg CH : comprimés pelliculés sécables à 20 mg et comprimés pelliculés quadriséçables à 50 mg B : comprimés pelliculés sécables à 15 mg	15-60 mg/jour p.o. en 1 ou plusieurs prises	4.69	14.60 (13.26)	7.75
Diazépam Valium et autres – F, CH, B	F : comprimés sécables à 10 mg Solution buvable à 1% en flacons compte-gouttes de 20 ml ⁴ . CH, B : comprimés sécables à 5 et 10 mg	F : 10 mg p.o. 2-4×/jour CH, B : 5-10 mg p.o. 2 à 4×/jour	2.60	17.50 (15.93)	11.06
Lorazépam Temesta et autres – F, CH, B	Comprimés sécables à 1 et 2,5 mg	2-6 mg/jour p.o. en 2 ou 3 prises	4.40	33.72 (30.66)	10.51
	Temesta Expidet – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés orodispersibles à 1 et 2,5 mg	–	37.45 (34.04)	41.59
Oxazépam Seresta – F; Seresta et autre – CH; Oxazepam EG – B	F : comprimés à 10 mg CH, B : comprimés sécables à 15 mg F, CH, B : comprimés sécables à 50 mg	F : 10-30 mg p.o. 3-4×/jour CH, B : 15-30 mg p.o. 3-4×/jour	4.05	29.25 (26.59)	8.16

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Les benzodiazépines doivent généralement être utilisées à court terme. L'alprazolam est approuvé par la FDA pour le traitement de l'anxiété et du trouble panique avec ou sans agoraphobie; la formulation à libération prolongée est seulement homologuée pour le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. Le clonazépam est approuvé pour le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie. Le chlordiazépoxyde, le clorazébate, le diazépam, le lorazépam et l'oxazépam sont approuvés pour le traitement du trouble anxieux et le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété. Le chlordiazépoxyde (5-10 mg p.o. 3-4×/jour les jours précédant une intervention chirurgicale) et le diazépam (10 mg avant une intervention chirurgicale) sont également homologués pour traiter l'anxiété préopératoire.
2. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
3. Prix pour 30 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
4. La solution doit être mélangée à des aliments liquides ou semi-solides puis consommée immédiatement.
5. Des posologies jusqu'à 10 mg/jour peuvent être nécessaires pour traiter le trouble panique.

La plupart des experts s'accordent pour dire que ces médicaments peuvent prévenir les suicides et qu'il est improbable qu'ils en soient responsables.

Interactions médicamenteuses – Les **ISRS/IRSN** et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ne doivent généralement pas être utilisés ensemble ni dans un intervalle de deux semaines entre eux (au moins 5 semaines après l'arrêt de la fluoxétine). Les ISRS et les IRSN sont métabolisés par diverses isoenzymes du CYP, ils interagissent donc avec de nombreux autres médicaments (voir tableau page 136).

Grossesse et allaitement – Le risque de malformations congénitales après utilisation d'un **ISRS** pendant la grossesse semble faible, et aucune augmentation de la mortalité périnatale n'a été observée.⁶ Cependant, une augmentation du risque de malformations cardiovasculaires et d'autres malformations a été rapportée chez des enfants dont la mère avait pris la paroxétine durant le premier trimestre de la grossesse.⁷ L'utilisation des ISRS durant le troisième trimestre de la grossesse est associée à un syndrome comportemental du nouveau-né spontanément résolutif, au traitement dans une unité de soins intensifs néonataux et à un possible risque d'hypertension pulmonaire persistante chez les nouveau-nés.

La quantité de médicament excrété dans le lait maternel est plus élevée avec la fluoxétine en comparaison de la plupart des autres ISRS; son métabolite actif à longue durée d'action est détectable

dans le sérum de la plupart des nourrissons allaités durant les deux mois suivant la naissance. Les taux des autres ISRS dans le lait maternel sont faibles et ne devraient pas induire d'effets indésirables chez les nourrissons allaités.⁸

Les données relatives à l'utilisation des **IRSN** chez les femmes enceintes sont peu nombreuses, mais un risque augmenté de syndrome comportemental du nouveau-né et de complications périnatales a été rapporté.⁹

La duloxétine est détectable dans le sérum des nourrissons allaités. La venlafaxine et son métabolite sont aussi détectés dans le sérum de la plupart des nourrissons allaités.⁹

BENZODIAZÉPINES – Les benzodiazépines (voir tableau ci-dessus) peuvent apporter un soulagement immédiat des symptômes anxieux. Elles sont souvent utilisées en complément des ISRS ou des IRSN, qui mettent plusieurs semaines avant de développer leur efficacité complète. Les benzodiazépines peuvent contrer l'agitation susceptible de survenir initialement avec les ISRS et les IRSN. Elles ne sont pas efficaces pour traiter la dépression, qui accompagne souvent l'anxiété, et de nombreux patients ont de la peine à les arrêter.

Effets indésirables – Les benzodiazépines provoquent une dépression du SNC, qui peut altérer les fonctions cognitives et l'aptitude à conduire et causer des chutes chez les sujets âgés. Elles induisent aussi une dépendance et des symptômes de sevrage, y compris des

convulsions, lorsqu'elles sont arrêtées. Les benzodiazépines à courte demi-vie (alprazolam [Xanax et autres – F, B; Xanax – CH], oxazépam [Seresta – F; Seresta et autre – CH; Oxazepam EG – B] et lorazépam [Temesta et autres – F, CH, B]) sont plus susceptibles de provoquer des symptômes de sevrage. Les benzodiazépines sont souvent détectées chez les patients décédés d'un surdosage d'opioïdes;¹⁰ elles ne sont généralement pas recommandées chez les patients qui font un usage abusif de drogues. Aux États-Unis, les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe IV des substances contrôlées.

Interactions médicamenteuses – Toutes les benzodiazépines, sauf le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam (Normison – CH; non commercialisé – F, B), sont métabolisées dans une certaine mesure par le CYP3A4. L'utilisation en concomitance d'inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques de benzodiazépines et donc le risque de toxicité; l'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 peut en diminuer les concentrations sériques et peut-être l'efficacité.¹¹ La prise concomitante de benzodiazépines et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC augmente le risque de dépression du SNC. L'utilisation concomitante d'un opioïde et d'une benzodiazépine est associée à une augmentation significative du risque de surdosage en comparaison de la consommation d'un opioïde seul.¹²

Grossesse et allaitement – L'utilisation des benzodiazépines en début de grossesse est associée à un risque augmenté de fausses couches et de malformations fœtales.^{13,14}

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) considère les benzodiazépines comme modérément sûres pendant l'allaitement.¹⁵ Le clonazépam (Rivotril – F, CH, B) possède une longue demi-vie et provoque une sédation chez les nourrissons allaités. Le diazépam (Valium et autres – F, CH, B) est excrété dans le lait maternel et, en cas de prises multiples, son métabolite actif s'accumule dans le sérum des nourrissons allaités. Le lorazépam et l'oxazépam ont des demi-vies plus courtes et sont généralement préférés chez les femmes qui allaitent.

PRÉGABALINE – La prégabaline (Lyrica et autres – F, CH, B) est homologuée par l'*European Medicines Agency* (mais pas par la FDA ni Santé Canada) pour traiter l'anxiété et est largement utilisée dans cette indication en Europe. Son activité anxiolytique semble être liée à l'inhibition de la libération du neurotransmetteur excitateur glutamate par les canaux calciques dépendants du voltage de type P/Q. Dans les études cliniques, la prégabaline s'est montrée à peu près aussi efficace qu'un ISRS ou un IRSN pour soulager les symptômes anxieux, et son début d'action semble plus rapide, apparaissant dans la semaine suivant l'instauration du traitement.^{16,17}

Effets indésirables – La prégabaline provoque des étourdissements, une somnolence, une prise pondérale, une ataxie, une sécheresse buccale, une vision trouble et une confusion. Aux États-Unis, elle est inscrite à l'annexe V des substances contrôlées parce que des cas d'euphorie en relation avec son usage ont été rapportés.

Interactions médicamenteuses – La prégabaline n'est pas métabolisée par le foie et elle ne provoque ni induction ni inhibition des isoenzymes du CYP.

Grossesse et allaitement – Des anomalies structurelles fœtales et une toxicité développementale ont été observées chez les petits d'animaux ayant reçu de fortes doses de prégabaline.

La prégabaline est détectable dans le lait maternel; ses effets sur le nourrisson allaité et la production du lait sont inconnus.

BUSPIRONE – La buspirone (Buspirone Sandoz et autre – F; non commercialisé – CH, B), un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}, est approuvée par la FDA en monothérapie pour traiter l'anxiété, mais elle est principalement utilisée en complément d'autres médicaments. Dans des études contrôlées chez des patients présentant une anxiété généralisée, elle s'est montrée supérieure à un placebo, aussi efficace que le diazépam et la sertraline (Zoloft et autres – F, CH; Serlain et autres – B), et moins efficace que la venlafaxine.¹⁸⁻²⁰

Effets indésirables – La buspirone peut provoquer des étourdissements, une somnolence, des nausées et des céphalées.

Interactions médicamenteuses – L'utilisation concomitante de buspirone et d'un ISRS ou d'un IRSN est fréquente, mais leur combinaison pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique. La buspirone est un substrat du CYP3A4; l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations sériques de la buspirone et peut-être sa toxicité; l'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 peut diminuer ses concentrations sériques et peut-être son efficacité.¹¹

Grossesse et allaitement – Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été rapporté lors des études de reproduction effectuées chez l'animal avec la buspirone.

On ne sait pas si la buspirone est excrétée dans le lait maternel; le fabricant recommande aux femmes d'éviter d'allaiter lorsqu'elles prennent le médicament.

ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES – Les antidépresseurs tricycliques (ATC) amitriptyline (Laroxyl et autre – F; Saroten – CH; Re-domex – B), doxépine (Quitaxon – F; Sinquan – CH; non commercialisé – B) et imipramine (Tofranil – F, B; non commercialisé – CH) sont utilisés pour traiter l'anxiété n'ayant pas répondu à un ISRS ou à un IRSN. Ils sont efficaces, mais leur utilisation est limitée par leurs effets anticholinergiques et autres effets indésirables.

Effets indésirables – Les ATC provoquent fréquemment des effets indésirables anticholinergiques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale, vision trouble, altération de la mémoire et confusion), une hypotension orthostatique, une prise pondérale, une sédation et un dysfonctionnement sexuel. Ils peuvent aussi allonger l'intervalle QT⁴ et ralentir la conduction cardiaque, ce qui peut conduire à des arythmies et au décès en cas de surdosage. L'exposition cumulative aux médicaments possédant des propriétés anticholinergiques puissantes est associée à la démence.²¹

Interactions médicamenteuses – Tous les ATC sont principalement métabolisés par le CYP2D6; l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP2D6 peut en augmenter les concentrations sériques et peut-être la toxicité.¹¹ L'administration d'ATC avec d'autres déprimeurs du SNC, modulateurs de la sérotonine ou anticholinergiques pourrait avoir des effets additifs. Les IMAO potentialisent les effets sérotoninergiques des ATC; un intervalle sans médicament d'au moins deux semaines est recommandé lors du passage d'un ATC à un IMAO.

Grossesse et allaitement – L'utilisation des ATC pendant la grossesse est associée à une agitation et à des convulsions chez le nouveau-né.

La plupart des ATC semblent sûrs pendant l'allaitement, mais la doxépine est détectable dans le sérum des nourrissons allaités et peut provoquer une sédation.

AUTRES MÉDICAMENTS – Les **inhibiteurs de la monoamine oxydase** (IMAO), en particulier la phénelzine (Nardelzine et autre – F; Nardelzine – B; non commercialisé – CH), sont efficaces pour traiter l'anxiété sociale²² et le trouble panique,²³ mais des interactions potentiellement graves avec la nourriture et d'autres médicaments (y compris les ISRS) en limitent l'utilisation.

Les **antipsychotiques de deuxième génération**, en particulier la quétiapine à libération prolongée (Xeroquel LP et autres – F; Seroquel XR et autres – CH, B), sont efficaces en deuxième ou troisième ligne de traitement des symptômes anxieux,^{24,25} mais ils peuvent provoquer une sédation, une prise de poids, des effets indésirables métaboliques, une akathisie et, rarement, des dyskésies tardives.

Bien que cet usage ne soit pas homologué par la FDA, les **bêtabloquants** sont utilisés depuis de nombreuses années pour prévenir l'anxiété de performance comme le trac. Une dose unique de propranolol (Propranolol Accord et autres – F; Inderal et autres – CH, B) prise environ une heure avant la prestation est efficace pour réduire les symptômes anxieux sans diminuer la qualité de la prestation.²⁶ Les effets indésirables comme les étourdissements ou la bradycardie semblent rares lorsque le médicament est pris dans cette indication.

L'antihistaminique H1 de première génération **hydroxyzine** (Atarax et autres – F; Atarax – CH, B) est utilisé pour le traitement à court terme de l'anxiété. Ce médicament s'est montré efficace dans certaines études,²⁷ mais les antihistaminiques H1 de première génération peuvent provoquer des effets indésirables anticholinergiques comme une sécheresse buccale; ils peuvent aussi interférer avec l'apprentissage et la mémoire, altérer le rendement aux examens scolaires, diminuer la productivité au travail et augmenter le risque de blessures au travail ainsi que les accidents de voiture. Lorsque ces médicaments sont pris la nuit, les effets indésirables sur l'éveil et les performances psychomotrices peuvent persister le lendemain. L'exposition cumulative aux médicaments possédant des propriétés anticholinergiques puissantes est associée à la démence.²¹

La **gabapentine** (Neurontin et autres – F, CH, B) est utilisée hors indication (*off-label*) pour traiter les troubles anxieux. Aucune étude adéquate évaluant son efficacité pour traiter l'anxiété généralisée

Quelques autres médicaments pour traiter les troubles anxieux

Médicaments	Forme galénique et dosage	Posologie d'entretien adulte habituelle ¹	Coût ²		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Prégabaline ³ Lyrica et autres – F, CH, B	Gélules à : F, CH : 25, 50, 75, 100, 150, 200 et 300 mg B : 25, 75, 100, 150 et 300 mg	150-300 mg/jour p.o. en 2 ou 3 prises	24.58	96.65 (87.86)	20.73
Buspirone Buspirone Sandoz – F; non commercialisé – CH, B	Comprimés sécables à 10 mg	15-60 mg/jour p.o. en 2 à 3 prises	ND	–	–
Amitriptyline à libération immédiate ³ Laroxyl et autre – F; Saroten – CH; Redomex – B	Comprimés pelliculés à 25 et 50 mg CH : gélules à 10 et 25 mg	50-100 mg p.o. 1×/jour ⁴	ND	10.47 (9.52)	15.80
Amitriptyline à libération retardée Saroten Retard – CH; non commercialisé – F, B	Gélules à libération retardée à 25 et 50 mg		–	9.40 (8.55)	–
Doxépine Quitaxon – F; Sinquan – CH; non commercialisé – B	F : comprimés pelliculés sécables à 10 et 50 mg CH : gélules à 10, 25 et 50 mg	F, CH : 50-150 mg p.o. 1×/jour	5.00	14.30 (13.00)	–
Imipramine à libération immédiate ³ Tofranil – F, B; non commercialisé – CH	F : comprimés à 10 mg CH, B : comprimés enrobés à 10 et 25 mg	50-150 mg p.o. 1×/jour ⁴	ND	–	3.36
Quétiapine ³ à libération immédiate Seroquel et autres – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 25, 100, 200 et 300 mg	50-150 mg p.o. 1×/jour	–	49.30 (44.82)	63.50
Quétiapine ³ à libération prolongée Xeroquel LP et autres – F; Seroquel XR et autres – CH, B	Comprimés à libération prolongée à : F : 50, 300 et 400 mg CH : 50, 150, 200, 300 et 400 mg B : 50, 200, 300 et 400 mg	50-150 mg p.o. 1×/jour	20.47	25.70 (23.36)	24.52
Propranolol ³ Propranolol Accord et autres – F; Inderal et autres – CH, B	Comprimés sécables à 10 et 40 mg	40 mg p.o. dose unique ⁵	ND ⁶	0,12 (0,11) ⁶	0,12 ⁶

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: non disponible. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

1. Prix pour 30 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
2. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.
3. Non approuvé par la FDA pour le traitement de l'anxiété.
4. Posologie recommandée pour traiter la dépression.
5. Prise environ une heure avant la performance pour réduire les symptômes anxieux.
6. Coût d'un comprimé à 20 mg.

n'est disponible.^{17,28} La gabapentine peut provoquer une somnolence, des étourdissements, une ataxie, une fatigue, un nystagmus, une vision trouble, une confusion, des œdèmes, une prise pondérale et des troubles moteurs. Dans certains états américains, elle est inscrite à l'annexe V des substances contrôlées.

L'alcool est fréquemment utilisé en automédication contre l'anxiété. Il est potentiellement addictif, hépatotoxique, arythmogène, désinhibant, sédatif et mortel en cas de surdosage, en particulier chez les patients qui prennent d'autres sédatifs comme des benzodiazépines et des opioïdes.

Les produits contenant du **cannabidiol** (CBD) sont maintenant largement disponibles aux États-Unis sous des formes variées commercialisées sans homologation de la FDA pour de nombreuses pathologies, y compris l'anxiété (chez les animaux de compagnie et les humains). La puissance, pureté, efficacité et sécurité d'emploi de ces médicaments sont inconnues.²⁹

Thérapie cognitivo-comportementale

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est au moins aussi efficace que la pharmacothérapie chez les adultes et, utilisées conjointement, ces deux méthodes sont plus efficaces que chacune d'elle isolément pour traiter l'anxiété chez les enfants.^{30,31}

La TCC soulage les symptômes anxieux dans un intervalle de temps similaire à celui d'un ISRS, mais pas aussi rapidement qu'une benzodiazépine. Même après une période de traitement relativement courte (1-5 mois), les réponses à la TCC sont plus durables que celles obtenues par une pharmacothérapie de durée similaire.

Les personnes pratiquant la TCC comprennent les psychiatres, les psychologues, les travailleurs sociaux, les assistants médicaux, les infirmières praticiennes et les techniciens en psychiatrie. Aux États-Unis, la certification et l'obligation d'obtenir une autorisation de pratique varient selon les états. La *National Association of Cognitive-Behavioral Therapists* (NACBT) offre quatre niveaux de certification. La *NACBT* et l'*Association for Behavioral and Cognitive Therapies* (ABCT) mettent à disposition des répertoires de thérapeutes sur leur site internet respectif. Les TCC sont proposées sous différentes formes, individuellement ou en groupe, en ligne (vidéo, application mobile, texto) ou par téléphone.³²

Références

1. Bandelow B, et al. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2017;19:93.
2. Slee A, et al. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;393:768.
3. Médicaments pour traiter la dépression. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:98.
4. Woosley RL, Romero KA. QT drugs list. Accessible à : www.crediblemeds.org. Consulté le 1^{er} août 2019.
5. Citalopram, escitalopram et intervalle QT. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;55:67.
6. Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013;309:48.
7. Berard A, et al. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. *Curr Drug Saf* 2012;7:207.
8. Lactmed. Accessible à : www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm. Consulté le 1^{er} août 2019.
9. Bellantuono C, et al. The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:143.

10. Mattson CL, et al. Opportunities to prevent overdose deaths involving prescriptions and illicit opioids, 11 states, July 2016-June 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:945.
11. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
12. Hernandez I, et al. Exposure-response association between concurrent opioid and benzodiazepine use and risk of opioid-related overdose in Medicare Part D beneficiaries. *JAMA Netw Open* 2018;1:e180919.
13. Sheehy O, et al. Association between incident exposure to benzodiazepines in early pregnancy and risk of spontaneous abortion. *JAMA Psychiatry* May 15, 2019 (epub).
14. Tinker SC, et al. Use of benzodiazepine medications during pregnancy and potential risk for birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res* 2019;111:613.
15. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;111:1001.
16. Baldwin DS, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:883.
17. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of anxiety disorders. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018;7:228.
18. Feighner JP, et al. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1982;43:103.
19. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin* 1989;11:304.
20. Mokhber N, et al. Randomized, single-blind, trial of sertraline and buspirone for treatment of elderly patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:128.
21. Coupland CAC, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: a nested case-control study. *JAMA Intern Med* 2019 June 24 (epub).
22. Blanco C, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286.
23. Sheehan DV, et al. Current concepts in psychiatry. Panic attacks and phobias. *N Engl J Med* 1982;307:156.
24. Maneeton N, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:259.
25. Kreys TJ, Phan SV. A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2015;35:175.
26. Bourgeois JA. The management of performance anxiety with beta-adrenergic blocking agents. *Jefferson Journal of Psychiatry* 1991;9:13.
27. Guaiana G, et al. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD006815.
28. Markota M, Morgan RJ. Treatment of generalized anxiety disorder with gabapentin. *Case Rep Psychiatry* 2017;2017: 6045017.
29. FDA Press Announcement. FDA warns company marketing unapproved cannabidiol products with unsubstantiated claims to treat cancer, Alzheimer's disease, opioid withdrawal, pain and pet anxiety. Accessible à : www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-company-marketing-unapproved-cannabidiol-products-unsubstantiated-claims-treat-cancer. Consulté le 1^{er} août 2019.
30. Katzman MA, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 (Suppl 1):S1.
31. Walkup JT, et al. Cognitive behavior therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753.
32. Brenes GA, et al. Telephone-delivered cognitive behavioral therapy and telephone-delivered nondirective support therapy for rural older adults with generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1012.

Jornay PM – Méthylphénisdate en dose vespérale pour traiter le TDAH

La FDA des Etats-Unis a approuvé *Jornay PM* (non commercialisé – F, CH, B), une formulation de méthylphénidate en capsules composées d'une couche externe à libération retardée et d'une couche interne à libération prolongée, pour un traitement unique quotidien pris le soir du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les patients âgés de ≥ 6 ans. *Jornay PM* est la première forme de méthylphénidate en administration vespérale disponible aux Etats-Unis ; les autres formulations de méthylphénidate à longue durée d'action se prennent le matin.^{1,2} Il est commercialisé spécifiquement pour les patients présentant des symptômes disruptifs du TDAH en matinée.

Résumé : *Jornay PM* – Méthylphénidate en dose vespérale

- Formulation de méthylphénidate en capsules composées d'une couche externe à libération retardée et d'une couche interne à libération prolongée.
- Approuvé par la FDA pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les patients âgés de ≥ 6 ans.
- Première formulation à longue durée d'action en prise vespérale.
- Offre une autre possibilité de traitement pour les patients présentant des symptômes disruptifs du TDAH en matinée.
- Aucune étude comparant directement *Jornay PM* aux autres formulations de méthylphénidate à longue durée d'action ou à d'autres stimulants n'est disponible.
- On ne sait pas si l'absorption lente et l'élimination prolongée provoqueront des effets indésirables persistants.

MÉTHYLPHÉNIDATE – Les formulations de méthylphénidate à longue durée d'action sont fréquemment utilisées pour traiter le TDAH chez les enfants et les adultes (voir tableau page 141). Leur action débute généralement dans les 20 à 60 minutes suivant la prise ; leur durée d'action varie selon les formulations, mais elle est habituellement de 8 à 16 heures. Aux Etats-Unis, toutes les préparations de méthylphénidate sont inscrites à l'annexe II des substances contrôlées.

LA NOUVELLE FORMULATION – *Jornay PM* contient des microbilles enrobées d'une couche externe à libération retardée qui empêche la libération du méthylphénidate pendant environ 8 à 10 heures après l'ingestion et d'une couche interne à libération prolongée qui libère progressivement le médicament tout au long de la journée. Dans les études pharmacocinétiques chez des adultes, des adolescents et des enfants qui avaient pris une dose du médicament

le soir (aux alentours de 21 heures), le pic de concentrations sériques a été atteint après en moyenne 15,6 heures chez les adultes, 17,1 heures chez les adolescents et 17,7 heures chez les enfants. Les concentrations sériques du médicament déclinaient ensuite lentement pendant le reste de la journée. Le méthylphénidate était complètement éliminé après 48 heures.³ La biodisponibilité relative de la nouvelle formulation est de 73,9% de celle du méthylphénidate oral à libération immédiate.⁴

PHARMACOLOGIE

Formulation	Capsules à libération retardée et prolongée à 20, 40, 60, 80 et 100 mg
Voie d'administration	Orale
Tmax (médiane)	14 heures (à jeun) ; ~16,5 heures (avec un repas riche en graisses) ¹
Début d'action	~12-13 heures ²
Durée d'action	7-12 heures ³
Elimination	Principalement dans l'urine (~90%)
Demi-vie	5,9 heures ¹

1. Chez des adultes en bonne santé après une dose unique de 100 mg. Pas plus de 5% de la dose totale du médicament est disponible durant les 10 premières heures suivant la prise.
2. Après ingestion. Basées sur des différences statistiquement significatives de l'efficacité par rapport au placebo lors des différentes mesures.
3. Depuis le début de l'action.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la nouvelle formulation par la FDA était basée sur les résultats d'une étude en double aveugle (disponible comme sous forme de poster et résumée sur la notice insérée dans l'emballage) menée chez 125 enfants de 6 à 12 ans avec un TDAH. Dans une phase en mode ouvert, la dose de méthylphénidate a été progressivement augmentée sur 6 semaines jusqu'à une dose et un intervalle posologique optimaux, puis les enfants ont été traités pendant une semaine. Après l'optimisation de la dose, l'heure d'administration la plus courante était 20 heures. Les enfants ont alors été randomisés pour recevoir pendant une semaine la dose optimisée du médicament actif ou un placebo. Après la période de traitement, les enfants ont été évalués à 7 reprises sur une période de 12 heures (entre 8 et 20 heures) au moyen de l'échelle SKAMP à 13 items notée par les enseignants, qui mesure les symptômes de TDAH en contexte d'école-laboratoire (score de 0 à 78, les valeurs les plus élevées indiquant des symptômes plus sévères). En comparaison du placebo, la moyenne de tous les scores SKAMP combinés