

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2023

N° 29

**THÈSE D'EXERCICE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Madame Nathalie Grange Née le 07/11/1993 à Châteaudun (28)

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 MAI 2023

LA PRISE EN CHARGE HOLISTIQUE DE LA PERSONNALITE ANXIEUSE A L'OFFICINE

**JURY**

Président : Madame Sylvie Mavel, Maître de Conférences-Université de Tours

Membres :

Madame Selma Cassagnes-Boussa, pharmacien d'officine-Châteaudun

Madame Maryam Marichatou, pharmacien d'officine-Orléans

Monsieur Antoni Le Cam, pharmacien d'officine-Lamotte-Beuvron

Monsieur Daniel Gazal, pharmacien d'officine-Morée

**ANNEE : 2022 - 2023**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD**

**ENSEIGNANTS**

**12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

**6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

**2 PROFESSEURS ÉMERITES**

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

**36 MAITRES DE CONFÉRENCES**

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

### 3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

### 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### 1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

### 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*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.*

*Date : 20/04/2023*

*L'étudiant*

*Nathalie Grange*

*Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND*

## REMERCIEMENTS

A Madame Mavel Sylvie, Maître de conférences et présidente du jury.

Merci de m'avoir encadrée tout au long de cette thèse et de la présider. Merci pour votre enseignement, votre disponibilité, vos encouragements, et surtout votre réactivité et votre professionnalisme.

A Madame Cassagnes-Boussa Selma, Docteur en pharmacie.

Merci de m'avoir fait confiance dans votre pharmacie dès ma troisième année d'études et toutes celles qui ont suivi. Merci pour vos conseils et votre présence en ce jour.

A Madame Marichatou Maryam, Docteur en pharmacie.

Merci pour ton soutien, tes encouragements, ta disponibilité, ta fiabilité et ta gentillesse.

A mon frère Nicolas, merci pour ton aide informatique et ton soutien moral, et merci également aux autres membres de ma famille et amis.

Je remercie enfin les différentes pharmacies qui m'ont accueillie pour y travailler, ainsi que les différents enseignants de la faculté.

# SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	14
1. Les troubles anxieux .....	15
1.1. Présentation clinique .....	15
1.1.1. Définitions .....	15
1.1.2. Anxiété pathologique.....	16
1.1.3. Facteurs de risque.....	21
1.1.4. Classification .....	24
1.2. Détection et diagnostic .....	28
1.2.1. Méthodes de détection.....	28
1.2.2. Critères diagnostics .....	32
1.2.3. Le bilan initial .....	33
1.2.4. Réduire l'écart de traitement de l'anxiété.....	35
1.3. Comorbidités et diagnostic différentiel .....	35
1.3.1. Troubles mentaux .....	37
1.3.2. Troubles somatiques .....	39
1.4. Epidémiologie .....	40
1.4.1. Prévalence .....	40
1.4.2. Chronicité et conséquences .....	43
1.4.3. Disparité Homme/Femme .....	44
1.4.4. Inégalités sociales et territoriales.....	44
1.5. Physiopathologie .....	46
1.5.1. Circuits cérébraux impliqués dans la réponse aux menaces.....	47
1.5.2. Les trois phases du stress.....	49
1.5.3. Mécanismes neuroendocriniens de la réponse au stress .....	50
1.5.4. Neurotransmetteurs et hormones .....	53
1.6. Prévention et prise en charge thérapeutique .....	60
1.6.1. Prévention.....	60
1.6.2. Objectifs généraux.....	61
1.6.3. Information du patient et adaptation du mode de vie .....	62

1.6.4.	Moyens thérapeutiques .....	63
1.6.5.	Traitement combiné et non-réponse au traitement .....	65
1.6.6.	Intégrer le choix et le fonctionnement du patient .....	66
2.	Traitements médicamenteux .....	67
2.1.	Les antidépresseurs.....	71
2.1.1.	Traitements de première ligne : ISRS et IRSNA .....	72
2.1.2.	Traitements de deuxième ligne.....	75
2.2.	Les anxiolytiques.....	76
2.2.1.	Les benzodiazépines.....	76
2.2.2.	Autres molécules à effet anxiolytiques.....	83
2.3.	Un bêta-bloquant : le propranolol.....	87
2.4.	Traitements hors AMM utilisés dans les troubles anxieux .....	88
2.5.	Traitement des comorbidités .....	88
2.6.	Etendre les possibilités de traitement .....	89
2.6.1.	Limites des traitements actuels.....	89
2.6.2.	Nouvelles cibles thérapeutiques .....	89
3.	Psychothérapies.....	91
3.1.	Psychothérapies structurées.....	91
3.1.1.	Soutien psychologique.....	91
3.1.2.	Psychothérapies structurées.....	92
3.2.	Thérapie cognitivo-comportementale.....	92
3.2.1.	Psychoéducation .....	93
3.2.2.	Restructuration cognitive.....	93
3.2.3.	Exposition.....	93
3.3.	Autres psychothérapies de première ou de deuxième ligne.....	94
3.3.1.	Relaxation appliquée .....	94
3.3.2.	Psychothérapie psychodynamique.....	94
3.3.3.	Théorie d'acceptation et d'engagement.....	94
3.3.4.	Stimulation bilatérale alternée .....	94
3.4.	Approches complémentaires et intégratives .....	95
3.4.1.	La pleine conscience.....	95
3.4.2.	Réduction du stress basée sur la pleine conscience .....	96
3.5.	Interventions basées sur l'auto-assistance et les applications mobiles .....	96
3.5.1.	Faciliter l'accès au patient .....	96
3.5.2.	TCC, pleine conscience et relaxation .....	97

4. Approches complémentaires .....	97
4.1. Hygiène de vie.....	97
4.1.1. Nutrition .....	98
4.1.2. Sommeil.....	105
4.1.3. Activité physique.....	109
4.2. Microbiote .....	110
4.2.1. Axe microbiote-intestin-cerveau .....	110
4.2.2. Dysbiose et troubles mentaux.....	114
4.2.3. Impact du stress sur le microbiote .....	115
4.2.4. Conseils du pharmacien.....	118
4.3. Phytothérapie.....	121
4.3.1. Composés phytochimiques et neurotransmission.....	121
4.3.2. Propriétés sédatives et précaution d'emploi .....	123
4.3.3. Plantes aux propriétés anxiolytiques .....	124
4.3.4. Association de plantes .....	126
4.4. Aromathérapie .....	127
4.4.1. Généralités.....	127
4.4.2. Les huiles essentielles dans le traitement de l'anxiété .....	128
4.4.3. Huiles utilisées .....	133
4.4.4. Voies d'utilisation.....	134
4.4.5. Vigilance et conseils .....	138
4.5. Micronutrition .....	140
4.5.1. Déficit en micronutriments essentiels.....	140
4.5.2. Troubles fonctionnels cellulaires.....	144
4.5.3. Troubles des écosystèmes.....	145
4.5.4. Conseils à l'officine.....	148
4.6. Homéopathie et Fleurs de Bach.....	149
4.6.1. Souches pour l'anxiété .....	149
4.6.2. En pratique .....	151
4.6.3. Chez l'enfant .....	152
4.6.4. Fleurs de Bach.....	153
CONCLUSION .....	154
BIBLIOGRAPHIE .....	155



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Echelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton (1).....	30
Figure 2 : Échelle des peurs FSS (FEAR SURVEY SCHEDULE) III (1).....	31
Figure 3 : Relation causale entre la pauvreté et les maladies mentales courantes(46).....	45
Figure 4 : Représentation visuelle des composants du circuit cérébral sensible aux menaces (2). ....	48
Figure 5 : Mécanismes neuroendocriniens de la réponse au stress(52) .....	50
Figure 6 : La réponse humaine au stress(54).....	53
Figure 7 : Dualité du système sérotoninergique et options thérapeutiques des inhibiteurs de tryptophane hydroxylase (TPH)(60) .....	55
Figure 8 : Schéma de la signalisation de la sérotonine dans le cerveau(61) .....	56
Figure 9 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine(60).....	56
Figure 10 : Le stress et la dépression diminuent les systèmes de neurotransmission du glutamate et GABA dans les régions cérébrales corticales et limbiques : inversion par la kétamine(64).....	58
Figure 11 : Organigramme de la contribution de la libération négative de noradrénaline (NA) induite par le stress lié à la vie du locus coeruleus sur les symptômes psychiatriques(71) .....	60
Figure 12 : Arbre décisionnel simplifié (1) .....	64
Figure 13 : Structure chimique des médicaments courants disponibles dans le commerce ayant des propriétés antidépresseurs, anxiolytiques et sédatifs(89) .....	71
Figure 14 : Mécanisme d'action des différentes classes d'antidépresseurs (ISRS, IRSNA, tricycliques)(91) .....	73
Figure 15 : Mécanisme d'action des benzodiazépines(96) .....	78
Figure 16 : Demi vie des benzodiazépines administrées par voie orale(88) .....	80
Figure 17 : Effets potentiels de la co-administration d'escitalopram et d'hydroxyzine sur un électrocardiogramme(98) .....	85
Figure 18 : Exemples de médicaments en développement clinique conçus pour produire des effets thérapeutiques aigus et/ou durables dans les troubles anxieux et/ou le SSPT(95).....	90
Figure 19 : Facteurs liés au mode de vie dans la prévention et le traitement des maladies mentales, dont l'anxiété(120) .....	98
Figure 20 : Relation hypothétique entre l'alimentation, la santé physique et la santé mentale(122).....	99

Figure 21 : Cadre conceptuel du sommeil et de l'anxiété(121) .....	106
Figure 22 : Paramètres de la forme d'onde du cortisol(148).....	107
Figure 23 : Axe microbiote-intestin-cerveau(159) .....	112
Figure 24 : Schéma décrivant les différentes voies de communication bidirectionnelles connues entre le microbiote intestinal et le cerveau(159) .....	113
Figure 25 : Axe microbiote-intestin-cerveau et troubles liés au stress(160) .....	116
Figure 26 : Etat inflammatoire, perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et augmentation des hormones de stress(164).....	117
Figure 27 : Les recommandations pour une flore de qualité(144) .....	119
Figure 28 : Bactéries probiotiques de type Lactobacillus plantarum ou Bifidobacterium qui auraient un effet thérapeutique dans l'anxiété(125) .....	120
Figure 29 : Exemple de plantes à effet anxiolytique dans des essais humains et/ou dans des modèles animaux(168) .....	122
Figure 30 : Potentiels des plantes et des composés phytochimiques dans la lutte contre l'anxiété(168) .....	123
Figure 31 : Huiles essentielles et anxiété(173).....	129
Figure 32 : Structure chimique des composés actifs communs dans les HE avec des activités neurales(89) .....	130
Figure 33 : Effets des HE sur le système nerveux(89) .....	132

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des troubles anxieux (1) .....	18
Tableau II : Principales caractéristiques et critères diagnostiques des TA (2).....	20
Tableau III : Troubles mentaux et somatiques fréquemment comorbides ou difficiles à distinguer dans le trouble anxieux (2) .....	36
Tableau IV : Estimations de la prévalence du trouble anxieux dans des études à grande échelle dans tous les groupes d'âge (2) .....	42
Tableau V : Traitement médicamenteux pour les troubles anxieux graves (selon la HAS, 2007) (1) .....	67
Tableau VI : Recommandations de la HAS (2017) pour les traitements pharmacologiques des troubles anxieux graves (1) .....	70
Tableau VII : Médicaments antidépresseurs commercialisés en France avec une indication dans la prise en charge des troubles anxieux(90) .....	71
Tableau VIII : Antidépresseurs indiqués dans le traitement de fond des troubles anxieux(88)	72
Tableau IX : Les benzodiazépines disponibles(94) .....	77
Tableau X : Benzodiazépines classées par ordre croissant de demie vie d'élimination(93)....	79
Tableau XI : Principaux symptômes du syndrome de sevrage lié à l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines(96).....	81
Tableau XII : Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond des troubles anxieux(88).....	83
Tableau XIII : Actes et prestations non remboursées dans les troubles anxieux graves selon la HAS (1) .....	86
Tableau XIV : Exemples de diffusions (172) .....	134
Tableau XV : Exemples de massages anti-stress(172) .....	136
Tableau XVI : Exemples de mélanges pour le bain (172).....	137
Tableau XVII : Action des nutriments sur le système nerveux(144) .....	141
Tableau XVIII : Polyphénols étudiés dans les troubles anxieux(55) .....	147

## LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Axe HHS/HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
BEH	Bulletin épidémiologique hebdomadaire
BZD	Benzodiazépine
CIM	Classification internationale des maladies
DA	Dopamine
DSM	Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux
ECG	Electrocardiogramme
EMDR	Désensibilisation et retraitement par des mouvements oculaires
ESPT	Etat de stress post-traumatique
FDA	Food and drug administration
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute autorité de santé
HE	Huile essentielle
HV	Huile végétale
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
IRSNA	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
LC	Locus coeruleus
L-DOPA	Lévodopa
MS	Mutisme sélectif
NA	Noradrénaline
NET	Transporteur de la noradrénaline (norépinéphrine)
OMS	Organisation mondiale de la santé
SERT	Transporteur de la sérotonine
SMR	Service médical rendu
SNC	Système nerveux central
SSPT	Syndrome de stress post-traumatique
TA	Trouble anxieux

TAG	Trouble anxieux généralisé
TAS	Trouble d'anxiété sociale
TCA	Antidépresseur tricyclique
TCC	Thérapie-cognitivo-comportementale
TDM	Trouble dépressif majeur
TEP	Topographie par émissions de positons
TOC	Trouble obsessionnel compulsif
TP	Trouble panique
TPH	Tryptophane hydroxylase

## INTRODUCTION

Les troubles anxieux sont le trouble mental le plus courant : une personne sur cinq est touchée au cours de sa vie. C'est aussi le trouble mental le plus fréquent chez les enfants. Ils incluent : l'anxiété de séparation, les phobies spécifiques, le trouble d'anxiété sociale, le trouble anxieux généralisé, le trouble panique et l'agoraphobie. Ces troubles ont une prévalence élevée, peuvent avoir une évolution chronique, et souvent comorbide. Cela entraîne un impact majeur sur la qualité de vie.

Les traitements de première ligne reposent sur une prise en charge pharmacologique (antidépresseurs et anxiolytiques) et psychothérapeutique (thérapie cognitivo-comportementale). Face à une prévalence élevée, aux difficultés diagnostiques et de traitements, à la chronicité, aux limites des traitements actuels, de nouvelles approches thérapeutiques diverses et variées existent.

Ces thérapies incluent des approches psychothérapeutiques (pleine conscience, relaxation...) et des approches complémentaires (hygiène de vie, microbiote, phytothérapie, aromathérapie, micronutrition, homéopathie). Le pharmacien est en première ligne à l'officine pour orienter au mieux son patient. Comment s'y retrouver parmi toutes ces thérapies ? Et comment orienter au mieux son patient ?

## 1. Les troubles anxieux

### 1.1. Présentation clinique

#### 1.1.1. Définitions

D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), la peur est définie comme « une émotion normale d'alerte et de crainte face à un danger »(1). La peur est un sentiment conscient évoqué par une menace ou un danger imminent(2). Bien que la peur soit importante pour la survie, elle est inadaptée si elle est soit trop forte (comme dans les troubles anxieux), soit trop faible (comme dans la prise de risque exagérée(3)). La peur conditionnée inadaptée, causée par des circuits de peur dérégulés, joue un rôle important dans l'étiologie des troubles anxieux(4). Outre les comportements défensifs, la peur évoque de fortes réactions corporelles, telles que des changements dans les rythmes cardiaques et respiratoires(5).

L'anxiété est définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme : « le sentiment d'un danger imminent indéterminé s'accompagnant d'un état de malaise, d'agitation, de désarroi, voire d'anéantissement »(6). L'anxiété implique l'anticipation d'une menace ou d'un danger futur réel ou imaginaire(2).

D'après la Haute Autorité de la Santé, l'anxiété et l'angoisse sont « des émotions de peur et/ou inquiétudes accompagnées des signes physiques de stress excessifs par rapport aux dangers éventuels »(1).

La peur et l'anxiété facilitent la survie et sont adaptatives(2). En tant que telles, de nombreuses peurs et anxiétés représentent des événements normatifs dans l'enfance (par exemple l'anxiété de l'étranger ou de performance) ou à l'âge adulte (l'anxiété pendant le stress ou les transitions de la vie)(2).

Les peurs et les angoisses nécessitent une attention clinique lorsqu'elles sont disproportionnées par rapport à une menace, sont graves et durables et/ou perturbent le fonctionnement normal(2). Les menaces perçues comprennent les stimuli environnementaux (une situation sociale par

exemple ou un risque pour la santé) signalant à l'individu qu'il pourrait être en danger et des stimuli intéroceptifs comme des palpitations ou un essoufflement(2).

### 1.1.2. Anxiété pathologique

Les troubles anxieux sont le groupe le plus courant de troubles mentaux, et commencent généralement avant ou au début de l'âge adulte(2). Les principales caractéristiques comprennent la peur et l'anxiété excessives et l'évitement des menaces perçues qui sont persistantes et invalidantes(2). Ils impliquent un dysfonctionnement des circuits cérébraux qui réagissent au danger(2). Le risque est influencé par des facteurs génétiques, environnementaux et leurs relations épigénétiques(2). Ces troubles sont souvent comorbides entre eux et avec d'autres troubles mentaux, en particulier la dépression, et des troubles somatiques(2). Les troubles anxieux sont de plus en plus répandus, affectent la capacité des gens à faire des choses et diminuent la qualité de vie(7). En raison du manque de tests objectifs, ils sont sous-diagnostiqués et traités de manière sous optimale.

Les troubles anxieux sont caractérisés par des symptômes qui incluent l'inquiétude, les peurs sociales et de performance, les attaques de panique, l'anxiété d'anticipation et les comportements d'évitement(8). Les symptômes d'anxiété, de peur, de nervosité et d'inquiétude s'accompagnent de symptômes physiques tels que des palpitations, un essoufflement, des étourdissements, des tensions musculaires, etc(8).

Les symptômes peuvent survenir sans détresse ni altération du fonctionnement (par exemple dans des cas de phobies spécifiques pour lesquels les gens ne rencontrent jamais leurs objets redoutés)(2). Dans ce cas, les soins médicaux ne sont généralement pas nécessaires.

Les principaux schémas de classification sont la cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), et la 11<sup>ème</sup> édition de la Classification internationale des maladies (CIM-11) de l'OMS(2,9). Ces schémas de classification définissent les troubles anxieux sur la base de symptômes clés similaires (Tableau I et Tableau II )(2,9).



Les troubles anxieux comprennent(1) :

- Le trouble anxieux généralisé (TAG) ;
- Le trouble panique (TP) avec ou sans agoraphobie ;
- Le trouble d'anxiété sociale (TAS) ;
- La phobie simple ;
- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) ;
- L'état de stress post-traumatique (ESPT).

Tableau I : Classification des troubles anxieux (1)

Les définitions ci-dessous sont extraites des deux classifications disponibles

DSM IV	CIM 10
<b>Trouble anxieux généralisé</b>	
Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tels le travail ou les performances scolaires).	Anxiété généralisée et persistante qui ne survient pas exclusivement ni même de façon préférentielle dans une situation déterminée.
<b>Trouble panique</b>	
Elle associe les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• attaques de panique récurrentes et inattendues ;</li> <li>• au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▸ crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique,</li> <li>▸ préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (par exemple perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou »),</li> <li>▸ changement de comportement important en relation avec les attaques.</li> </ul> </li> </ul>	Attaques récurrentes d'anxiété sévère (attaques de panique), ne survenant pas exclusivement dans une situation particulière ou dans des circonstances déterminées, et dont la survenue est, de ce fait, imprévisible.
<b>Trouble anxiété sociale</b>	
Peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance pendant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.	Crainte d'être dévisagé par d'autres personnes, entraînant un évitement des situations d'interaction sociale. Elle peut s'accompagner d'une perte de l'estime de soi et d'une peur d'être critiqué.
<b>Phobie simple ou spécifique</b>	
Peur persistante et intense de caractère irraisonné ou bien excessif, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique (par exemple prendre l'avion, les hauteurs, les animaux, avoir une injection, voir du sang). Il existe de nombreuses phobies spécifiques dont certaines peuvent devenir très invalidantes selon le contexte familial, social ou professionnel : ascenseur, conduite automobile, animaux, transports, sang et blessures, piqûres, etc.	Phobies limitées à des situations très spécifiques comme la proximité de certains animaux, les endroits élevés, les orages, l'obscurité, les voyages en avion, les espaces clos, l'utilisation des toilettes publiques, la prise de certains aliments, les soins dentaires, le sang ou les blessures. Bien que limitée, la situation phobogène peut déclencher, quand le sujet y est exposé, un état de panique, comme dans l'agoraphobie ou la phobie sociale.

DSM IV	CIM 10
<b>Trouble obsessionnel compulsif</b>	
<p>Existence soit d'obsessions soit de compulsions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obsessions définies par : des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées, et entraînent une anxiété ou une détresse importante. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions ;</li> <li>• compulsions définies par : des comportements répétitifs (par exemple laver ses mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (par exemple prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.</li> </ul>	<p>Trouble caractérisé essentiellement par des idées obsédantes ou des comportements compulsifs récurrents.</p> <p>Les pensées obsédantes sont des idées, des représentations ou des impulsions faisant intrusion dans la conscience du sujet de façon répétitive et stéréotypée.</p> <p>Les comportements et les rituels compulsifs sont des activités stéréotypées répétitives.</p>
<b>État de stress post-traumatique</b>	
<p>Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le sujet a vécu, a été témoin de, a été confronté à, un (des) événement(s) durant le(s)quel(s) des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés, ont été menacés de mort ou de grave blessure, ou bien durant le(s)quel(s) son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ;</li> <li>• la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.</li> </ul> <p>NB : chez l'enfant, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations.</p>	<p>Ce trouble constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus.</p>

Tableau II : Principales caractéristiques et critères diagnostiques des TA (2)

	Selective mutism	Separation anxiety	Specific phobia	Social anxiety disorder	Agoraphobia	Panic disorder	Generalised anxiety disorder
Core emotions or cognitions	Consistent failure to speak in situations for which there is an expectation to speak, despite language competence	Unrealistic, persistent fear or anxiety about separation from, or loss of, attachment figure, or adverse events occurring to them	Marked, excessive, and unreasonable fear or anxiety of circumscribed objects or situations (eg, animals, natural forces, blood injection, or places)	Marked, excessive, and unreasonable fear or anxiety of scrutiny or negative judgement by other people	Marked, excessive, and concerning fear of leaving home, entering closed or open public places, crowds, or transportation	Recurrent, unexpected panic attacks with sustained mental (eg, fear, fear of losing control, or feeling of alienation) manifestations	Marked, uncontrollable, and anxious worry and fears about everyday events and problems
Physical symptoms	No physical symptoms	Nightmares and symptoms of distress	No physical symptoms	Blushing, fear of vomiting, urgency or fear of micturition or defaecation	No physical symptoms	Multiple symptoms (eg, palpitations, dyspnoea, diaphoresis, chest pain, dizziness, paraesthesia, or nausea)	Restlessness, fatigue, irritability, difficulty concentrating, muscle tension, sleep disturbance, or autonomic arousal
Behaviour	Disturbance interferes with (educational) achievement or social communication	Reluctance to leave attachment figure; disturbance impairs social, school, or other functioning	Avoidance of circumscribed objects or situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Avoidance of social interactions and situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Avoidance of fear-inducing situations; disturbance impairs social, school, work, or other functioning	Changed behaviour in maladaptive ways related to the attacks; disturbance impairs social, school, work or other functioning	Disturbance impairs social, school, work, or other functioning
Required symptom duration	>1 month (beyond first school month)	>1 month (childhood; 4-18 years); >6 months (adulthood; 18 years or older)	>6 months	>6 months	>6 months	>1 month	>6 months
Median age of onset	Childhood (<5 years)	Childhood (around 6 years)	Childhood (around 8 years)	Early adolescence (around 13 years)	Late adolescence (around 20 years)	Adulthood (around 25 years)	Adulthood (around 30 years)

Characteristics and features for anxiety disorders were based on criteria from the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition) and International Classification of Diseases (11th edition).

Les troubles anxieux diffèrent les uns des autres en fonction de divers critères allant du foyer ou du déclencheur de l'anxiété au contexte et à la durabilité de la réponse anxieuse et des symptômes associés(10). Le fait de répondre à plusieurs diagnostics de troubles anxieux pourrait refléter en partie des artefacts de systèmes de classification, mais il revêt également une importance pronostique car les personnes atteintes de troubles multiples ont une gravité, une incapacité et une évolution plus faibles de la maladie que les personnes atteintes d'un seul trouble anxieux. Une évaluation clinique complète est primordiale car elle guide le choix du traitement(2).

Les troubles anxieux sont le type le plus courant de troubles mentaux chez les enfants(2). Ils représentent en effet la première de toutes les formes de maladie mentale. Principalement dû à

l'anxiété de séparation, à une phobie spécifique ou à un trouble d'anxiété sociale, l'apparition de tout trouble anxieux survient généralement dans l'enfance, et donc considérablement plus tôt que par exemple les troubles dépressifs ou liés à l'utilisation de substances(2). En revanche, le trouble anxieux généralisé (TAG), l'agoraphobie et le trouble panique (TP) présentent une plus grande hétérogénéité selon l'âge d'apparition et sont parfois présents plus tard dans la vie(2).

### 1.1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque généraux des troubles anxieux comprennent le sexe féminin et des antécédents familiaux d'anxiété(9). Plus généralement, la vulnérabilité aux troubles anxieux résulte de l'interaction de facteurs(11) :

- Génétiques ;
- Environnementaux ;
- Psychologiques et/ou développementaux(11).

L'impact de ces facteurs varie en fonction de chaque personne et au sein d'une même personne, en fonction des moments de la vie(11).

#### - Facteurs génétiques

Il n'y a pas de « gènes de l'anxiété » identifié(11). En revanche, certains gènes comme le gène du récepteur à la sérotonine 5-HT1A sont impliqués dans le risque d'anxiété(11). Bien qu'il ne puisse à lui seul expliquer l'apparition de trouble anxieux, son inactivation chez des souris augmente le niveau d'anxiété des animaux. Certaines familles ont plusieurs membres atteints de troubles anxieux suggérant une prédisposition familiale multigénique(11).

L'héritabilité des troubles anxieux varie, mais les estimations d'héritabilité convergent vers des taux compris entre environ 35% pour le trouble anxieux généralisé et environ 50% pour le trouble d'anxiété sociale, le trouble panique et l'agoraphobie(12). Le mode de transmission est complexe, avec de nombreuses variantes génétiques de faible effet interagissant avec d'autres

facteurs de risque (notamment environnementaux)(2). La base génétique des TA se chevauche non seulement au sein des différents troubles mais aussi avec la dimension anxieuse non pathologique, suggérant au moins un continuum partiel de l'anxiété normale à l'anxiété pathologique(2). L'héritabilité substantielle et l'agrégation familiale des troubles anxieux suggèrent un enregistrement approfondi des antécédents familiaux au cours du processus de diagnostic(2).

Jusqu'en 2010, la recherche en génétique moléculaire s'est concentrée sur les gènes candidats, en particulier les gènes pertinents dans la neurotransmission monoaminergique ou la fonction de l'axe du stress(2). Cependant, une méta-analyse des gènes candidats n'a montré une association du trouble panique qu'avec les variants du gène TMEM132D et, dans des sous échantillons, avec les gènes HTR2A, NPSR1 et MAOA(13). Lorsque l'anxiété a été examinée en tant que dimension à l'aide de l'échelle à 2 éléments du trouble d'anxiété généralisée chez 2 millions de personnes, seuls cinq loci significatifs à l'échelle du génome ont été identifiés(14).

Une autre étude d'association à l'échelle du génome a utilisé un score dimensionnel de symptômes agoraphobes et a associé le résultat le plus élevé, dans le gène codant pour le GLRB potentiellement médicamenteux, au trouble panique et aux phénotypes intermédiaires(15). Peu d'études ont examiné les variantes du nombre de copies ( c'est-à-dire de plus grandes parties du génome qui sont dupliquées ou supprimées)(2). Une étude récente chez des enfants a suggéré que la présence de variants du nombre de copies associées à un risque élevé de troubles neurodéveloppementaux multiplie par trois le risque de troubles anxieux(16). Dans l'ensemble, aucune voie convergente ne peut encore être dérivée de ces premières études d'association à l'échelle du génome(2). Cependant, ces études d'association à l'échelle du génome ont montré une corrélation génétique élevée chez les personnes souffrant d'anxiété, de dépression et de névrosisme(17–20). Cela suggère des risques génétiques partagés et soutient l'existence d'un facteur de risque génétique général pour les troubles mentaux ( appelé : facteur p) qui pourrait expliquer la forte comorbidité entre la plupart de ces troubles(21).

Les mécanismes épigénétiques impliquent la modification de l'ADN et de la chromatine régulant l'expression des gènes(2). Cela pourrait favoriser les interactions gène-environnement(2). Des études fondées sur des hypothèses suggèrent que la méthylation



différentielle de gènes tels que MAOA, CRHR1, et OXTR est associée au trouble panique, au trouble d'anxiété sociale et à la réponse au traitement(22). Les dépistages à l'échelle de l'épigénome n'ont cependant pas encore inclus d'échantillons suffisamment importants pour permettre des conclusions définitives(2). Pris ensemble, les tests épigénétiques et génétiques ne peuvent pas encore être recommandés pour la pratique clinique. Au contraire, les études respectives pourraient fournir des informations mécanistiques et donc des pistes pour de potentiels traitements(2).

- Facteurs psychologiques et développementaux

Des facteurs psychologiques et développementaux semblent aussi favoriser l'apparition des troubles anxieux(11) : des antécédents familiaux de troubles anxieux ; des événements traumatisants au cours de la vie ; la consommation d'alcool ou de drogues ; la prise de certains médicaments ; l'existence d'autres problèmes médicaux ou psychiatriques(11).

Certaines habitudes familiales probablement associées à un facteur de risque génétique favorisent un « apprentissage social de la peur »(11). Lorsque les parents voient peu de monde et vivent en cercle fermé, il est possible qu'ils transmettent une certaine peur de l'autre à leurs enfants et ainsi certains cercles vicieux qui consolident l'anxiété. Par exemple, un enfant peu engagé dans les interactions sociales du fait de son trouble peut plus facilement être victime de harcèlement, ce qui accroîtra son trouble(11). Dans l'ensemble, les cascades développementales vers l'anxiété chronique commencent par des signes précliniques, suivis de symptômes d'anxiété (chez l'enfant), aboutissant à une anxiété persistante et à des conditions comorbides(2).

Des études sur des primates non humains et des nourrissons humains de moins de 4 ans ont détecté des marqueurs de risque développementaux liés aux symptômes d'anxiété(23). Les tempéraments liés à l'anxiété impliquent une sensibilité émotionnelle accrue, ainsi qu'une réponse défensive à l'exposition à la menace(23). Des découvertes solides existent pour le tempérament d'inhibition comportementale, exprimé par une réduction des mouvements et de la vocalisation en présence de nouveauté(24).

- Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux qui influencent le risque de troubles anxieux à plusieurs moments comprennent diverses expériences de vie et pratiques parentales stressantes y compris(2) : les traumatismes de l'enfance ; la séparation des figures d'attachement ; les formes de parentalité surprotectrice qui limitent les possibilités pour les enfants de rencontrer des circonstances effrayantes d'une manière qui facilite la maîtrise(2).

#### 1.1.4. Classification

Le mutisme sélectif (MS) se manifeste par un défaut constant de parler dans des situations pour lesquelles on s'attend normalement à parler (malgré la compétence linguistique)(2). Aucun symptôme physique n'est présent, mais cela interfère avec la réussite (scolaire) et/ou la communication sociale. Ce trouble apparaît généralement dans l'enfance avec un âge médian d'apparition inférieur à 5 ans(2). La durée requise des symptômes doit être de plus d'un mois.

L'anxiété de séparation se manifeste par une peur ou une anxiété irréaliste et persistante à propos de la séparation ou de la perte de la figure d'attachement (et/ou d'événements indésirables associées à cette perte)(2). Les principaux symptômes sont des cauchemars et des symptômes de détresse(2). Le comportement se manifeste par une réticence à quitter la figure d'attachement, ce qui altère le bon fonctionnement social, scolaire(2). Tout comme le mutisme sélectif, ce trouble apparaît dans l'enfance avec un âge médian d'apparition à 6 ans.

La phobie spécifique est une peur persistante et intense de caractère irraisonné ou excessif, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique (prendre l'avion, les hauteurs, les animaux, avoir une injection, voir du sang(1)). Il existe de nombreuses phobies spécifiques dont certaines peuvent devenir très invalidantes selon le contexte familial, social ou professionnel (ascenseur, conduite automobile, animaux, transports, sang et blessures, piqûres, etc). Il n'y a aucun symptôme physique, mais le comportement d'évitement d'objets ou de situations qui permet de réduire la détresse à court terme, perturbe le bon fonctionnement social, scolaire et professionnel(2). Tout comme les deux



premiers troubles, l'âge médian d'apparition est dans l'enfance vers 8 ans. La durée requise des symptômes est supérieure à six mois.

Le trouble d'anxiété sociale se caractérise par une peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou de situations de performance pendant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui(1). Le sujet craint d'agir ou de montrer des symptômes anxieux de façon embarrassante ou humiliante. C'est donc une crainte d'être dévisagé par d'autres personnes entraînant un évitement des situations d'interactions sociales(1). Elle peut s'accompagner d'une perte de l'estime de soi et d'une peur d'être critiqué (1). Les symptômes peuvent se manifester par des rougissements, une peur de vomir, une peur urgente de la miction ou de la défécation, etc(2). Le comportement adopté est un évitement des interactions et des situations sociales qui aboutit généralement à une perturbation du bon fonctionnement social, scolaire ou professionnel(2). Ce trouble a un âge médian d'apparition au début de l'adolescence (vers 13 ans)(2). La durée requise des symptômes est aussi supérieure à 6 mois.

L'agoraphobie se manifeste par une peur marquée, excessive et préoccupante des lieux publics, de quitter la maison, de la foule, des transports(2). Il n'y a aucun symptôme physique(2). Le comportement adopté est un comportement d'évitement des situations effrayantes, ce qui entraîne une perturbation du bon fonctionnement social, scolaire ou professionnel(2). L'agoraphobie débute à la fin de l'adolescence et a un âge médian d'apparition de 20 ans. La durée requise des symptômes est de plus de 6 mois(2).

Le trouble panique se caractérise par des attaques récurrentes d'anxiété sévère (attaques de panique), ne survenant pas exclusivement dans une situation particulière ou dans des circonstances déterminées, et dont la survenue est de ce fait imprévisible(1).

Le trouble panique associe les critères suivants : attaques de panique récurrentes et inattendues ; Au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants :

- Crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique ;
- Préoccupation à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (par exemple perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou ») ;
- Changement de comportement important en relation avec les attaques.

Les attaques de panique sont caractérisées par des épisodes discrets de peur comprenant au moins 4 symptômes physiques (par exemple des palpitations, un essoufflement) et/ou cognitifs (par exemple la peur de mourir ou de perdre le contrôle) qui culminent en quelques minutes(8).

Les symptômes physiques peuvent être multiples : palpitations, dyspnée, douleur thoracique, étourdissements, nausées, paresthésies(2). Ce trouble peut entraîner un changement de comportement, et la perturbation de celui-ci altère le fonctionnement social, scolaire, professionnel ou autre de la personne(2). Ce trouble apparaît à l'âge adulte, l'âge médian d'apparition est de 25 ans(2). La durée requise des symptômes est supérieure à 1 mois.

Le trouble anxieux généralisé (TAG) se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités quotidiennes (tels le travail ou les performances scolaires)(1,2). Les symptômes sont une agitation, une fatigue, irritabilité, des difficultés à se concentrer, des tensions musculaires, troubles du sommeil ou réveils nocturnes(2). Les symptômes altèrent la qualité de vie au quotidien et le bon fonctionnement social, scolaire et professionnel(2). L'âge d'apparition se situe aux environs de 30 ans, et la durée requise des symptômes est supérieure à 6 mois.

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) se caractérise par la présence soit d'obsessions soit de compulsions(1).

Les obsessions sont des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui sont ressenties comme intrusives et inappropriées, et entraînent une anxiété ou une détresse importante(1). Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pur neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions.

Les compulsions sont des comportements répétitifs (par exemple laver ses mains, ordonner, vérifier) ou des actes mentaux (par exemple prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible(1).

### L'état de stress post-traumatique (ESPT)

Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants sont présents :

- Le sujet a vécu, a été témoin de, a été confronté à un (des) événement(s) durant le(s)quel(s) des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés, ont été menacés de mort ou de grave blessure, ou bien durant le(s)quel(s) son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ;
- La réaction du sujet à l'évènement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur(1).

Chez l'enfant, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations. Ce trouble constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus.

La CIM-11 a introduit un nouveau trouble : le trouble de stress post-traumatique complexe (ESPT complexe), en plus du trouble de stress post-traumatique dans la catégorie parente des « troubles spécifiquement associés au stress »(25). L'exposition à un événement traumatique est une condition préalable à l'examen de l'un ou l'autre des troubles. Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) complexe est caractérisé par les trois principaux groupes de symptômes post-traumatiques, ainsi que par des perturbations chroniques et généralisées de la régulation des émotions, de l'identité et des relations(25). L'exposition à des événements traumatisants particuliers tels que les abus sexuels ou physiques répétés dans l'enfance, la violence domestique, l'exposition prolongée au combat, la torture et les campagnes de génocide, est associée à un risque considérablement plus élevé de SSPT complexe par rapport au SSPT(25). Le trouble a une prévalence de 1 à 8% dans la population et jusqu'à 50% dans les établissements de santé mentale(25).

## 1.2. Détection et diagnostic

### 1.2.1. Méthodes de détection

Etant donné que les TA sont sous-diagnostiqués dans tous les milieux de soins, les cliniciens doivent surveiller leur survenue(2). Le trouble anxieux généralisé, le trouble d'anxiété sociale et le trouble panique avec ou sans agoraphobie sont des troubles anxieux courants observés en soins primaires(8).

#### - La surveillance

La surveillance est particulièrement importante parce que les patients qui ont des troubles anxieux présentent souvent des symptômes autres que des symptômes d'anxiété clairs(2). Par exemple, les patients qui ont un trouble panique pourraient se présenter dans des établissements de soins généraux ou des soins d'urgence avec des problèmes cardiaques ou respiratoires présumés(2). Etant donné que les patients souffrant de troubles anxieux sont principalement vus en soins primaires, les cliniciens doivent être conscients de ces conditions pour initier un traitement approprié ou référer à un spécialiste, si nécessaire(2).

Il n'existe aucun biomarqueur sanguin, génétique ou d'imagerie(2). Par conséquent, le diagnostic repose sur les antécédents et les examens de l'état mental, qui doivent donc être suffisamment surveillés par chaque praticien de soins primaires(2).

#### - Des entretiens cliniques et échelles d'auto-évaluation

Des entretiens cliniques validés, structurés ou semi-structurés, peuvent aider à un diagnostic correct(2). Chez les enfants, les entretiens tels que le Kiddie-SADS nécessitent une évaluation supplémentaire des parents ou des soignants. Pour déterminer la gravité des troubles et surveiller le traitement, les échelles continues évaluées par les cliniciens comprennent, par exemple, l'échelle d'anxiété de Hamilton (Figure 1)(26).

## ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DE L'ANXIÉTÉ DE HAMILTON

Adaptée de M. Bouvard et J. Cottraux. Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie. Paris : Masson ; 2000.

Le clinicien doit choisir, en fonction de son expérience, l'intensité qui lui paraît le mieux correspondre à l'état du patient, pour chaque symptôme. L'entretien est libre, mais la liste des symptômes proposés constitue un guide utile et un memento sémiologique.

La cotation est déterminée par la symptomatologie actuelle, c'est-à-dire le comportement au cours de l'entretien ou des symptômes d'une durée maximale d'une semaine.

Nom :

Date :

Cotation

0 : absent – 1 : léger – 2 : moyen – 3 : fort – 4 : maximal

1 . HUMEUR ANXIEUSE : \_\_\_\_

Inquiétude – Attente du pire – Appréhension (anticipation avec peur) – Irritabilité

2 . TENSION : \_\_\_\_

Sensations de tension – Fatigabilité – Impossibilité de se détendre – Réaction de sursaut – Pleurs faciles – Tremblements – Sensation d'être incapable de rester en place

3 . PEURS : \_\_\_\_

Du noir – Des gens qu'on ne connaît pas – D'être abandonné seul – Des gros animaux – De la circulation – De la foule

4 . INSOMNIE : \_\_\_\_

Difficultés d'endormissement – Sommeil interrompu – Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil – Rêves pénibles – Cauchemars – Terreurs nocturnes

5 . FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES) : \_\_\_\_

Difficultés de concentration – Mauvaise mémoire

6 . HUMEUR DÉPRESSIVE : \_\_\_\_

Perte des intérêts – Ne prend plus plaisir à ses passe-temps – Dépression – Insomnie du matin – Variations de l'humeur dans la journée

7 . SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (MUSCULAIRES) : \_\_\_\_

Douleurs et courbatures dans les muscles – Raideurs musculaires – Sursauts musculaires – Secousses cloniques – Grincements des dents – Voix mal assurée

8 . SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (SENSORIELS) : \_\_\_\_

Tintements d'oreilles – Vision brouillée – Bouffées de chaleur ou de froid – Sensations de faiblesse – Sensations de picotements

9 . SYMPTÔMES CARDIO-VASCULAIRES : \_\_\_\_

Tachycardie – Palpitations – Douleurs dans la poitrine – Battement des vaisseaux – Sensations syncopales – Extrasystoles

10 . SYMPTÔMES RESPIRATOIRES : \_\_\_\_

Poids sur la poitrine ou sensations de constriction – Soupirs – Sensations d'étouffement – Dyspnée

11 . SYMPTÔMES GASTRO-INTESTINAUX : \_\_\_\_

Dyspepsie : douleur avant ou après le repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac – Difficultés pour avaler – Vents – « Coliques » abdominales – Borborygmes – Diarrhée – Perte de poids – Constipation

12 . SYMPTÔMES GÉNITO-URINAIRES : \_\_\_\_

Mictions fréquentes – Urgence de la miction – Aménorrhée – Ménorragies – Apparition d'une frigidité – Éjaculation précoce – Absence d'érection – Impuissance

13 . SYMPTÔMES DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : \_\_\_\_

Bouche sèche – Accès de rougeur – Pâleur – Vertiges – Tendance à la sudation – Céphalée de tension – Horripilation

14 . COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN :

GÉNÉRAL : \_\_\_\_

Tendu non à son aise – Agitation nerveuse : des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir – Instabilité, va-et-vient – Tremblement des mains – Front plissé – Faciès tendu – Augmentation du tonus musculaire – Respiration haletante – Pâleur faciale

PHYSIOLOGIQUE : \_\_\_\_

Avale sa salive – Éructations – Tachycardie au repos – Rythme respiratoire à plus de 20/min – Réflexes tendineux vifs – Tremblement – Dilatation pupillaire – Exophtalmie – Sudation – Battements des paupières

*Cotation*

La note globale est la somme des notes obtenues à chacun des items. Il est possible d'avoir 2 notes partielles :

- une note d'anxiété psychique : somme des items 1-2-3-4-5-6-14
- une note d'anxiété somatique : somme des items 7 à 13

Total :

Anxiété psychique :

Anxiété somatique :

*Normes*

d'après Bech et coll. (1989) :

- de 0 à 5 = pas d'anxiété ;
- de 6 à 14 = anxiété mineure ;
- 15 et plus = anxiété majeure.

Figure 1 : Echelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton (1)

Des échelles d'auto-évaluation validées existent pour les aspects pertinents du TA dimensionnel :

- Le Beck Anxiety Inventory pour les symptômes de panique ;
- Le Fear Questionnaire pour les symptômes de phobie (Figure 2) ;
- Le Penn State Worry Questionnaire pour les symptômes du TAG ;
- L'Anxiety Sensitivity Index pour la peur générale et les sensations liées à l'excitation(27–30).

# Échelle des peurs FSS III

## FEAR SURVEY SCHEDULE

Reproduite à partir de J.-D. Guelfi (dir.). L'évaluation psychiatrique standardisée. Paris : Éd. médicales Pierre Fabre, 1996.

Cette échelle permet d'identifier les peurs présentes chez un sujet et de donner un score global de pathologie phobique.

NOM \_\_\_\_\_ PRÉNOM \_\_\_\_\_

SEXE \_\_\_\_\_ AGE \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

Les éléments de ce questionnaire se rapportent à des choses ou à des circonstances qui peuvent effrayer ou provoquer d'autres sensations désagréables.  
Mettez une croix en face de chaque question dans la colonne qui décrit le mieux le degré d'inquiétude qu'elle éveille chez vous en ce moment.

	Peu	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrêmement		Peu	Un peu	Assez	Beaucoup	Extrêmement
1 Bruits d'aspirateurs						36 Les "gros durs"					
2 Blessures ouvertes						37 Oiseaux					
3 Être seul						38 Vue de l'eau profonde					
4 Être dans un endroit inconnu						39 Être observé pendant son travail					
5 Voix fortes						40 Animaux morts					
6 Morts						41 Armes					
7 Parler en public						42 Saleté					
8 Traverser des rues						43 Insectes rampants					
9 Personnes qui ont l'air déséquilibré						44 Assister à une bagarre					
10 Tomber						45 Personnes laides					
11 Automobiles						46 Feu					
12 Être taquiné						47 Malades					
13 Dentistes						48 Chiens					
14 Tonnerre						49 Être critiqué					
15 Sirène d'alarme						50 Formes étranges					
16 Échec						51 Prendre l'ascenseur					
17 Entrer dans une pièce où d'autres personnes sont déjà assises						52 Assister à des interventions chirurgicales					
18 Endroits élevés sur la terre ferme						53 Personnes en colère					
19 Personnes présentant des malformations						54 Souris					
20 Vers						55 Sang					
21 Créatures imaginaires						a) humain					
22 Se faire faire une piqûre						b) animal					
23 Inconnus						56 Se séparer de ses amis					
24 Chauve-souris						57 Espaces clos					
25 Voyages						58 Perspective d'une opération chirurgicale					
a) en train						59 Se sentir rejeté par les autres					
b) en autobus						60 Avion					
c) en voiture						61 Odeurs de médicaments					
26 Se sentir en colère						62 Se sentir désapprouvé					
27 Personne exerçant une autorité						63 Battements de cœur désordonnés (extrasystoles)					
28 Insectes volants						64 Serpents inoffensifs					
29 Voir d'autres personnes se faire piquer						65 Cimetière					
30 Bruits soudains						66 Être ignoré					
31 Temps gris						67 Obscurité					
32 Foules						68 a) Hommes nus					
Vastes espaces découverts						b) Femmes nues					
34 Chats						69 Éclairs					
Personne en malmenant une autre						70 Docteurs					
35						71 Faire des erreurs					
						72 Avoir l'air ridicule					

Figure 2 : Échelle des peurs FSS (FEAR SURVEY SCHEDULE) III (1)

- Outils de dépistages

Les outils de dépistages comprennent par exemple l'échelle du trouble d'anxiété généralisée-7(31). Ils ont une sensibilité et une spécificité adéquates pour détecter le TAG et d'autres TA. Cependant, la mise en œuvre structurelle des agents de dépistage de l'anxiété dans divers contextes n'a pas encore fait la preuve de son efficacité et de sa rentabilité(2).

### 1.2.2. Critères diagnostics

Les critères diagnostiques catégoriques sont cliniquement utiles mais les frontières entre troubles anxieux et anxiété normale sont souvent mal définies(2).

La distinction nécessite un jugement clinique de :

- La gravité ;
- La durée ;
- La persistance ;
- le degré de détresse et de déficience(2).

La détresse psychologique importante et/ou l'altération du fonctionnement social, professionnel (ou dans d'autres domaines importants) est un élément important du diagnostic(8).

La pratique clinique actuelle utilise l'évaluation des sentiments et des pensées subjectives internes d'une personne, ainsi que des évaluations externes plus objectives des actions et des comportements pour évaluer l'anxiété et ainsi diagnostiquer les troubles anxieux cliniques(7). Une telle approche est insuffisante et « à la traîne » de celles utilisées dans d'autres spécialités médicales. De plus, il existe un délai de 9 à 23 ans entre le début de la maladie et le diagnostic.

L'impact néfaste de l'anxiété non traitée, du manque actuel de mesures objectives pour guider le traitement et du potentiel de dépendance des anxiolytiques existants (benzodiazépines notamment) entraîne un besoin urgent d'approches plus précises et personnalisées(7).



Des biomarqueurs sanguins liés à l'anxiété fourniraient une mesure objective essentielle pour éclairer les évaluations cliniques et les décisions de traitement. Leur présence ou absence permettraient de prédire si une personne est susceptible de devenir anxieuse à l'avenir, ou si des facteurs comme des changements hormonaux pourraient affecter son anxiété. Récemment, un simple test sanguin a été mis au point et pourrait ainsi permettre de dépister l'anxiété(7). Ainsi, de nouvelles pistes s'ouvrent toujours dans la prise en soin de ces troubles. **Un diagnostic objectif** pourrait permettre ainsi de mieux prévenir, détecter, soigner ces troubles et **développer des traitements plus ciblés**.

### 1.2.3. Le bilan initial

#### - Objectifs

Le bilan initial a pour objectifs de faire le diagnostic du type de trouble et d'en évaluer sa sévérité(1). Il identifie la présence ou non de comorbidités, en particulier le syndrome dépressif associé, et les dépendances ou abus (alcool, benzodiazépines) ; ainsi que d'éventuelles comorbidités somatiques(1). Pour terminer, le bilan évalue le retentissement du trouble anxieux sur la qualité de vie et évalue la nécessité ou non d'une consultation psychiatrique. Lors de ce premier bilan, il est nécessaire d'informer le patient sur la nature, l'évolution et le traitement du trouble anxieux et de le rassurer, afin d'établir avec celui-ci un programme clair de prise en charge, en lui prodiguant les premiers conseils(1).

#### - Professionnels impliqués

La prise en charge est du domaine du médecin traitant et si nécessaire du psychiatre(1). Si tel est le cas, la coopération avec le médecin traitant est indispensable et essentielle tout le long de la prise en charge(1). Le psychiatre ou le pédopsychiatre intervient notamment en cas de : difficultés thérapeutiques, échec des traitements, comorbidité difficile à traiter, psychothérapie structurée(1).

L'accès à la psychiatrie libérale peut cependant être difficile, en raison d'une offre de soins hétérogène sur le territoire(1). D'autres professionnels peuvent être impliqués : psychologue

(sa place est particulièrement importante dans la prise en charge du patient présentant un TA), infirmier (ère), médecin du travail et/ou scolaire, services sociaux, médico-sociaux, éducatifs(1).

- L'interrogatoire

L'interrogatoire complet recherche :

- Les antécédents ;
- Le type de troubles, la date de début, la notion de traumatisme éventuel dans les mois qui précèdent ;
- Les signes d'accompagnement et troubles associés (signes neurovégétatifs, syndrome du côlon irritable, céphalées, etc) ;
- L'intensité et la fréquence des symptômes ;
- La présence de comorbidités en particulier de symptômes de dépression, de plusieurs troubles anxieux associés, de trouble bipolaire ou de comorbidités somatiques ;
- Les traitements antérieurs (médicaments et psychothérapies), leur efficacité et tolérance ;
- Le retentissement du trouble anxieux : conséquences sur la vie familiale, sociale et professionnelle, consommation de psychotropes, altération des fonctions cognitives, qualité de vie ;
- La demande du patient(1).

- Examens complémentaires et bilan pré-thérapeutique

Les troubles anxieux peuvent se présenter avec des signes d'appel très variés(1). Ainsi, l'interrogatoire et l'examen clinique peuvent être complétés par des examens complémentaires pour éliminer une pathologie organique (cardiaque, pulmonaire, endocrinienne, neurologique, ORL, digestive, hématologique, cancer, etc)(1).

Le bilan pré-thérapeutique du bilan initial permet d'éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe médicamenteuse : bilan cardiologique avec électrocardiogramme (ECG), bilan urologique, ophtalmologique, neurologique pour les imipraminiques, mesure de la tension artérielle pour la venlafaxine(1).

#### 1.2.4. Réduire l'écart de traitement de l'anxiété

##### - Sous-diagnostic

A l'échelle mondiale, les troubles anxieux sont sous-diagnostiqués et sous traités(32). Malgré leur importance pour la santé publique, la grande majorité des troubles anxieux ne sont ni détectés, ni traités par les systèmes de santé, même dans les pays économiquement avancés(9). S'ils ne sont pas traités, ces troubles sont généralement chroniques avec des symptômes croissants et décroissants(9). Les déficiences associées aux troubles anxieux vont de limitations dans le fonctionnement des rôles à des incapacités graves, telles que l'incapacité du patient à quitter son domicile(9).

Moins de 25% de toutes les personnes souffrant de troubles anxieux dans le monde reçoivent une forme quelconque de traitement, et parmi celles ayant un besoin de soins explicitement exprimé, moins de 25% reçoivent un traitement potentiellement adéquat(32).

Lorsque l'accès aux prestataires de soins de santé est limité, les interventions de santé en ligne pourraient contribuer considérablement à prévenir et à traiter les troubles anxieux. En règle générale, les systèmes de soins de santé doivent adopter des approches de soins par étapes qui fournissent des traitements rentables et de faible intensité et des aides d'auto-assistance pour les patients atteints de troubles légers, ainsi que la mise en œuvre d'interventions plus intensives pour les patients gravement malades dès l'apparition des symptômes, pour éviter les cours chroniques et invalidants. De tels développements appellent des systèmes de soins guidés et basés sur des mesures plutôt qu'une prestation de services axée sur l'utilisateur.

#### 1.3. Comorbidités et diagnostic différentiel

L'anxiété pathologique survient dans de nombreux troubles mentaux et somatiques en même temps que les troubles anxieux(2). Pour tout patient présentant une anxiété pathologique accrue, une évaluation psychiatrique et somatique approfondie doit déterminer si les symptômes

reflètent d'autres problèmes de santé ou des effets de la consommation de substances ou de médicaments(2). La comorbidité du trouble anxieux signale souvent la gravité(2). Chez ces patients, l'anxiété doit être traitée à part entière, bien que des interventions supplémentaires soient nécessaires pour traiter la comorbidité spécifique(2). Le tableau III répertorie les différents troubles mentaux et somatiques fréquemment comorbides ou difficiles à distinguer avec un TA.

Tableau III : Troubles mentaux et somatiques fréquemment comorbides ou difficiles à distinguer dans le trouble anxieux (2)

	Examples of overlapping symptoms	Key clinical insights to recognise
<b>Mental disorders</b>		
Major depressive disorder	Fatigue, anxiety, worry, or agitation	Major depressive disorder is the highest comorbidity in anxiety disorder and associated with higher severity, suicidality, disability and chronicity; <sup>19</sup> clinicians must comprehensively assess because major depressive disorder comorbidity requires more intensive pharmacological treatment and a different form of psychotherapy treatment (eg, cognitive behavioural therapy for depression rather than for anxiety disorder)
Bipolar disorder	Agitation, irritability, or racing thoughts	Anxiety is often present in bipolar disorder and is associated with rapid cycling; <sup>20</sup> targeting anxiety could aid in mood stabilisation; bipolar disorder requires focus on mood stabilisation and considerate use of medication, which could induce mania (especially antidepressants)
Obsessive-compulsive disorder*	Extreme worry or inability to relax	People who have obsessive-compulsive disorder engage in ritualistic, repetitive behaviour to deal with their fears, which is absent in anxiety disorder; these people often realise that their behaviour is irrational and inappropriate
Post-traumatic stress disorder*	Avoidance, hyperarousal, or anxiety-laden intrusive memories	The intense experience of anxiety in post-traumatic stress disorder is specifically in response to a psychological trauma (eg, abuse, war, or accident); specific psychotherapies focused on the trauma associated with the post-traumatic stress disorder should be used
Health anxiety* (hypochondriasis)	Anxiety or worry from bodily responses	Anxiety is specifically related to preoccupation with having or acquiring a serious, undiagnosed medical illness
Substance use (eg, illicit drugs, alcohol, or benzodiazepines) disorder	Tremor, sweating, palpitations, or panic attacks (during withdrawal or in some cases intoxication)	When suspected, clinicians should conduct a psychiatric interview of substance use disorders, with potential breath, urine, or plasma drug screening; comorbidity of alcohol or benzodiazepine abuse with anxiety disorder is considerable
<b>Somatic disorders</b>		
Cardiac disease	Chest pain or palpitations (which is also common in panic disorder)	Clinical evaluation, including electrocardiogram, assessment of plasma troponin concentration, or Holter monitoring
Thyroid disease (eg, hyperthyroidism)	Palpitations, tremor, panic attacks, or persistent anxiety	Laboratory assessment of plasma thyroid-stimulating hormone
Respiratory disease (eg, asthma)	Shortness of breath	Clinical evaluation with a pulmonary function test
Phaeochromocytoma or other disorders that result in a sudden blood pressure increase	Panic attacks or bodily sensations	Blood pressure monitoring over 24 h or hormone assessment (eg, in blood or urine)
Epilepsy	Anxiety symptoms as part of aura or start of seizure	Clinical evaluation or neurological referral when the causes of symptoms are unclear
*In previous classifications of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and International Classification of Diseases, these disorders were included in the classification of anxiety disorders. In current classifications (eg, the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders and the 11th edition of the International Classification of Diseases), they are integrated in different classifications.		

L'anxiété a toujours été associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires ultérieures (risque relatif 1,5), avec des preuves émergentes d'un risque accru d'apparition d'autres affections somatiques, comme les accidents vasculaires cérébraux, le diabète, l'arthrite et les maladies pulmonaires par rapport à la population générale(33). Les mécanismes suggérés d'une anxiété comorbide plus élevée chez les personnes atteintes de maladies somatiques comprennent des modes de vie malsains, une faible observance du traitement et des dérèglements des systèmes de stress psychobiologique(2). Par conséquent, l'attention à la santé somatique doit être intégrée de manière optimale et précoce dans le traitement des troubles anxieux.

### 1.3.1. Troubles mentaux

#### - Trouble dépressif majeur

La comorbidité psychiatrique la plus fréquente est le trouble dépressif majeur (TDM)(2). Chez plus de 3 millions de Danois par exemple, le trouble anxieux a multiplié par trois à cinq l'incidence de la dépression(2). De plus, le lien entre trouble anxieux et risque suicidaire élevé est bien établi(34).

Cette comorbidité est associée à une sévérité, une tendance suicidaire, une incapacité et une chronicité plus élevées(35). Les cliniciens doivent par conséquent effectuer une évaluation complète des troubles. Cette comorbidité nécessite un traitement pharmacologique plus intensif et une autre forme de traitement psychothérapeutique ( par exemple une thérapie cognitivo-comportementale pour la dépression, plutôt que pour le trouble anxieux)(2).

L'anxiété et la dépression partagent des symptômes cliniques et des causes dues à la pléiotropie génétique(2). Les symptômes qui se chevauchent peuvent être la fatigue, l'anxiété, l'inquiétude ou l'agitation. Ils partagent aussi des mécanismes de risques psychologiques, sociaux et neurobiologiques(2).

Enfin, ces deux pathologies sont prédictrices l'une de l'autre et leur association augmente le risque de chronicité(11). Le plus souvent, l'anxiété précède la dépression, même si l'inverse est

parfois retrouvé(11). Cette comorbidité est en effet le plus souvent observée quand les symptômes anxieux sont apparus tôt au cours de l'enfance ou que le TA est ancien(11). 70 à 80% des personnes qui souffrent de troubles anxieux risquent de développer des symptômes dépressifs(11).

- Trouble bipolaire et trouble obsessionnel compulsif

D'après Santé Publique France, il existe « une forte association entre les troubles anxieux et les troubles affectifs. Une relation plus faible existe entre les troubles anxieux et les troubles liés à la toxicomanie »(34). Le TA coexiste avec le trouble bipolaire, le trouble de dépendance à une substance, le TOC, et le SSPT(2).

L'anxiété est souvent présente dans le trouble bipolaire(36). Le trouble bipolaire nécessite de se concentrer sur la stabilisation de l'humeur et l'utilisation réfléchie de médicaments, ce qui pourrait induire une manie ( en particulier les antidépresseurs)(2). Cibler l'anxiété peut ainsi aider à stabiliser l'humeur. Les symptômes qui se chevauchent ici sont l'agitation et l'irritabilité.

Les personnes atteintes de TOC adoptent un comportement rituel et répétitif pour faire face à leurs peurs, ce qui est absent dans le trouble anxieux(2). Ces personnes réalisent souvent que leur comportement est irrationnel et inapproprié(2). Des exemples de symptômes qui se chevauchent sont une inquiétude extrême et l'incapacité à se détendre.

- Anxiété liée à la santé (hypocondrie)

L'anxiété est ici spécifiquement liée à la préoccupation d'avoir ou d'acquérir une maladie grave non diagnostiquée(2). L'anxiété et/ou l'inquiétude des réactions corporelles sont des symptômes qui peuvent se chevaucher.

- Trouble lié à l'utilisation de substances

Le risque d'addictions est augmenté chez les personnes qui souffrent de TA, et notamment celles de l'addiction au tabac ou à l'alcool(11). Les TA ont une comorbidité avec la consommation abusive d'alcool(34). Cette association s'explique sur le plan psychologique par

la recherche de substances apaisantes pour contrebalancer les effets de l'anxiété. Cependant, les scientifiques n'écartent pas l'existence de mécanismes physiopathologiques communs(11).

En cas de suspicion de cette comorbidité, les cliniciens doivent mener un entretien psychiatrique sur les troubles liés à l'utilisation de substances, avec un dépistage potentiel de l'haleine, de l'urine ou du plasma(2). La comorbidité de l'abus d'alcool ou de benzodiazépines avec le trouble anxieux est considérable(2). Les symptômes qui se chevauchent sont des tremblements, la transpiration, des palpitations ou des crises de panique (lors du sevrage ou dans certains cas, d'intoxications).

### 1.3.2. Troubles somatiques

Les patients atteints de diverses maladies somatiques (cardiovasculaires, respiratoires ou musculosquelettiques) ont un risque accru d'anxiété comorbide(2). Etant donné que certains symptômes se chevauchent entre un diagnostic d'anxiété et un diagnostic somatique, il existe un risque de confusion diagnostique et un potentiel de sous-diagnostic ou de surdiagnostic(2).

La valeur de la distinction entre l'anxiété primaire et l'anxiété secondaire n'est pas claire car il est de plus en plus évident que le lien entre la maladie somatique et l'anxiété est bidirectionnel et qu'un traitement contre l'anxiété est nécessaire malgré tout(2). Il a été démontré que la présence d'anxiété dans les maladies cardiaques, le cancer ou les maladies pulmonaires affecte négativement la qualité de vie, l'adhésion au traitement, le pronostic et les coûts de traitement(37). Ces résultats indiquent que la détection et la gestion appropriées de la comorbidité du TA sont également impératives pour les patients atteints de maladies somatiques(2).

#### - Maladie cardiaque

Des symptômes se chevauchent entre troubles anxieux et maladie cardiaque : par exemple des douleurs thoraciques ou des palpitations (fréquentes dans le trouble panique par exemple)(2). L'évaluation clinique, y compris l'électrocardiogramme, l'évaluation de la concentration plasmatique de troponine ou la surveillance Holter sont des informations cliniques clés à reconnaître(2).

- Maladie thyroïdienne (hyperthyroïdie)

Il existe beaucoup de symptômes se chevauchant au sein des deux pathologies : les palpitations, tremblements, crise de panique ou une anxiété persistante(2). L'évaluation en laboratoire de l'hormone stimulant la thyroïde plasmatique est une information clinique clé permettant un diagnostic différentiel(2).

- Maladie respiratoire (asthme)

Un symptôme commun est par exemple l'essoufflement(2). Une évaluation clinique avec un test de la fonction pulmonaire permet d'établir un diagnostic différentiel.

- Phéochromocytome ou autres troubles entraînant une soudaine augmentation de la pression artérielle

Une augmentation de la pression artérielle soudaine est un symptôme présent dans les attaques de panique ou d'autres sensations corporelles(2). Une surveillance de la pression artérielle sur 24h ou un bilan hormonal (par exemple dans le sang ou les urines) est une information clinique clé.

- Epilepsie

Les personnes atteintes d'épilepsie présentent un risque accru d'anxiété : jusqu'à 40% des patients épileptiques seraient concernés(11). L'hypothèse de mécanismes physiopathologiques commun a été posée mais reste à démontrer. Par ailleurs, des travaux indiquent que la prise en charge des TA, et de la dépression lorsqu'elle est associée, permet un meilleur contrôle de l'épilepsie(11). Des symptômes d'anxiété se chevauchent par exemple dans le cadre du début de la crise(2).

## 1.4. Epidémiologie

### 1.4.1. Prévalence



L'ensemble des troubles mentaux a une forte prévalence en France(38). Ils représentent 14% des dépenses totales et sont le premier poste de dépense de l'Assurance maladie (dont anxiolytiques et hypnotiques)(38). Ils représentent la première cause d'années vécues avec une invalidité et sont responsables de 35 à 45% de l'absentéisme au travail(38). La santé mentale est un enjeu de santé publique majeur(38). D'après Santé publique France, 284 millions de personnes seraient atteints de troubles anxieux dans le monde(39). Le Tableau *IV* donne des estimations de la prévalence des TA dans des études à grande échelle dans différents groupes d'âge.

A la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte ( entre 15 et 25 ans), la prévalence cumulée de tous les TA combinés varie entre 20% et 30%(2). Cette constatation suggère qu'un enfant et un adolescent sur trois à cinq souffre d'un TA à un moment donné de son enfance, bien que pas toujours grave ou nécessitant des soins médicaux(2).

A l'âge adulte, 10% à 14% de la population remplissent les critères du DSM pour le TA en moins d'un an, le plus souvent une phobie spécifique, suivie d'un trouble d'anxiété sociale et d'un trouble panique ou d'une agoraphobie(2).

La prévalence sur un an des TA est la plus élevée chez les personnes âgées de 18 à 25 ans. Les quelques études méthodologiquement solides sur les tendances temporelles ne montrent aucune preuve d'une augmentation de la prévalence de l'anxiété au cours des deux dernières décennies(40). Cependant, la sensibilisation, la recherche et la fourniture de traitement ont augmenté, expliquant peut-être les opinions sur l'effet croissant des TA(40).

Tableau IV : Estimations de la prévalence du trouble anxieux dans des études à grande échelle dans tous les groupes d'âge (2)

	GSMS of children followed up through to early adulthood, cumulatively over 3 waves (26 years; n=1420) <sup>24</sup>	TRAILS of adolescents (19 years; n=1584) <sup>25*</sup>		WMH Surveys of adults (≥18 years; n=around 150 000) <sup>26-31*†</sup>			Meta-analysis of adults (≥18 years) <sup>32‡</sup>	
		1 year	Cumulative	1 year	Lifetime	Prevalence ratio of female : male	1 year	Prevalence ratio of female : male
Selective mutism	..§	..§	..§	..§	..§	..	..§	..
Separation anxiety	5.0	0.3	3.1	1.0	4.8	1.4	..	..
Specific phobia	2.2	9.0	11.5	5.5	7.4	2.0	6.4	2.4
Social anxiety disorder	4.2	7.5	12.4	2.4	4.0	1.3	2.3	2.1
Agoraphobia	6.1	0.7	1.0	1.0	1.5	1.9	2.0	3.1
Panic disorder	4.8	1.3	1.6	1.0	1.7	2.0	1.8	1.8
Generalised anxiety disorder	9.7	1.8	2.9	1.8	3.7	1.8	1.7	2.1
All anxiety disorders	27.0	18.4	28.0	9.8	..	..	14.0	2.1

..=not examined or reported. \*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition) Composite International Diagnostic Interview. †From 25 countries. ‡Including 12–18 European studies. §Expected prevalence is <1.0%.

D'après Santé publique France , 6,7/1000 personnes ont été pris en charge en psychiatrie en 2014 pour troubles anxieux(39). D'après la Haute autorité de santé (HAS), dans la population générale âgée de 18 à 65 ans, les troubles anxieux ont une prévalence sur 12 mois d'environ 15% et une prévalence sur la vie entière d'environ 21%(1,11).

En France, dans la population générale, chaque trouble a individuellement une prévalence sur un an et sur la vie entière respectivement(1,11) :

- Pour le TAG : 2,1% et 6% ;
- Pour le trouble panique : 1,2% et 3% ;
- Pour l'agoraphobie : 0,6% et 1,8% ;
- Pour la phobie sociale : 1,7% et 4,7% ;
- Pour la phobie spécifique : 4,7% et 11,6% ;

- Pour l'ESPT : 2,2% et 3,9% ;
- La prévalence du TOC sur un an en Europe est de l'ordre de 0,7%(1,11).

#### 1.4.2. Chronicité et conséquences

Les études épidémiologiques montrent un rapport relativement élevé de prévalence sur 1 an à vie pour les troubles anxieux, indicatif d'une nature récurrente chronique(2,41). Parmi les patients souffrant d'un seul trouble anxieux, les taux de rémission à 2 ans étaient d'environ 70 % pour le trouble panique sans agoraphobie et pour le TAG, ce taux diminuant à 50-55 % pour le trouble d'anxiété sociale et le trouble panique avec agoraphobie et à 43 % pour ceux souffrant de plusieurs troubles anxieux(2). Une étude a également montré que les symptômes d'anxiété et d'évitement se sont améliorés chez seulement 309 des 703 patients (soit 44 %) sur 6 ans(41).

Au-delà des effets néfastes sur la santé mentale, les troubles anxieux peuvent prédire des relations instables, un fonctionnement plus médiocre et un absentéisme au travail plus élevé que chez les personnes qui ne souffrent pas de ces troubles, avec des coûts économiques et des effets majeurs sur la santé somatique(2). Il a été démontré que le risque de décès est augmenté de 1,4 fois par des causes naturelles et de 2,5 fois par des causes non naturelles(42).

Malgré le fardeau substantiel des TA, les médecins ont une mauvaise compréhension des facteurs qui prédisent leur évolution persistante typique(43). Une évolution persistante était principalement prédite par des caractéristiques cliniques et psychologiques, notamment des attaques de panique, des troubles de la personnalité concomitante, la recherche d'un traitement, un mauvais état clinique après le traitement, une sévérité plus élevée et une durée plus longue d'évitement, une extraversion faible, une sensibilité à l'anxiété plus élevée et une inhibition comportementale(43). Contrairement à l'apparition du trouble, les caractéristiques sociodémographiques ne prédisent pas la persistance(43). Il est décrit un profil de patients présentant des caractéristiques cliniques et psychologiques spécifiques qui sont particulièrement vulnérables à la persistance du TA(43). Ces patients méritent probablement un traitement supplémentaire ou plus intensif pour prévenir le développement de chronicité(43).

#### 1.4.3. Disparité Homme/Femme

Les données de Santé Publique France donnent une prévalence deux fois plus élevée chez les femmes que les hommes (13,0 % vs 6,4 %)(34).

La fluctuation des hormones sexuelles chez les femmes est le principal facteur biologique à l'origine des différences entre les sexes dans le risque d'anxiété et de dépression(44). L'œstrogène est un puissant neuromodulateur et affecte plusieurs systèmes de neurotransmissions dans le cerveau : les systèmes sérotoninergique, noradrénergique, GABAergique, dopaminergique et glutamatergique(44). L'œstrogène est capable d'affecter l'humeur, le traitement des émotions et des récompenses, la cognition, et d'autres fonctions cérébrales(44).

L'interaction entre œstrogène et sérotonine est un point extrêmement important à prendre en considération. D'importantes données humaines et animales montrent des changements induits par les hormones sexuelles dans la fonction sérotoninergique et leur pertinence est mise en évidence dans les changements liés aux hormones dans les niveaux d'anxiété(44).

#### 1.4.4. Inégalités sociales et territoriales

D'après le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) entre 2010 et 2014, le nombre de personnes prises en charge pour troubles anxieux (en ambulatoire ou dans des établissements de psychiatrie) a augmenté de 3,6% par an au cours des cinq dernières années chez les femmes et de 3,7% chez les hommes(11,45). Chez les femmes, le pic de prise en charge s'établit pour la tranche d'âge 15-19 ans.

Par ailleurs, dans les régions du nord de la France (Bretagne, Normandie, Hauts-de-France et Grand Est) la prévalence des troubles anxieux est supérieure de 20% à la prévalence nationale (11,45).

- Relation causale bidirectionnelle entre la pauvreté et la maladie mentale

Contrairement aux idées reçues les TA ne sont pas des maladies de l'opulence(46). Dans un lieu donné, les personnes aux revenus les plus faibles sont généralement 1,5 à 3 fois plus susceptibles que les personnes les plus riches de souffrir de dépression ou d'anxiété(46).

Des recherches récentes ont établi une relation causale bidirectionnelle entre la pauvreté et la maladie mentale. Les chercheurs ont ainsi commencé à isoler les mécanismes sous-jacents qui peuvent guider des politiques efficaces pour protéger la santé mentale des personnes vivant dans la pauvreté.

La Figure 3 illustre les principaux mécanismes identifiés sur la base de théorie et de preuves empiriques, par lesquels la pauvreté et les troubles dépressifs et anxieux interagissent.

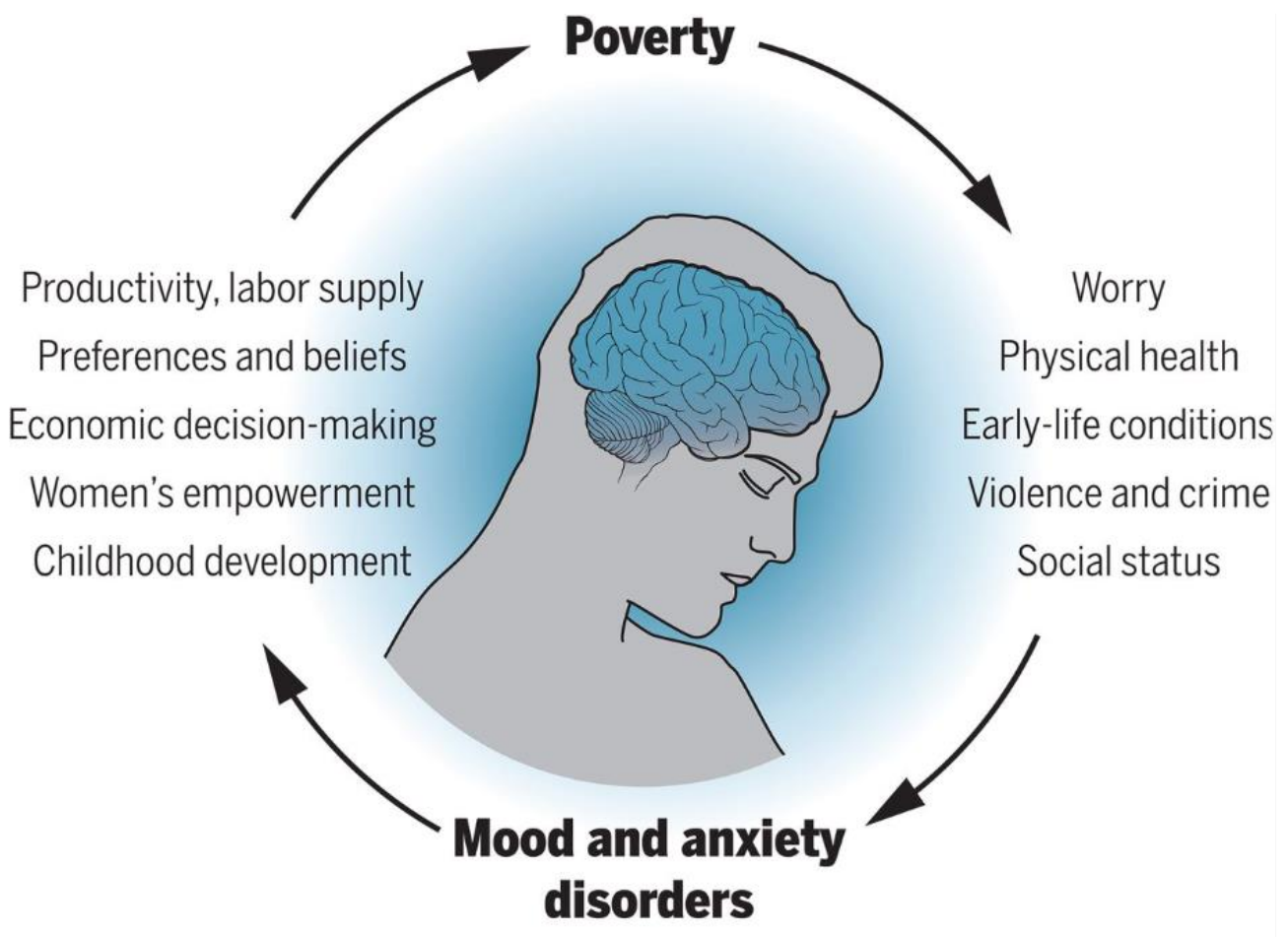


Figure 3 : Relation causale entre la pauvreté et les maladies mentales courantes(46).

La perte de revenu cause la maladie mentale(46) : les impacts négatifs sur les revenus tels que les pertes d'emplois dues aux fermetures d'usines ou les mauvaises récoltes aggravent la santé mentale. A l'inverse, les transferts monétaires et les programmes plus larges de lutte contre la pauvreté réduisent l'anxiété et la dépression dans les essais randomisés(46). De multiples mécanismes interviennent dans cette chaîne causale. Fournir une assurance maladie, emploi ou climatique ou d'autres moyens d'atténuer les chocs peut donc réduire l'anxiété et la dépression(46). Les personnes vivant dans des logements défavorisés sont plus exposées aux stress environnementaux tels que la pollution, les températures extrêmes, les nuisances sonores, ce qui peut causer des maladies mentales(46).

Les conditions de la petite enfance, la pauvreté vécue dans l'enfance et in utero augmente la probabilité d'une mauvaise alimentation et d'autres facteurs de stress, entraînant une altération du développement cognitif et une maladie mentale à l'âge adulte(46).

La pauvreté est également associée à une moins bonne santé physique, une plus grande exposition aux traumatismes, à la violence et au crime, et à un statut social inférieur(46). Chacun pouvant affecter la santé mentale.

La maladie mentale à son tour a un impact négatif sur les performances ( dont les performances économiques) des individus(46). Une concentration réduite et une plus grande fatigue réduit la productivité au travail. La stigmatisation sociale de la maladie mentale peut aussi aggraver les résultats sur le marché du travail. La relation causale entre la pauvreté et la santé mentale est encore plus pertinente compte tenu de la pandémie en cours, qui a touché de manière disproportionnée les plus défavorisées et peut avoir des effets durables sur leur bien-être économique et mental(46).

### 1.5. Physiopathologie

### 1.5.1. Circuits cérébraux impliqués dans la réponse aux menaces

Une partie de la physiopathologie de l'anxiété est partagée avec d'autres troubles mentaux(2). Par rapport à de nombreuses maladies mentales, la recherche en neurosciences sur l'anxiété semble plus pertinente sur le plan clinique car il existe une forte conservation inter-espèces dans les réponses des mammifères au danger et les circuits cérébraux associés(47,48). La réponse à la menace perturbée dans les troubles anxieux implique un dysfonctionnement dans les circuits qui soutiennent les processus psychologiques fondamentaux, tels que l'attention, l'émotion, l'apprentissage et la mémoire(48).

La recherche en neurosciences examine comment les circuits cérébraux soutiennent l'apprentissage des menaces(48). Cet apprentissage comprend des formes de conditionnement, d'extinction et de reconsolidation, un mécanisme de mise à jour de la mémoire(49). D'autres recherches définissent les processus moléculaires, par lesquels le risque génétique pourrait se manifester, et les processus sensibles à l'environnement (comme la neurogenèse hippocampique), par lesquels le stress pourrait augmenter le risque de troubles anxieux(50).

La Figure 4 donne une représentation visuelle des composants du circuit cérébral sensible aux menaces. Le haut de la figure montre un continuum de menaces : des prédateurs distants, une personne menaçante qui approche et une rencontre directe avec des stimuli douloureux(2). Ces composants de circuits interagissent de manière unique en fonction de la nature des menaces (basée sur la proximité), générant ainsi des réponses défensives et adaptatives. Ces réponses peuvent être : l'évitement, l'inhibition d'action, la fuite, le combat(2).

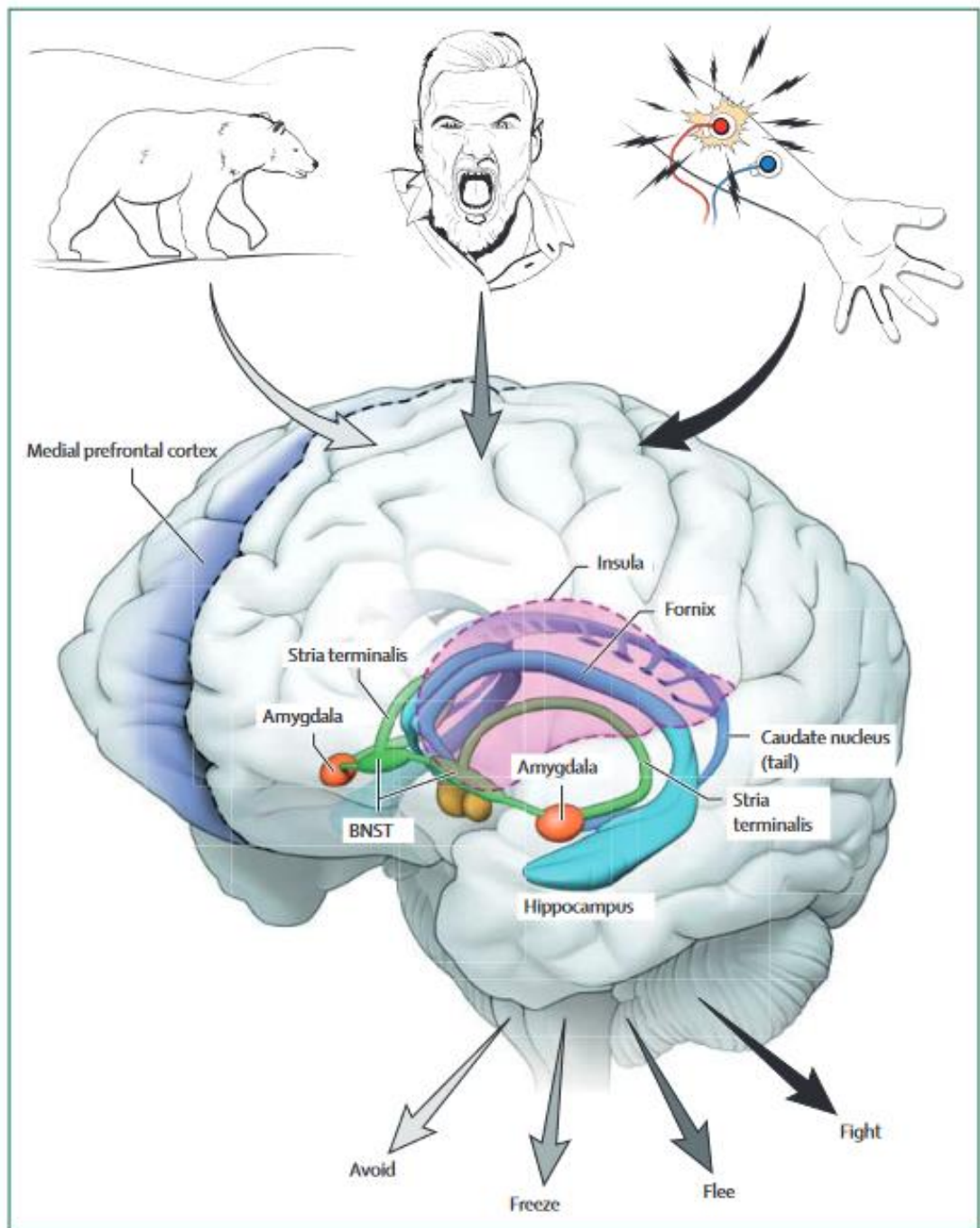


Figure 4 : Représentation visuelle des composants du circuit cérébral sensible aux menaces (2).

L'hippocampe en bleu, la strie terminale et son noyau de lit en vert (BNST), l'amygdale en rouge et les régions frontales (dont le cortex préfrontal médial) et l'insula, en violet.



### 1.5.2. Les trois phases du stress

Trois phases de stress sont distinguées : la phase d'alerte, la phase de lutte et la phase d'épuisement(51). Chaque phase fait intervenir des zones distinctes du système nerveux, et à chacune d'elles correspondent des signes cliniques spécifiques.

**La phase d'alerte** constitue une réponse physiologique brève et immédiate à une situation stressante(51). Elle est provoquée par l'activation rapide du système nerveux autonome sympathique, médullo-surrénalien et par la libération des catécholamines (adrénaline et noradrénaline), de dopamine et de cortisol. Ces neurotransmetteurs augmentent la fréquence cardiaque et la tension artérielle, ils accélèrent également le péristaltisme intestinal. Durant cette phase, la vigilance est accrue, et les processus biologiques et intellectuels sont surstimulés.

**La phase de lutte** arrive quand la situation stressante se prolonge. Cette deuxième phase met en jeu le système HPA(51). La capacité de production des catécholamines s'épuise, alors que la libération de cortisol est maintenue. Cela provoque une hyperglycémie, une insulino-résistance et une insomnie. Il s'en suit une baisse de la vigilance du patient. Si rien n'est fait pour prendre en charge le stress, il existe un risque de dépression. Lors de cette phase, l'individu essaie de s'adapter à la situation, afin de retrouver un certain équilibre.

**La phase d'épuisement** arrive quand l'individu n'est plus capable de s'adapter à la situation(51). Le stress devient chronique. Cela se traduit par : une diminution progressive de la production de cortisol (les glandes surrénales sont alors épuisées), une atrophie du thymus, l'apparition de pathologies par exemple digestives (maux de ventre chroniques, ulcère de stress...). La capacité d'adaptation n'est plus suffisante, une désorganisation totale se manifeste aussi bien physique que comportementale et psychique. Tout cela marque l'entrée dans cette troisième phase : la fatigue et le stress s'installent durablement.

### 1.5.3. Mécanismes neuroendocriniens de la réponse au stress

La réponse au stress, également connue sous le nom de réponse « combat ou fuite », peut être déclenchée par des facteurs de stress psychologiques, physiques et/ou environnementaux(52). Cette réponse physiologique a pour but de préparer l'organisme à lutter et/ou à fuir, et fait intervenir des cascades neuroendocrines (illustrées Figure 5 ). Ces cascades font intervenir :

- Le système nerveux autonome sympathique (SNS) ;
- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe HPA) ;
- La libération de neurotransmetteurs et d'hormones de stress, dont les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) et les glucocorticoïdes (cortisol)(52).

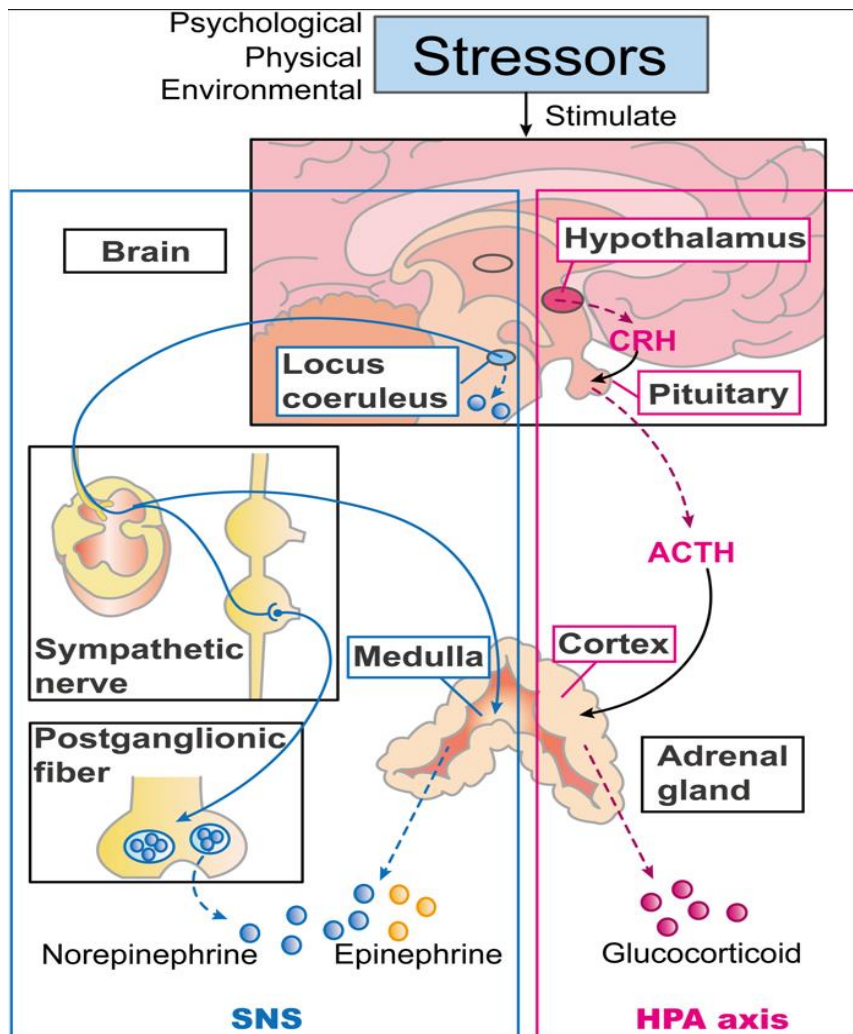


Figure 5 : Mécanismes neuroendocriniens de la réponse au stress(52)

- Système nerveux autonome sympathique

Lors d'une exposition au stress, l'activation rapide du système nerveux autonome sympathique entraîne la libération d'adrénaline ( ou épinéphrine) et de noradrénaline ( ou norépinéphrine)(53). Cela entraîne : la dilatation de la pupille, l'augmentation de la fréquence cardiaque, l'augmentation du tonus musculaire, l'apparition rapide de réactions de combat, de fuite et/ou d'inhibition d'action. Ces réactions sont largement influencées par la (nor)adrénaline.

La case bordée de bleu (Figure 5) montre les composants du SNS. Le locus coeruleus peut activer le SNS en réponse au stress, et peut sécréter de la norépinéphrine (NE). Lors de l'activation, les terminaisons des nerfs postganglionnaires sympathiques sécrètent des vésicules contenant. Les nerfs sympathiques innervent également la médullosurrénale, l'incitant à synthétiser et à sécréter la norépinéphrine et l'épinéphrine. La branche parasympathique du système nerveux autonome et les inhibitions d'action associées sont en grande partie médiées par l'acétylcholine.

- Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

La case bordée de rose (Figure 5) montre les composantes de l'axe HPA. L'hormone de libération de la corticotropine (CRH) sécrétée par l'hypothalamus agit sur l'hypophyse pour stimuler la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH)(52). Celle-ci favorise la sécrétion et la libération des glucocorticoïdes par le cortex surrénalien (dont le cortisol).

La réponse humaine au stress a évolué pour maintenir l'homéostasie dans des conditions de stress réel ou perçu(52). Cet objectif est atteint grâce à des systèmes neuronaux et hormonaux autorégulateurs en étroite association avec des horloges centrales et périphériques. L'axe HPA est une voie de régulation clé dans le maintien de ces processus homéostatiques. Le produit final de cette voie est le cortisol (Figure 6).

Le cortisol est sécrété selon un schéma pulsatile, les changements d'amplitude des impulsions créant un schéma circadien. Lors d'un stress aigu, les niveaux de cortisol augmentent et la pulsatilité est maintenue. Bien que l'augmentation initiale du cortisol fasse suite à une forte augmentation des taux d'hormones corticotropes, si un stress inflammatoire à long terme se produit, les niveaux d'hormones adrénocorticotropes reviennent à des niveaux proches de ceux de base tandis que les niveaux de cortisol restent élevés en raison d'une sensibilité surrénalienne accrue.

Dans le stress chronique, l'activation hypothalamique de l'hypophyse passe d'une hormone de libération de corticotropine dominante à une dominante arginine vasopressine, et les niveaux de cortisol restent élevés en raison, au moins en partie, d'une diminution du métabolisme du cortisol. Des élévations aiguës des niveaux de cortisol sont bénéfiques pour favoriser la survie des plus aptes dans le cadre de la réponse de combat ou de fuite.

L'exposition chronique au stress entraîne une inversion des effets bénéfiques, l'exposition à long terme au cortisol devenant inadaptée, ce qui peut entraîner un large éventail de problèmes : notamment le syndrome métabolique, l'obésité, le cancer, les troubles de santé mentale, les maladies cardiovasculaires et une sensibilité accrue aux infections. Le stress à court et à long terme entraîne différents mécanismes de régulation impliquant l'activité hypothalamique, hypophysaire et surrénalienne, ainsi que le métabolisme du cortisol(54). L'élévation chronique et les schémas non physiologiques du cortisol entraînent une mauvaise fonction cognitive, métabolique et immunitaire (Figure 6).

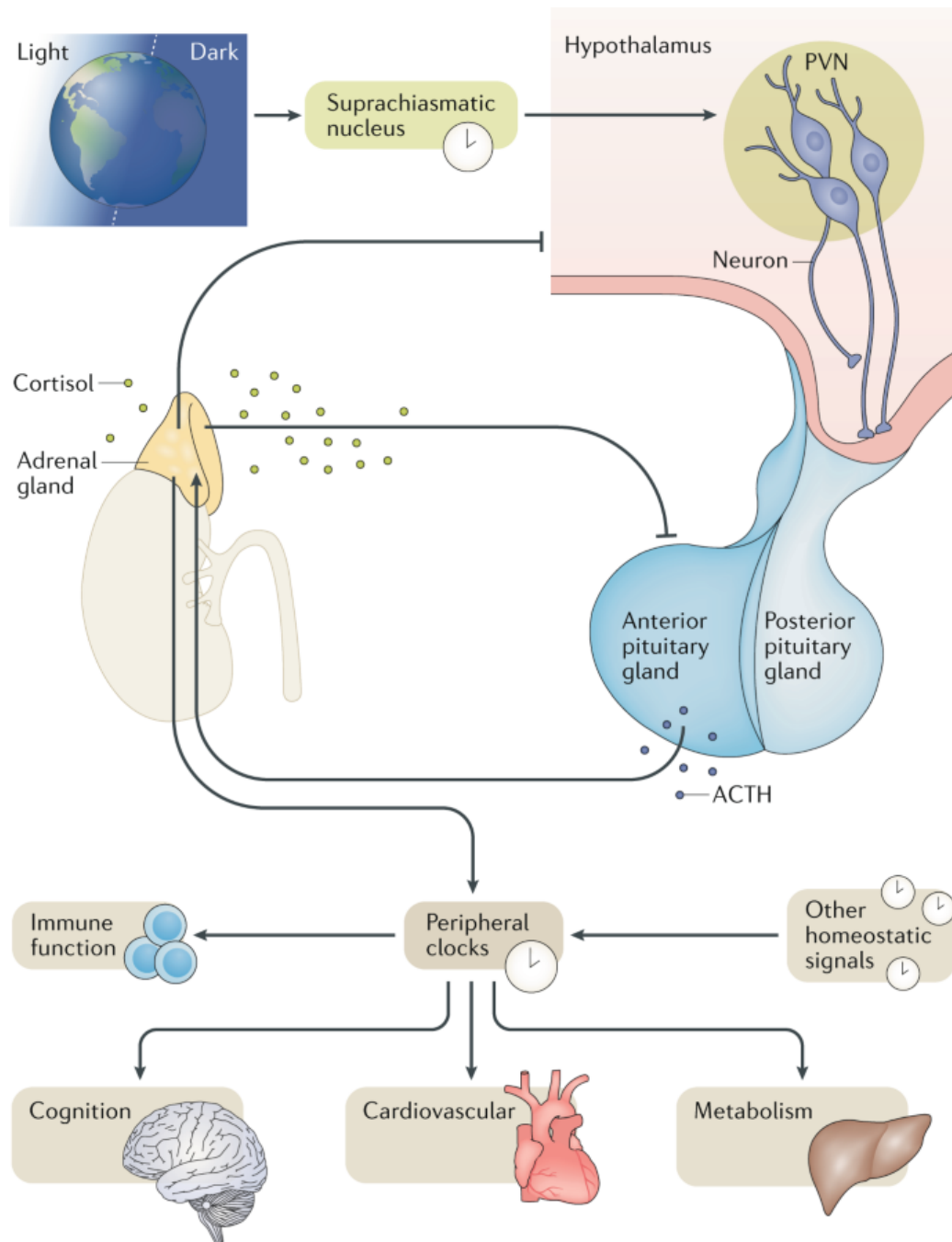


Figure 6 : La réponse humaine au stress(54)

#### 1.5.4. Neurotransmetteurs et hormones

La biochimie de l'anxiété ou du stress est aussi caractérisée par un déséquilibre des neurotransmetteurs : *acide gamma-aminobutyrique* (GABA ), sérotonine et dopamine(55). Le GABA et la sérotonine sont la cible des médicaments anxiolytiques et des inhibiteurs de la

recapture de la sérotonine, médicaments présentant une efficacité dans le traitement de l'anxiété(11).

- Sérotonine

La sérotonine (5-hydroxytryptamine (5-HT)) est un neurotransmetteur qui joue un rôle essentiel dans la régulation des émotions(56). La transmission de la sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions cérébrales de base : la régulation de l'humeur, du sommeil, de l'appétit et de la libido(57). L'expression et la fonction anormale de la sérotonine dans le cerveau sont associées à la pathogenèse des troubles de santé mentale, y compris les troubles dépressifs et anxieux(58).

Le système sérotoninergique est présent dans le système nerveux central et périphérique(59). Dans le système nerveux central, la sérotonine est principalement synthétisée par les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé(58). Environ 90 % de la sérotonine est synthétisée dans les parties périphériques du corps humain, principalement par les cellules entéro-chromaffines de l'épithélium intestinal(58). Enfin, la sérotonine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique, contrairement à son précurseur, le tryptophane(58). La Figure 7 montre la dualité de ce système sérotoninergique.

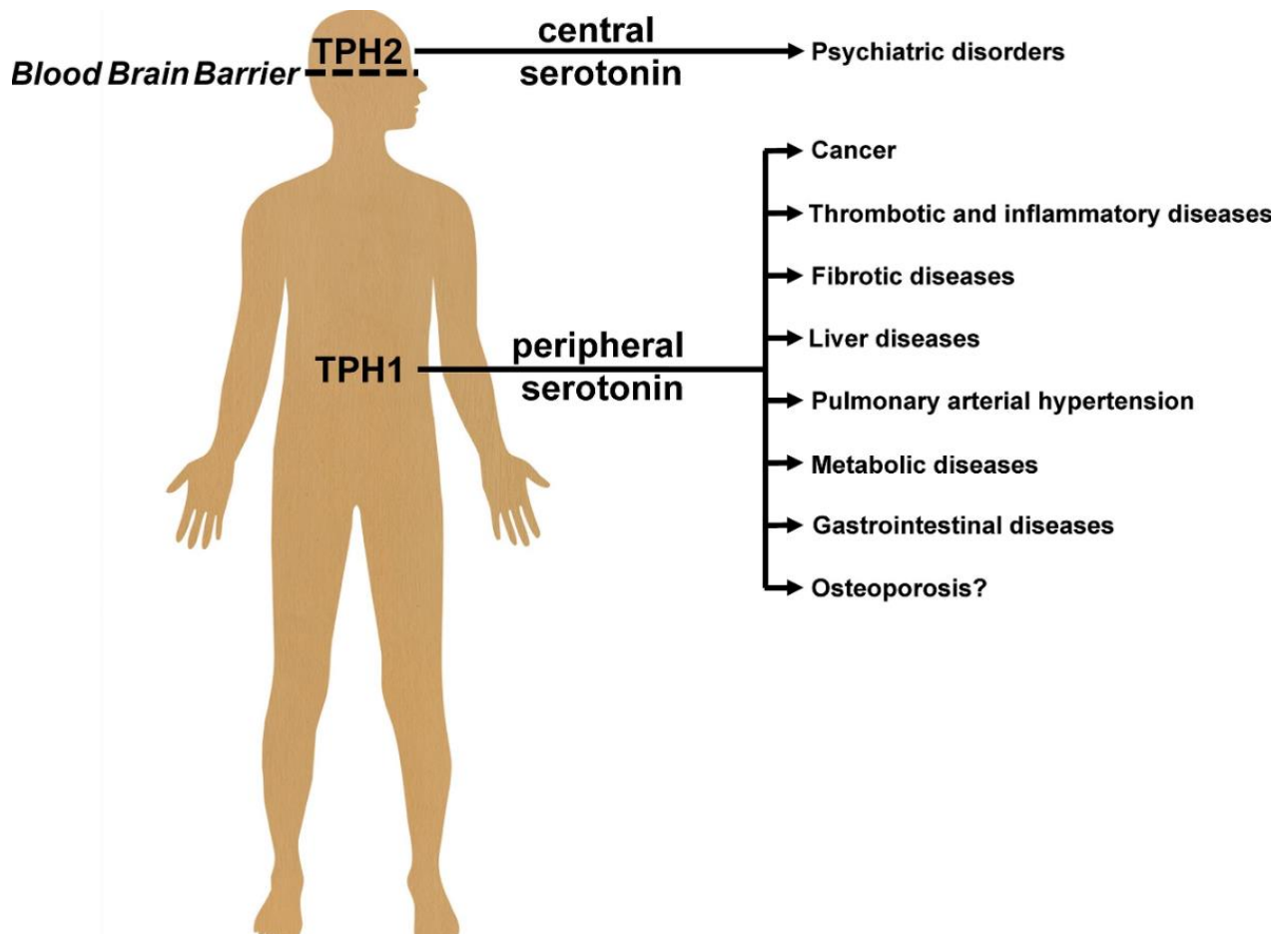


Figure 7 : Dualité du système sérotoninergique et options thérapeutiques des inhibiteurs de tryptophane hydroxylase (TPH)(60)

Le tryptophane est converti par les tryptophanes hydroxylases (TPH) en 5-hydroxytryptophane (5-HTP)(60). Celui-ci est métabolisé en sérotonine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques. La sérotonine peut ensuite être métabolisée en mélatonine par la sérotonine N-acétyltransférase (SNAT) et l'hydroxyindole O-méthyltransférase (HIOMT), ou dégradée en acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA) par la monoamine oxydase A (MAO-A) et l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Les Figure 8 et Figure 9 illustrent la synthèse et le métabolisme de la sérotonine.

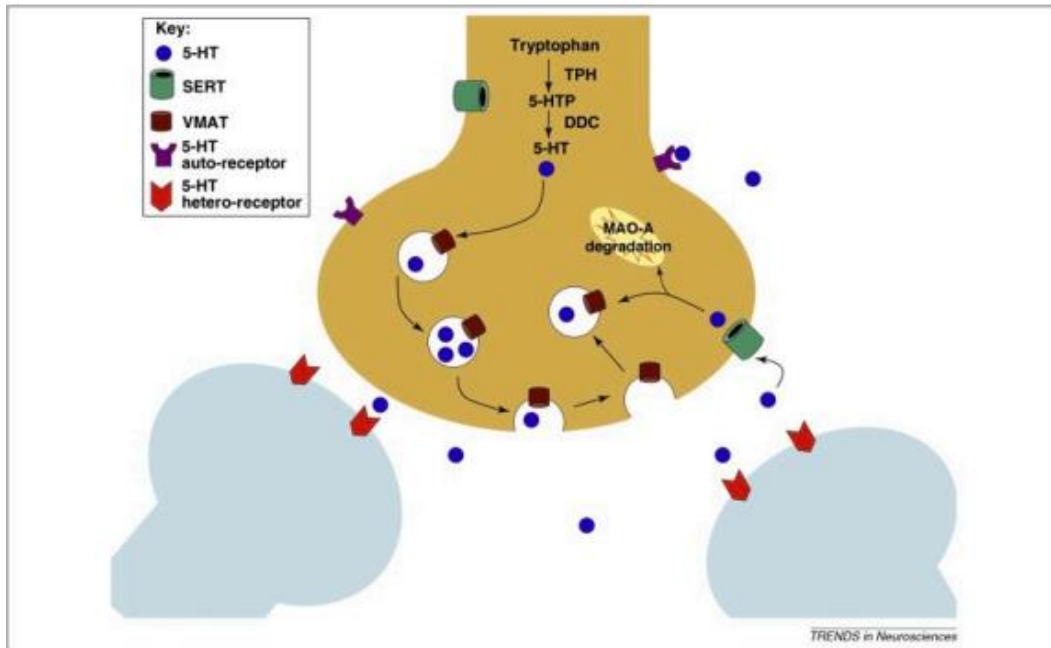


Figure 8 : Schéma de la signalisation de la sérotonine dans le cerveau(61)

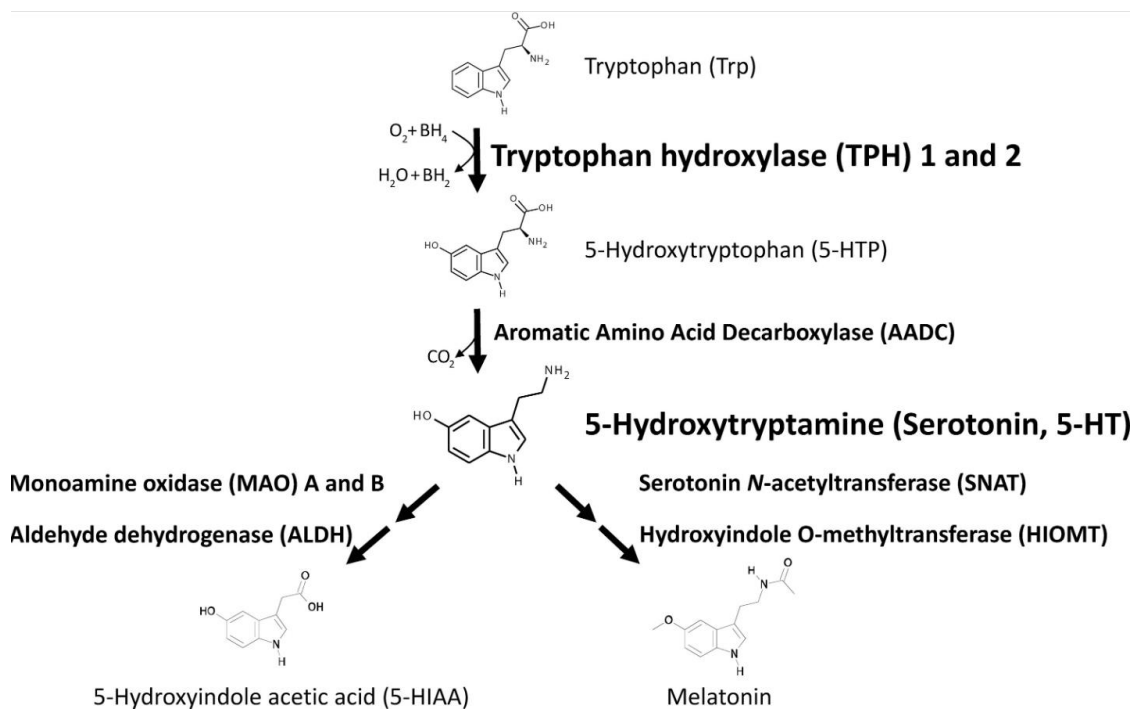


Figure 9 : Synthèse et métabolisme de la sérotonine(60)



La sérotonine est impliquée en tant que neurotransmetteur clé dans la neurobiologie de l'anxiété(62). La sérotonine active la plus grande famille de sous-types de récepteurs couplés aux protéines G(63). Des études de tomographie par émission de positons (TEP) sur la capacité de synthèse de la sérotonine, la branche parasympathique du système nerveux autonome et des récepteurs de la sérotonine 1A (5-HT1A) ont suggéré une activité présynaptique accrue de la sérotonine chez les patients souffrant de TAS et les effets bénéfiques des ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)(62). Les médicaments ciblant les récepteurs 5-HT en plus de l'inhibition sélective des transporteurs de la sérotonine (SERT), sont utilisés pour traiter de nombreux troubles dont les TA(63) (59).

- Acide gamma-aminobutyrique

Contrairement aux systèmes monoamine modulateurs qui ont des rôles plus circonscrits et fournissent des apports extrinsèques au cortex cérébral, le glutamate et le GABA sont les principaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs avec un contrôle à la fois intrinsèque et extrinsèque du flux d'informations dans le cerveau(64). Un équilibre dynamique d'excitation et d'inhibition est nécessaire au fonctionnement normal du cerveau(65).

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères matures . Il agit via trois sous-classes de récepteurs appelés récepteurs GABA qui sont des récepteurs couplés aux protéines G (complexes protéiques transmembranaires) (67). Les neurones GABAergiques représentent entre 20 et 40% de tous les neurones selon les régions du cerveau et sont connus pour équilibrer et affiner la neurotransmission excitatrice de divers systèmes neuronaux, y compris les projections monoaminergiques vers le cerveau antérieur(68). L'inhibition synaptique rapide dans le système nerveux central est obtenue par les récepteurs inhibiteurs de GABA de type A (GABA<sub>A</sub>)(65). Ces récepteurs sont des complexes pentamères postsynaptiques qui forment un pore central perméable aux ions chlorure(65). Le GABA augmente généralement l'afflux de chlorure, ce qui entraîne une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique, la rendant moins excitable(65).

Dans des conditions normales non stressées, la transmission du GABA et du glutamate est équilibrée et optimisée(64). Les déséquilibres des niveaux de GABA dans la fente synaptique

peuvent entraîner des troubles graves, tels que l'anxiété(66). Les récepteurs GABA<sub>A</sub> modulent la vigilance, les émotions, la cognition et la tension musculaire(65). Ces récepteurs GABA<sub>A</sub> sont les cibles des benzodiazépines anxiolytiques et sédatives-hypnotiques et de certains anesthésiques généraux(65). Ces médicaments augmentent les courants de chlorure induits par le GABA(65).

Des études cliniques et précliniques rapportent que la dépression et le stress chronique provoquent des déficits des systèmes GABA et glutamate(64). Une dose unique de kétamine provoque des actions antidépessives rapides et efficaces chez les patients déprimés, augmente rapidement les systèmes GABA et glutamate et inverse les déficits causés par l'exposition chronique au stress (Figure 10)(64). La régulation à la hausse des systèmes de neurotransmetteurs GABA et glutamate inverse les effets de l'exposition au stress chronique et augmente ainsi le signal sur bruit et améliore l'intégrité de la signalisation dans ces régions.

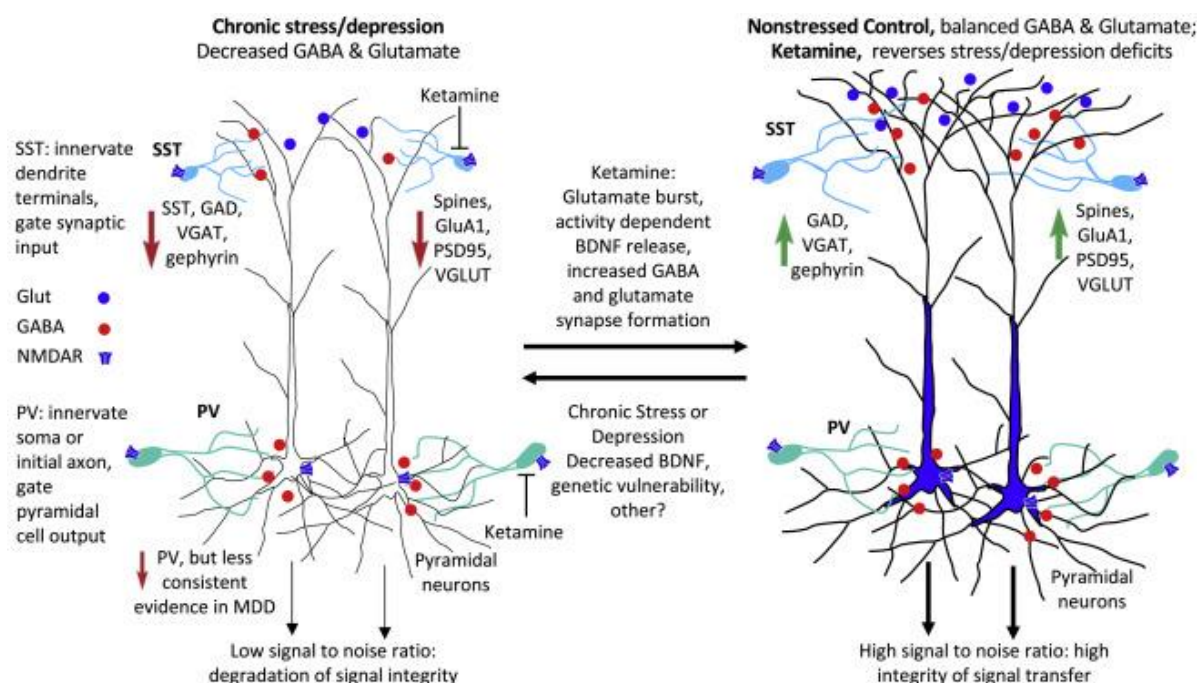


Figure 10 : Le stress et la dépression diminuent les systèmes de neurotransmission du glutamate et GABA dans les régions cérébrales corticales et limbiques : inversion par la kétamine(64)

- Noradrénaline

La noradrénaline (NA), également appelée norépinéphrine, est une catécholamine qui agit comme un neurotransmetteur dans les systèmes nerveux central et périphérique(58). Elle est impliquée dans l'éveil, la vigilance, la mémoire et l'attention et déclenche également la réponse au stress aigu (également appelée réponse «combat ou fuite») lors de situations menaçantes(58). L'activation des neurones noradrénergiques du tronc cérébral et des circuits sympathiques et réno-médullaires contribue à la réponse de l'organisme aux stimuli stressants(69). Dans le cerveau, la noradrénaline est principalement produite par les neurones du locus coeruleus (LC), où la tyrosine, précurseur du neurotransmetteur, est convertie en dopamine et finalement en noradrénaline(58).

Des décennies de neurophysiologie animale invasive ont associé la vulnérabilité au stress prolongé à une hyper-réactivité du locus coeruleus, le système d'excitation noradrénergique(70). Le locus coeruleus noradrénergique (LC-NE) est un petit noyau pontique qui envoie de nombreuses projections dans tout le système nerveux central et joue un rôle vital dans le circuit de stress central(70). Il a été démontré que les réponses de stress soutenues associées à l'hyperméactivité LC-NE contribuent à l'anxiété et à la dépression chroniques, à la peur, au trouble de stress post-traumatique (TSPT), mais aussi au risque accru d'hypertension et de maladies cardiovasculaires(70). La Figure 11 présente les projections dans tout le SNC et le rôle vital du LC-NE dans le circuit du stress central.

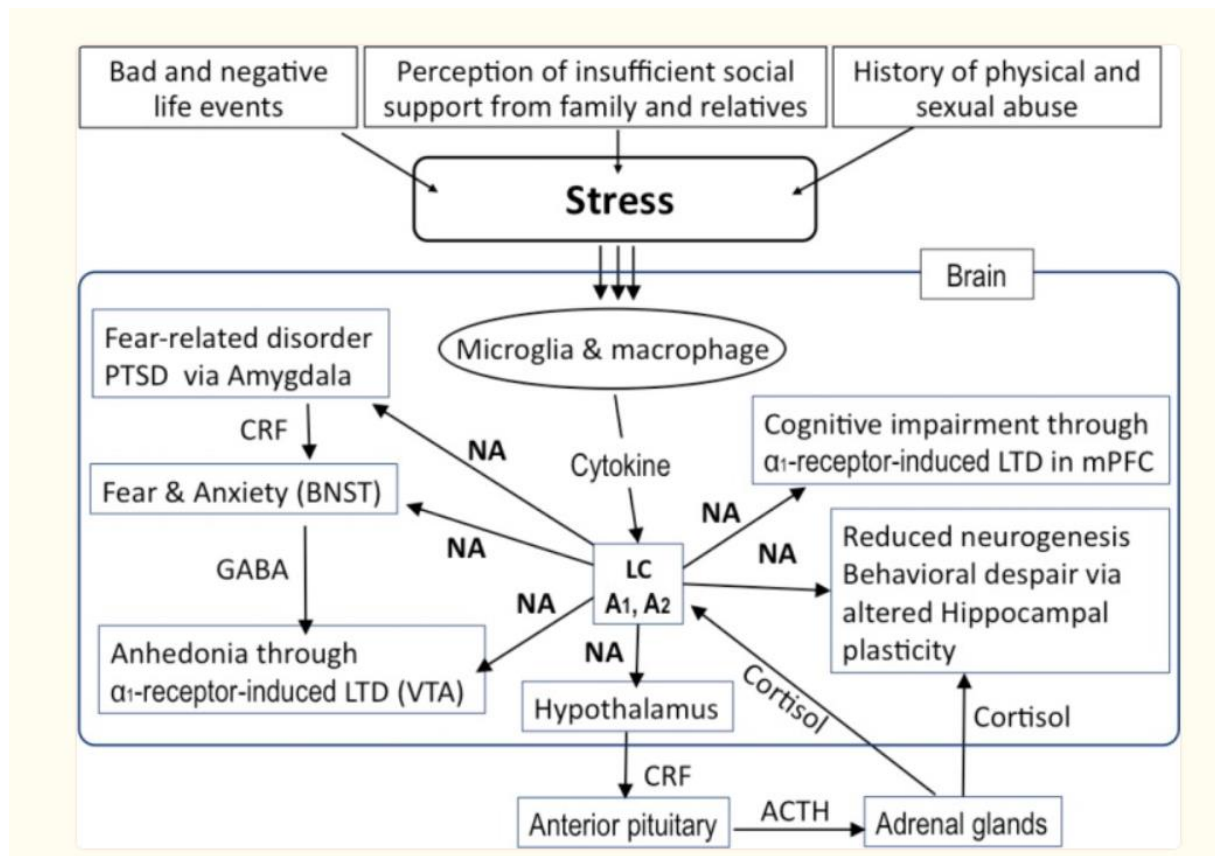


Figure 11 : Organigramme de la contribution de la libération négative de noradrénaline (NA) induite par le stress lié à la vie du locus coeruleus sur les symptômes psychiatriques(71)

## 1.6. Prévention et prise en charge thérapeutique

### 1.6.1. Prévention

Des stratégies de prévention universelles, sélectives et indiquées pour les enfants ou les jeunes pourraient prévenir l'apparition de TA(2). Une méta-analyse de 47 essais contrôlés randomisés de prévention chez des enfants âgées de 5 à 18 ans, portant principalement sur des stratégies psychologiques, a montré des risques réduits d'apparition de troubles d'intériorisation avec l'utilisation de stratégies de préventions par rapport au contrôle(72). Cependant, peu d'études se sont concentrées sur l'apparition de l'anxiété et les effets ne se maintiennent pas au-delà de 9 mois(2).

Chez les étudiants universitaires, les programmes de psychoéducation, de relaxation ou de restructuration cognitive ont montré une réduction modérée des symptômes, quel que soit le format de prestation ou le niveau de prévention(73). En revanche, une méta-analyse de réseau des 137 études parmi 56 620 participants examinant les interventions en milieu scolaire ont montré un risque élevé de biais et aucune preuve claire que les interventions pourraient réduire l'anxiété(74). Les jeunes descendants ( âgés de 4 à 25 ans) de parents souffrant de TA forment un groupe à haut risque, avec un risque accru de TA de 78%(75). Dans ce groupe, un bref programme familial de prévention psychosociale a été rapporté pour réduire l'incidence de l'anxiété sur 1 an(76).

Chez l'adulte, la prévention de l'anxiété a été évaluée dans quelques essais de prévention sélective ou indiquée(77,78). Les interventions de santé en ligne ( impliquant la prestation de psychothérapie via Internet) se sont avérées efficaces pour améliorer les symptômes d'anxiété ; cependant, il n'est pas clair si cette amélioration se traduit par une diminution de l'apparition de TA(79). Des interventions comportementales sur le mode de vie ( par exemple, l'exercice, stimulant ou hygiène du sommeil) ont montré une efficacité dans la prévention de la dépression, mais ont à peine été testées pour l'anxiété(77).

Pour conclure, ces interventions de prévention (concernant principalement la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), des interventions éducatives, ou les deux) ont un léger bénéfice pour la prévention de l'anxiété lorsqu'elles sont méta-analysées sur l'ensemble de la durée de vie(80). De futurs essais contrôlés randomisés bien conçus (comprenant une taille d'échantillon adéquate et des comparateurs actifs) sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure, quels composants et dans quelles conditions les programmes de prévention de l'anxiété peuvent être rentables, efficaces et durables(2).

### 1.6.2. Objectifs généraux

La plupart des personnes atteintes de troubles anxieux se présentent aux soins primaires et y sont prises en charge(2). Les études randomisées concernant les médicaments et la psychothérapie ne peuvent pas être facilement comparées pour des raisons méthodologiques,

en particulier en ce qui concerne l'ampleur de l'effet de la condition de contrôle respective ( par exemple, placebo, thérapies fictives ou contrôles de liste d'attente : le placebo peut également avoir un effet sur la réduction de l'anxiété)(2). Par conséquent, les effets secondaires potentiels, les facteurs écologiques ( tels que la disponibilité du traitement) et les préférences du patient doivent être discutés dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée entre le clinicien et le patient(2). La psychoéducation doit être incluse dès qu'un diagnostic a été posé(2).

La prise en charge thérapeutique des TA a les objectifs généraux suivants(1) :

- Mettre en route les traitements psychothérapeutiques ou médicamenteux qui permettront de diminuer les symptômes, de diminuer la morbidité et d'améliorer le fonctionnement psychologique et social du patient ;
- Evaluer l'anxiété et adapter les traitements(1).

### 1.6.3. Information du patient et adaptation du mode de vie

Fournir des informations sur les symptômes, le diagnostic et les traitements (fondés sur des preuves) est une première étape pour aider les patients anxieux(8). Le patient doit être informé dès le diagnostic posé(1). Celui-ci doit être informé de :

- La nature du TA, ses manifestations, sa fréquence, ses causes, les difficultés de diagnostic ;
- Les différents traitements, incluant les psychothérapies, avec leurs avantages et inconvénients ;
- Les médicaments avec : le délai d'action, la nécessité d'adapter la dose efficace sous contrôle médical, de respecter la régularité des prises, d'éviter l'escalade de doses, les effets indésirables, le risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal, les signes de sevrage et les signes de rebond de l'anxiété éventuels ;
- Une bibliographie (ouvrages, documents) adaptée à son TA ;
- La sensibilisation du patient, de sa famille et de ses aidants sur l'existence d'associations de patients et de familles, et sur l'intérêt de les contacter(1).

Si nécessaire, l'entourage du patient doit également recevoir les informations avec l'accord celui-ci et en sa présence(1).

Les mesures hygiéno-diététiques suivantes sont conseillées :

- Quantité de sommeil suffisante à respecter ;
- Bon équilibre alimentaire ;
- Tempérance ou abstinence vis-à-vis de l'alcool, du café, du tabac et de drogues ;
- Pratique régulière de l'exercice physique(1).

#### 1.6.4. Moyens thérapeutiques

Les moyens thérapeutiques comprennent :

- Les psychothérapies ;
- Les psychothérapies structurées ;
- Les traitements médicamenteux ;
- Les associations psychothérapie et traitement médicamenteux(1,8).

Il n'existe pas de ligne directrice consensuelle unique et systématiquement mise à jour. Les directives et recommandations de traitements actuelles sont basées sur des preuves et des jugements. Ces traitements réduisent non seulement les symptômes d'anxiété, mais améliorent également la qualité de vie et le fonctionnement(2). Les facteurs à prendre en compte lors de la sélection des interventions comprennent les traitements actuels et antérieurs, la comorbidité, l'âge, la grossesse, les préférences des patients, l'accès aux soins et le coût(8).

La Figure 12 représente un arbre décisionnel simplifié face à des symptômes anxieux ainsi que les différents traitements en fonction du trouble.

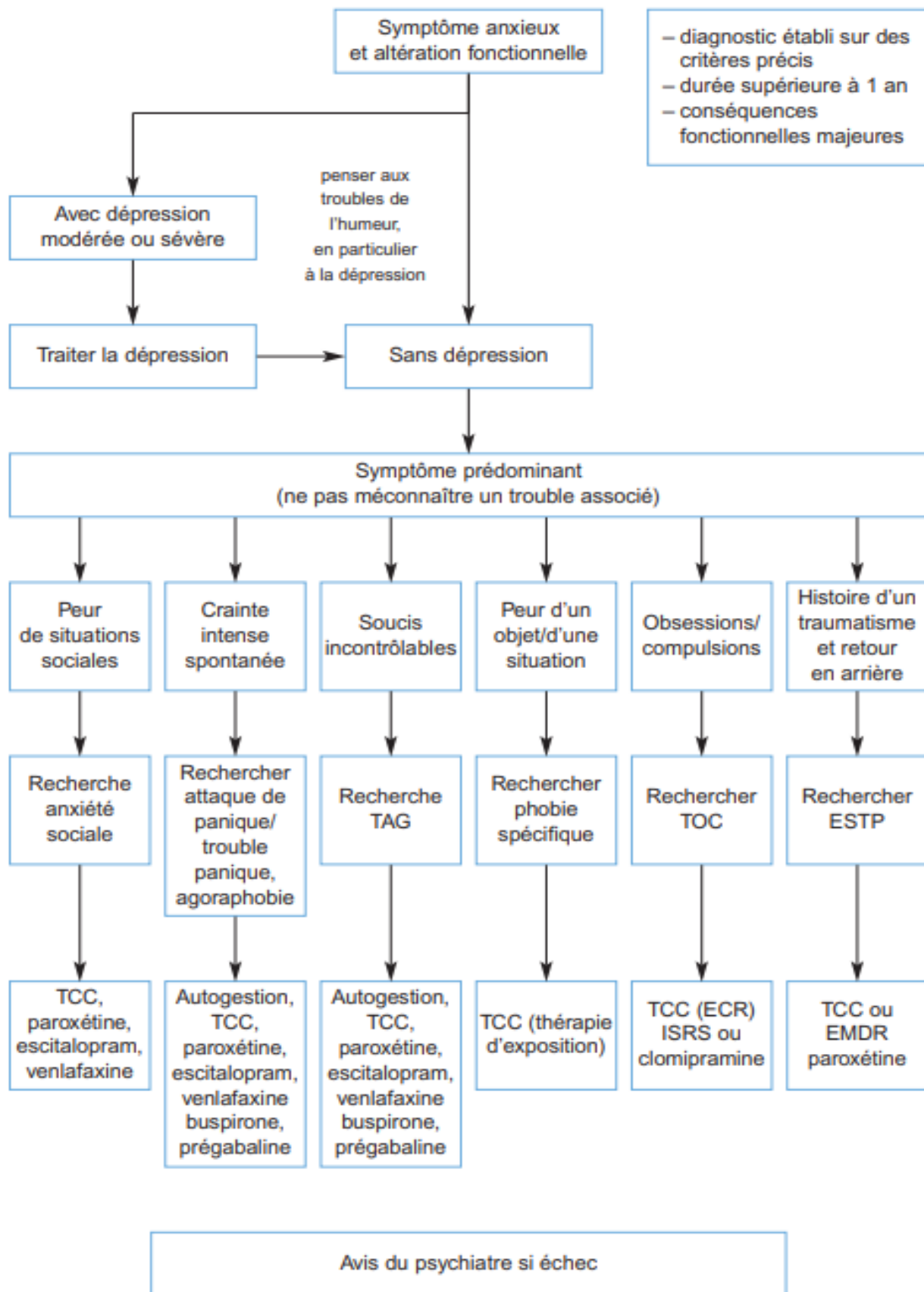


Figure 12 : Arbre décisionnel simplifié (1)



La prise en charge médico-sociale peut se justifier pour des TA graves difficiles à équilibrer, pour permettre un traitement efficace tout en assurant une continuité de scolarité ou un maintien dans une activité professionnelle(1). La nécessité d'une approche pluridisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants : intérêt d'une prise en charge globale, et en articulation avec des structures spécialisées(1).

Les TA graves figurent dans la liste des affections de longue durée (ALD) pour lesquelles les bilans et soins en rapport avec la maladie sont pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie(11). Des traitements peuvent être administrés seuls ou en association. Le traitement des TA permet de soulager la plupart des patients, cependant il ne les guérit que rarement(11). Pour progresser dans la prise en soin, il est donc nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans leur survenue, et de mieux comprendre les associations avec différentes comorbidités psychiques et/ou somatiques.

#### 1.6.5. Traitement combiné et non-réponse au traitement

Les traitements combinés sont utilisés par de nombreux patients dans la réalité clinique : notamment en cas de résistance au traitement, de comorbidité et/ou d'évolution compliquée(2). La résistance aux traitements de première ligne pose un défi clinique majeur(2). Généralement, un patient ne doit être considéré comme résistant au traitement que si la pharmacothérapie et la psychothérapie sont inefficaces(2).

Au-delà des conceptions plus conventionnelles, la recherche expérimentale a étudié d'autres combinaisons de traitement fondées sur les neurosciences(81). Par exemple, la modification du biais d'attention pourrait améliorer les résultats par rapport à la modification du biais d'attention du placebo lorsqu'elle est ajoutée à la TCC chez les enfants souffrant de troubles anxieux(82). La manipulation pharmacologique de la reconsolidation de la mémoire apparaît comme une voie prometteuse qui combine exposition et diverses pharmacothérapies, visant à créer des traitements intégrés(83).

Les découvertes sur les techniques de stimulation cérébrale transcrânienne dans les troubles anxieux sont rares. Deux essais contrôlés randomisés sur le trouble anxieux généralisé ont montré un effet positif de la stimulation cérébrale transcrânienne, mais ces essais n'ont pas été réalisés chez des patients résistants au traitement et les données pour d'autres troubles anxieux sont moins concluantes ou n'ont pas encore été obtenues(84). Les travaux futurs devraient étudier les mécanismes permettant d'éclairer l'innovation des traitements combinés synergiques et la manière d'améliorer les effets à long terme pour la prévention des rechutes.

#### 1.6.6. Intégrer le choix et le fonctionnement du patient

Etant donné que la pharmacothérapie et la psychothérapie sont des traitements de première intention tout aussi efficaces, le choix du patient mérite d'être davantage pris en compte dans les décisions thérapeutiques(2). La « préférence du patient » peut être définie comme des conditions et les activités que les patients souhaitent dans leur traitement(85). Une revue de 2019 a montré que les personnes atteintes de troubles mentaux qui recevaient leur traitement préféré avaient des taux d'abandon inférieurs et une alliance thérapeutique plus élevée que celles qui recevaient leur traitement non préféré ou qui n'avaient pas le choix(85).

L'implication dans les décisions de traitement a été associée à une plus grande satisfaction des patients, et la prise en compte des préférences joue un rôle important dans l'abandon du traitement et les résultats cliniques(85). La réception d'un traitement privilégié est associée à des taux d'abandon plus faibles et à une alliance thérapeutique plus forte pour les patients ayant des diagnostics de santé mentale(85). Malgré ces recommandations, les patients relevant des services de santé mentale continuent de signaler qu'ils souhaitent participer davantage aux décisions de traitement.

La recherche devrait examiner ce qui détermine les préférences des patients et comment tenir compte des préférences des patients dans les services de santé mentale afin de maximiser l'adoption du traitement et de réduire les coûts financiers de l'abandon prématuré et du désengagement(2). Les développements futurs devraient également se concentrer davantage sur l'amélioration du fonctionnement social et professionnel des patients(86). Un domaine en

pleine croissance est celui de la santé mentale au travail, qui se concentre sur les interventions qu'un lieu de travail pourrait initier ou faciliter, visant à prévenir, traiter ou réadapter un travailleur(87).

## 2. Traitements médicamenteux

La pharmacothérapie est un traitement de première intention des troubles anxieux(2). Il existe plusieurs facteurs tels que la non-réponse à la psychothérapie, la chronicité, les conditions complexes, la comorbidité de la dépression qui pourraient donner la priorité au traitement médicamenteux(2). La prise en charge pharmacologique repose sur un traitement de fond (antidépresseurs) et un traitement de crise ( anxiolytiques )(Tableau V , Tableau VI, et Figure 13)(2,88).

Tableau V : Traitement médicamenteux pour les troubles anxieux graves (selon la HAS, 2007) (1)

Produit	AMM
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>	
<b>Antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO</b>	
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>	
Paroxétine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisode dépressif majeur</li> <li>• troubles obsessionnels compulsifs</li> <li>• trouble panique, avec ou sans agoraphobie</li> <li>• trouble anxiété sociale/phobie sociale</li> <li>• trouble anxiété généralisée</li> <li>• état de stress posttraumatique</li> </ul>
Fluoxétine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• troubles obsessionnels compulsifs</li> <li>• boulimie : en complément d'une psychothérapie, etc.</li> </ul>
Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• troubles obsessionnels compulsifs</li> <li>• prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire</li> <li>• enfant de 6 à 17 ans : TOC</li> </ul>
Fluvoxamine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• troubles obsessionnels compulsifs (adulte, enfant de plus de 8 ans et adolescent)</li> </ul>
Escitalopram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• traitement du trouble d'anxiété généralisée</li> <li>• traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>• trouble anxiété sociale (phobie sociale)</li> </ul>
Citalopram	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie</li> </ul>
<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</i>	
Venlafaxine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois</li> <li>• prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire</li> <li>• trouble anxiété sociale (phobie sociale)</li> </ul>
<b>Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques)</b>	
Clomipramine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• troubles obsessionnels compulsifs</li> <li>• prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie</li> <li>• certains états dépressifs apparaissant lors de schizophrénie</li> </ul>
Imipramine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• douleurs neuropathiques de l'adulte</li> </ul>
Amitriptyline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> <li>• algies rebelles</li> </ul>

Produit	AMM
<b>IMAO</b>	
Moclobémide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> </ul>
Iproniazide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)</li> </ul>
<b>ANXIOLYTIQUES</b>	
Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes</li> <li>• prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique</li> </ul>
Buspirone	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiété réactionnelle, notamment troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété posttraumatique</li> <li>• traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (notamment hystérie, hypochondrie, phobie)</li> <li>• anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse</li> <li>• anxiété généralisée</li> </ul>
Hydroxyzine	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manifestations mineures de l'anxiété</li> <li>• prémédication à l'anesthésie générale</li> </ul>
Prégabaline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trouble anxieux généralisé</li> </ul>
<b>NORMOTHYMIQUE</b>	
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prévention des rechutes de psychoses maniaco-dépressives</li> <li>• traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque</li> </ul>
<b>BÊTABLOQUANT</b>	
Propranolol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours de situations émotionnelles transitoires</li> </ul>

Tableau VI : Recommandations de la HAS (2017) pour les traitements pharmacologiques des troubles anxieux graves (1)

Indications	Médicaments <sup>(1)</sup>	Situations particulières
Trouble anxieux généralisé	Inhibiteurs sélectifs de la re-capture de la sérotonine	AMM pour paroxétine, escitalopram, duloxétine
	Venlafaxine	
	Buspirone	
	Benzodiazépines	Ne doivent être utilisées qu'avec des durées de traitement limitées inférieures à 12 semaines, sevrage progressif inclus
Trouble panique avec ou sans agoraphobie	Inhibiteurs sélectifs de la re-capture de la sérotonine	AMM pour paroxétine, escitalopram, citalopram, sertraline
	Antidépresseurs tricycliques	AMM pour clomipramine
	Venlafaxine	
	Benzodiazépines	Ne doivent être utilisées qu'avec des durées de traitement limitées inférieures à 12 semaines, sevrage progressif inclus
Trouble d'anxiété sociale	Inhibiteurs sélectifs de la re-capture de la sérotonine <sup>2</sup>	AMM pour paroxétine, escitalopram, sertraline
	Venlafaxine	
	Propranolol	Anxiété de performance
	Benzodiazépines	Ne doivent être utilisées qu'avec des durées de traitement limitées inférieures à 12 semaines, sevrage progressif inclus Sur de courtes durées, en cas d'anxiété aiguë invalidante
Phobie simple	Benzodiazépines	Aucun médicament n'a apporté la preuve de son efficacité : les benzodiazépines ne doivent être utilisées que sur de courtes durées, en cas d'anxiété anticipatoire invalidante
Trouble obsessionnel compulsif	Inhibiteurs sélectifs de la re-capture de la sérotonine <sup>2</sup>	AMM pour fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, escitalopram
	Clomipramine	Une posologie élevée peut être nécessaire
État de stress post-traumatique	Inhibiteurs sélectifs de la re-capture de la sérotonine <sup>2</sup>	AMM pour paroxétine, sertraline
	Hypnotique	Si troubles du sommeil importants, en traitement de courte durée, inférieur à 4 semaines, sevrage progressif compris

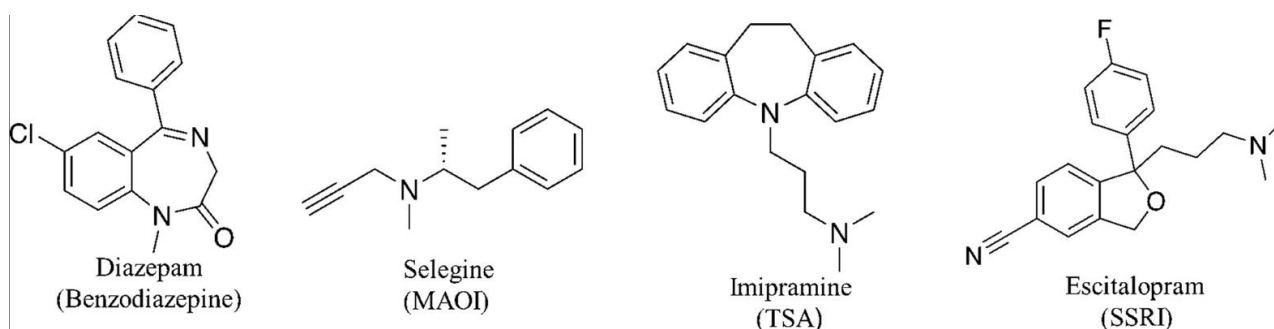


Figure 13 : Structure chimique des médicaments courants disponibles dans le commerce ayant des propriétés antidépresseurs, anxiolytiques et sédatifs(89)

## 2.1. Les antidépresseurs

Les pharmacothérapies de première intention recommandées pour les troubles anxieux sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) en fonction du niveau de preuve et de l'innocuité(8). Le Tableau VII répertorie les médicaments antidépresseurs commercialisés en France avec une indication dans la prise en charge des troubles anxieux (notamment ISRS et IRSNA).

Tableau VII : Médicaments antidépresseurs commercialisés en France avec une indication dans la prise en charge des troubles anxieux(90)

	TOC	Trouble panique (AP/TP)		Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT
		Prévention AP	TP (avec ou SS AG)			
<i>ISRS</i>						
Paroxétine	X		X	X	X	X
Citalopram		X				
Escitalopram	X		X	X	X	
Fluoxétine	X					
Fluoxamine	X					
Sertraline	X		X	X		X
<i>IRSNa</i>						
Venlafaxine			X	X	X	
Duloxétine					X	
<i>Imipraminiques</i>						
Clomipramine	X	X				

TOC : trouble obsessionnel compulsif ; AP : attaque de panique ; TP : trouble panique ; TAG : trouble anxieux généralisé ; SSPT : syndrome de stress post-traumatique.



Le Tableau *VIII* indique les antidépresseurs indiqués dans le traitement de fond des TA.

Tableau VIII : Antidépresseurs indiqués dans le traitement de fond des troubles anxieux(88)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Classe pharmacothérapeutique	Indications dans les troubles anxieux
Clomipramine	Anafranil®	Imipraminique	Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie
Citalopram	Seropram®	ISRS	Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie
Duloxétine	Cymbalta®	IRSNA	Traitement du trouble anxieux généralisé (TAG)
Escitalopram	Seroplex®	ISRS	Traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie Traitement de la phobie sociale Traitement du TAG
Paroxétine	Deroxat®	ISRS	Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie Traitement de la phobie sociale Traitement du TAG Traitement de l'état de stress post-traumatique (ESPT)
Sertraline	Zoloft®	ISRS	Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie Traitement de la phobie sociale Traitement de l'ESPT
Venlafaxine	Effexor®	IRSNA	Traitement du TAG Traitement de la phobie sociale Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie

*IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.*

### 2.1.1. Traitements de première ligne : ISRS et IRSNA

Certains ISRS et certains IRSNA sont recommandés en première intention dans l'un ou l'autre des cinq types de troubles anxieux(1). Différentes molécules d'ISRS et d'IRSNA se sont avérées légèrement à modérément efficaces notamment dans le trouble d'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie et le trouble d'anxiété généralisée(2). Bien que le statut d'approbation puisse varier selon les pays, en général tous les ISRS, IRSNA, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et la clomipramine ( composé tricyclique sérotoninergique) sont supérieurs au placebo pour réduire les symptômes d'anxiété chez les adultes(2).

Les ISRS ( et dans une moindre mesure les IRSNA) sont cependant préférés en raison de leur rapport bénéfice/risque favorable à tous les âges, et particulièrement chez les enfants et les adolescents(2). La duloxétine (un inhibiteur à la fois de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) a été évaluée par la HAS avec un service médical rendu (SMR) modéré dans le trouble anxieux généralisé (mais est non remboursé dans cette indication)(1).



En terme d'efficacité, il n'y a pas de supériorité claire d'un ISRS ou d'un IRSNA(2). Par conséquent, la sélection des médicaments doit être basée sur les interactions et le profil des effets secondaires(2). Le rapport bénéfice-risque semble meilleur pour les nouveaux médicaments, tels que la venlafaxine (IRSNA), l'escitalopram ou la sertraline (ISRS). Ces médicaments doivent ainsi être administrés en première intention(2).

Le mécanisme d'action principal est l'inhibition de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSNA) sur la membrane présynaptique, illustré à la Figure 14(88). Il y a une augmentation de la disponibilité de ce(s) neurotransmetteur(s) dans la synapse.

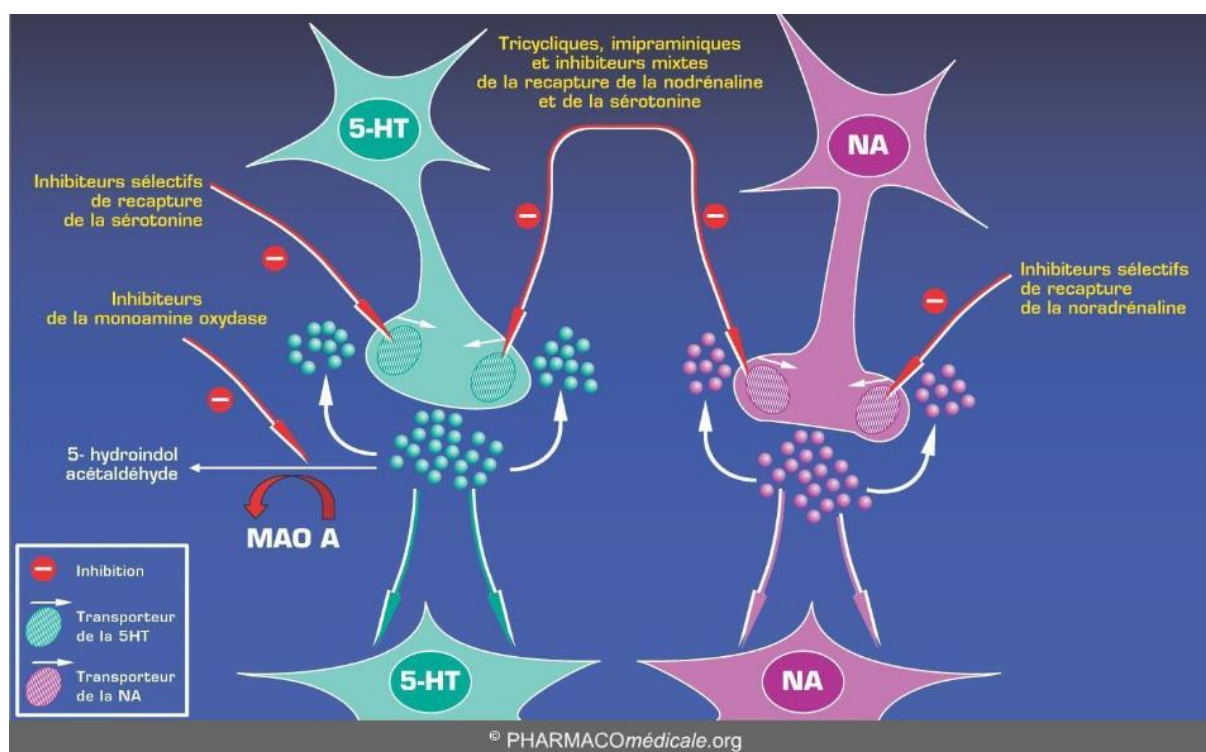


Figure 14 : Mécanisme d'action des différentes classes d'antidépresseurs (ISRS, IRSNA, tricycliques)(91)

Les ISRS comprennent : la paroxétine, la fluoxétine, la sertraline, la fluvoxamine, l'escitalopram et le citalopram(1). Parmi les IRSNA la venlafaxine est utilisée dans le traitement de certains troubles anxieux(1).

- La paroxétine a l'AMM ( autorisation de mise sur le marché) dans : les TOC, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble d'anxiété sociale/ la phobie sociale, le trouble d'anxiété généralisée et l'état de stress posttraumatique(1) ;
- La fluoxétine et la fluvoxamine ont l'AMM dans les TOC (chez l'adulte et aussi chez l'enfant de plus de 8 ans et l'adolescent pour la fluvoxamine) ;
- La sertraline a l'AMM dans les TOC, chez l'adulte et chez l'enfant de 6 à 17 ans(1) ;
- L'escitalopram possède l'AMM dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée, le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie et le trouble d'anxiété sociale (phobie sociale) ;
- Le citalopram a l'AMM en prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie(1) ;
- La venlafaxine (IRSNA) a l'AMM dans le trouble d'anxiété généralisée évoluant depuis au moins 6 mois et le trouble d'anxiété sociale ( phobie sociale)(1).

Les effets indésirables sont des insomnies, des nausées, une dysfonction sexuelle, une prise de poids, et un allongement de l'intervalle QT pour certaines molécules (escitalopram, citalopram)(1,88). Ces médicaments ne provoquent pas de dépendance physique, même après un traitement long(1) (2). En revanche, ils ne doivent pas être arrêtés brutalement car il peut exister un syndrome de sevrage avec vertiges, insomnies, syndrome pseudo-grippal. Ils peuvent entraîner en début de traitement une aggravation de l'anxiété, une agitation ou plus rarement, des idées suicidaires(1). C'est pourquoi, une surveillance initiale étroite est nécessaire dans tous les cas.

Les patients doivent être informés des effets secondaires possibles, de l'innocuité générale de ces effets secondaires et de la latence de l'effet thérapeutique de 2 à 4 semaines(2). Les personnes souffrant de troubles anxieux ont une grande sensibilité aux effets secondaires des médicaments. Par conséquent, le traitement doit commencer à la dose la plus faible et n'être augmenté qu'avec prudence en suivant la soi-disant règle de « commencer bas, aller lentement »(2). Comme pour tous les traitements médicamenteux, les troubles somatiques comorbides et la polymédication nécessitent en particulier une initiation prudente du traitement et une évaluation minutieuse des interactions médicamenteuses chez les patients âgés de 65 ans ou plus notamment(2). En cas de réponse, le traitement médicamenteux doit être poursuivi

pendant au moins 12 mois(2). A l'arrêt, ces composés doivent être progressivement réduits sur plusieurs semaines pour éviter les effets de sevrage(2).

Le syndrome sérotoninergique résulte d'un excès de sérotonine (5-HT) au niveau du système nerveux central et périphérique(92). Ce syndrome apparaît généralement suite à une prise d'agents pro sérotoninergiques inadaptés (le plus souvent d'origine iatrogénique). L'augmentation du taux de sérotonine intra synaptique central ou périphérique entraîne une hyperstimulation des récepteurs post-synaptiques(92). De forme légère à modérée en général, ce syndrome peut devenir dans certains cas potentiellement fatals. Cette hyperstimulation sérotoninergique génère classiquement une triade de symptômes : hyperactivité neuromusculaire (frissons, tremblements, etc), hyperactivité du système nerveux sympathique (mydriase, diarrhée, transpiration, tachycardie, etc), altération cognitivo-comportementale (agitation, confusion, délires...)(92).

Les antidépresseurs sont la classe médicamenteuse la plus impliquée puisqu'ils agissent pour la plupart directement sur cette transmission sérotoninergique(92). Cependant, d'autres médicaments agissent sur cette voie :

- Certains antalgiques opiacés (tramadol) sont dotés de propriétés inhibitrices de la recapture de la 5-HT ;
- L'association d'un antidépresseur sérotoninergique et d'un triptan peut aussi comporter un risque ;
- Les antibiotiques aux propriétés IMAO peuvent provoquer de manière très rare ce syndrome ;
- Les antiparkinsoniens IMAO-B ou les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT) associés à un traitement antidépresseur sérotoninergique peuvent provoquer ce syndrome ;
- Le lithium (thymorégulateur) peut aussi être lié à ce syndrome, celui-ci faciliterait la libération neuronale de 5-HT et augmenterait la sensibilité des récepteurs.

#### 2.1.2. Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne comprennent : les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ; les antidépresseurs tricycliques (TCA) et tétracycliques. Les antidépresseurs tricycliques (TCA) inhibent les transporteurs membranaires de recapture présynaptique de la noradrénaline (transporteur NET) et/ou de la sérotonine (transporteur SERT). Ils possèdent des effets anticholinergiques, antihistaminiques, antagoniste  $\alpha$ -adrénergique et sérotoninergique 5HT<sub>2</sub>.

Les antidépresseurs tricycliques sont efficaces dans certains troubles anxieux(1). Ils sont cependant associés à plus d'effets indésirables que les ISRS ou les IRSNA(1). Ils devraient n'être utilisés qu'après une non-réponse ou une mauvaise tolérance aux traitements de première intention(1).

La clomipramine a une AMM dans :

- Les TOC ;
- La prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie(1).

Les effets centraux génèrent des effets indésirables neuropsychiques (somnolence, sédation, inhibition psychomotrice...). Les effets atropiniques sont en lien avec les propriétés anticholinergiques et génèrent un risque de sécheresse buccale, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation avec glaucome, tachycardie, rétention urinaire. Enfin, des effets cardiovasculaires peuvent entraîner hypotension orthostatique, troubles de la conduction et du rythme cardiaque, qui sont des risques majeurs de cette classe.

## 2.2. Les anxiolytiques

### 2.2.1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD), présentées dans le Tableau IX, sont indiquées lorsque le contrôle rapide de l'anxiété est crucial, car elles ont un effet anxiolytique significatif et rapide(1). La durée de traitement maximale préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus(1). Les

benzodiazépines sont anxiolytiques et donc efficaces dans la plupart des troubles anxieux. Cependant, ces médicaments n'agissent que de manière aiguë, entraînant des rechutes après l'arrêt et sont associés à une dépendance, elles nécessitent donc une surveillance stricte(2). Les benzodiazépines présentent ainsi cinq propriétés pharmacologiques(93). Elles sont anxiolytiques, hypnotiques, antiépileptiques, anesthésiques, myorelaxantes(93).

Tableau IX : Les benzodiazépines disponibles(94)

Benzodiazépines	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Forme pharmaceutique	Demi-vie moyenne (heures)
Anxiolytiques	<b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b>			
	Clotiazépam	Vératran®	Cp 5 mg et cp séc 10 mg	4
	Oxazépam	Séresta®	Cp 10 mg, cp séc 50 mg	8
	Alprazolam	Xanax® + G	Cp séc 0,25 et 0,50 mg	15
	Lorazépam	Témesta® + G	Cp séc 1 et 2,5 mg	15
	Bromazépam	Lexomil® + G	Cp quadriséc 6 mg	20
	<b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b>			
	Clobazam	Urbanyl® Likozam®	Gél 5 mg, cp séc 10 mg, cp 20 mg Susp buv 1 mg/mL	40
	Diazépam	Valium® Roche	Cp séc 2, 5 et 10 mg	40
	Nordazépam	Nordaz®	Cp séc 7,5 mg et cp quadriséc 15 mg	65
	Prazépam	Lysanxia® + G	Cp 10 mg, cp séc 40 mg, sol buv 15 mg/mL	65
	Loflazépate d'éthyle	Victan®	Cp pell séc 2 mg	77
	Clorazépate dipotassique	Tranxène®	Gél 5, 10 et 20 mg Lyophilisat et sol pour usage parentéral par voie intramusculaire et intraveineuse 20 mg/2 mL	80
Hypnotiques et sédatifs	<b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b>			
	Loprazolam	Havlane®	Cp 1 mg	8
	Lormétazépam	Noctamide® + G	Cp séc 1 et 2 mg	10
	Estazolam	Nuctalon®	Cp 2 mg	17
	<b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b>			
	Nitrazépam	Mogadon®	Cp séc 5 mg	25
Anticonvulsivantes	<b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b>			
	Midazolam	Buccolam®	Sol bucc 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg	2,5
	<b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b>			
	Clonazépam	Rivotril®	Cp quadriséc 2 mg, sol buv 2,5 mg/mL Sol inject à diluer 1 mg/mL	34
Anesthésiques	<b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b>			
	Midazolam	Midazolam® (G)	Sol inject ou rect 1 et 5 mg/mL	2,5

Les benzodiazépines agissent comme des modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA-A, canal ionique pentamérique ligand-dépendant composé de diverses combinaisons de sous-unités(95).

Le récepteur GABA-A comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlores dont l'ouverture est contrôlée par le GABA et modulée par différentes substances, dont les benzodiazépines. En se fixant sur leur site, les benzodiazépines facilitent l'action du GABA, responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlores (hyperpolarisation), illustrée Figure 15.

Ce complexe récepteur GABA-A /canal chlore est par ailleurs formé de cinq sous-unités (deux chaînes alpha, deux chaînes beta et une chaîne gamma) mais il existe plusieurs sous-types possibles pour chaque chaîne et donc de multiples combinaisons potentielles. La sous-unité A serait porteuse du site de liaison des benzodiazépines(96).

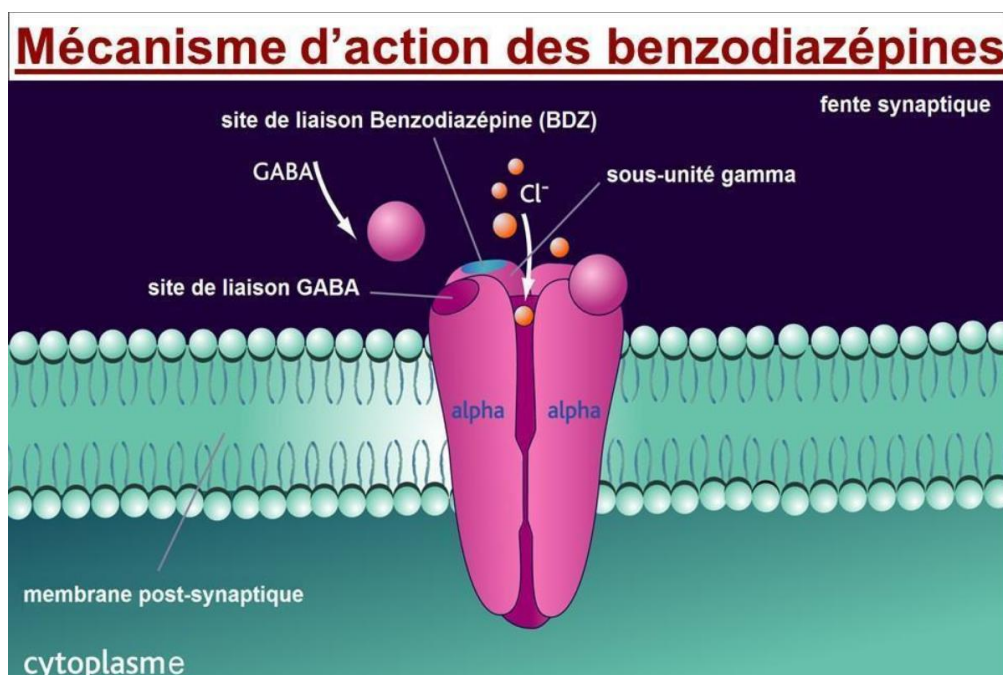


Figure 15 : Mécanisme d'action des benzodiazépines(96)

Les benzodiazépines sont indiquées dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante(93). Elles restent des médicaments symptomatiques de l'anxiété, permettent de soulager la souffrance et favorisent l'adaptation du patient à une

situation difficile(94). Enfin, les benzodiazépines sont souvent utilisées en début de traitement pour pallier l'action retardée des antidépresseurs(94). Les benzodiazépines ont une AMM dans :

- Le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ;
- La prévention et le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique(1).

Les benzodiazépines doivent être administrées avec beaucoup de prudence et jamais en monothérapie(2). Leur utilisation doit être limitée aux premières semaines de substances spécifiques jusqu'à ce que ces traitements commencent à être efficaces(2).

De plus, les benzodiazépines doivent être administrées selon un schéma posologique fixe, mais pas au besoin, pour éviter le développement d'une dépendance(2).

Le traitement doit être prescrit à la dose minimale efficace, celui-ci peut ensuite être augmenté progressivement si besoin, en respectant la dose maximale(94). Elles ont un risque de rebond de l'anxiété à l'arrêt, risque qui est diminué par le sevrage progressif(1). L'arrêt du traitement doit également tenir compte d'une décroissance progressive des doses, et le patient doit être informé qu'un phénomène de rebond est susceptible d'apparaître(94).

Les benzodiazépines sont répertoriées selon leur demi-vie d'élimination et selon leur métabolisation (métabolites actifs) (Tableau X et Figure 16)(93). Les molécules sont classées en deux grands groupes en fonction de leur demi-vie :

- Les molécules à demie vie d'élimination courte (oxazépam, alprazolam) ;
- Les molécules à demi-vie d'élimination longue (diazépam, prazépam)(88).

Tableau X : Benzodiazépines classées par ordre croissant de demie vie d'élimination(93)

Nom	Demi-vie (chez l'adulte)	Métabolite actif
Zolpidem (Stilnox <sup>®</sup> )	2 heures 30	Non
Clotiazépam (Veratran <sup>®</sup> )	4 heures	Non
Zopiclone (Imovane <sup>®</sup> )	5 heures	Non
Témazépam (Normison <sup>®</sup> )	5 à 8 heures	Non
Loprazépam (Havlane <sup>®</sup> )	8 heures	Non
Oxazépam (Seresta <sup>®</sup> )	8 heures	Non
Lormétazépam (Noctamide <sup>®</sup> )	10 heures	Non
Alprazolam (Xanax <sup>®</sup> )	10 à 20 heures	Non
Lorazépam (Temesta <sup>®</sup> )	10 à 20 heures	Non
Bromazépam (Lexomil <sup>®</sup> )	20 heures	Non
Clobazam (Urbanyl <sup>®</sup> )	20 heures	Oui
Diazépam (Valium <sup>®</sup> )	32 à 47 heures	Oui
Clorazépate dipotassique (Tranxene <sup>®</sup> )	30 à 150 heures	Oui
Nordazépam (Nordaz <sup>®</sup> )	30 à 150 heures	Oui
Prazépam (Lysanxia <sup>®</sup> )	30 à 150 heures	Oui

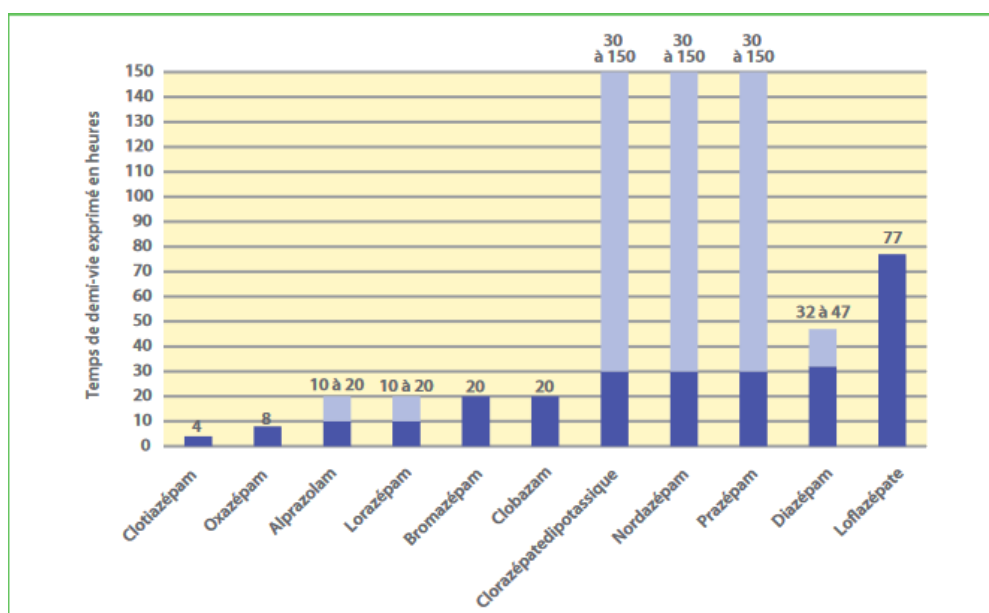


Figure 16 : Demie vie des benzodiazépines administrées par voie orale(88)

Les molécules à longue demie vie sont inappropriées chez les sujets âgés à cause du risque iatrogénique(88). De même, pour les personnes souffrant d'insuffisance hépatique, il est recommandé d'utiliser une benzodiazépine faiblement métabolisée, avec une demie vie d'élimination courte ( oxazépam, alprazolam), et sans métabolites actifs (oxazépam)(93).

D'une manière générale les benzodiazépines sont des molécules bien tolérées lorsqu'elles sont utilisées en suivant les recommandations(94). En début de traitement, l'utilisation de molécules



à effet rapide et à posologie élevée est susceptible d'entraîner un comportement de désinhibition(94). Celui-ci peut conduire le patient à des actes inattendus. L'utilisation chronique des benzodiazépines peut par la suite induire léthargie, somnolence, étourdissements, vertiges, et sédation(97).

Outre la dépendance physique et psychique, les autres effets indésirables sont : une amnésie antérograde, une baisse de la vigilance, une confusion, des chutes chez le sujet âgé(1).

### Dépendance aux benzodiazépines

La prise prolongée de benzodiazépines expose les patients à un risque de dépendance même lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques(96). Ce risque a été évalué à 10% si la durée du traitement est inférieure à 1 an et à 25-50% si celle-ci dépasse 1 an.

La dépendance aux benzodiazépines se manifeste par : une dépendance psychique (développement d'une anxiété anticipatoire à la perspective de l'interruption du traitement) ; une dépendance physique (qui se traduit par un syndrome de sevrage, Tableau XI, à l'arrêt du traitement). Celui-ci se distingue d'une simple réapparition de l'anxiété du fait de l'apparition de nouveaux symptômes.

Tableau XI : Principaux symptômes du syndrome de sevrage lié à l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines(96)

Manifestations	Symptômes
<b>Manifestations psychiatriques</b>	Troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, tension, agitation, difficultés de concentration, trouble de la perception, attaque de panique, réactions psychotiques, dysphorie
<b>Manifestations neuromusculaires</b>	Tremblements, mouvements involontaires, douleurs musculaires, fasciculations, convulsions
<b>Manifestations neurovégétatives</b>	Rougeur cutanée, transpiration, nausées, céphalées, vertiges, palpitations, constipation
<b>Manifestations neurosensorielles</b>	Photophobie, paresthésies, dysgueusie (goût métallique, hallucinations visuelles, vision voilée)

Des facteurs de risque favorisant le développement d'une dépendance aux benzodiazépines sont identifiés : une durée de traitement supérieur à 3 mois ; une prise de forte dose de

benzodiazépine ; le profil de personnalité du sujet (névrotique, sujet présentant d'autres conduites addictives alcooliques, médicamenteuses ou à des produits illicites)(96). Il est donc conseillé de ne pas prescrire un anxiolytique plus de 3 mois et de pratiquer une diminution progressive de la posologie sur plusieurs jours afin d'éviter ce type d'incident.

### Surdosage

Certains symptômes peuvent évoquer un surdosage en benzodiazépines : la somnolence, les difficultés d'élocution, l'ataxie, une dyspnée et dépression respiratoire, une hyporéflexie et une confusion mentale(94). Le risque accru de dépression respiratoire, fatal en cas de surdosage, demande une vigilance particulière aux pharmaciens lors de la délivrance de ces traitements. Lors d'une intoxication aux benzodiazépines, les patients sont traités par un antagoniste compétitif, comme le flumazénil, administré par voie intraveineuse(94).

### Interactions médicamenteuses

Tout d'abord, l'alcool et le pamplemousse doivent être évités lors d'un traitement par benzodiazépines car ceux-ci majorent l'effet sédatif(94). Les benzodiazépines étant des dépresseurs centraux, l'association de ces molécules avec les autres dépresseurs du SNC sont à prendre en compte(94). Le pharmacien est vigilant avec la délivrance d'autres dépresseurs centraux : dérivés morphiniques ( analgésiques, antitussifs, traitements de substitution), neuroleptiques sédatifs, barbituriques, autres classes d'anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs ( miansérine, mirtazapine, amitriptyline, doxépine...),antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide(94).

Il existe des contre-indications (CI) formelles aux benzodiazépines :

- L'hypersensibilité connue ;
- L'insuffisance respiratoire décompensée ;
- La myasthénie (effet myorelaxant des BZD) ;
- L'insuffisance hépatique sévère ;
- L'apnée du sommeil(94).

De plus, le médecin est prudent en cas d'insuffisance rénale, hépatique, d'association avec l'alcool et chez les jeunes patients de moins de 15 ans.

### 2.2.2. Autres molécules à effet anxiolytiques

D'autres molécules à effet anxiolytique sont utilisables, présentées dans le Tableau XII(1). Dans tous les cas, il est nécessaire de suivre les recommandations du résumé des caractéristiques du produit et de respecter les modalités de surveillance(1).

Tableau XII : Autres médicaments indiqués dans le traitement de fond des troubles anxieux(88)

Dénomination commune internationale	Spécialité	Classe pharmacothérapeutique	Indications dans les troubles anxieux
<b>Buspirone</b>	Buspirone Mylan®	Autre anxiolytique, dénué d'effets sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant	Anxiété réactionnelle, notamment troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et état de stress post-traumatique Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (notamment hystérie, hypochondrie, phobie) Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse Anxiété généralisée
<b>Étifoquine</b>	Stresam®	Anxiolytique issu des benzoxazines	Manifestations psychosomatiques de l'anxiété
<b>Prégabaline</b>	Lyrica®	Antiépileptique analogue de l'acide $\gamma$ -aminobutyrique	Traitement du trouble anxieux généralisé chez l'adulte
<b>Propranolol</b>	Avlocardyl®	Bêtabloquant	Manifestations fonctionnelles cardiaques (tachycardie et palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires)

#### - Hydroxyzine

L'hydroxyzine est un antihistaminique H1 de première génération(88). Elle est antagoniste des récepteurs histaminergiques H1, et présente des propriétés sédatives, anxiolytiques et antiprurigineuses. Elle n'entraîne pas de dépendance physique ou psychique.

L'hydroxyzine est indiquée pour traiter les manifestations mineures de l'anxiété(88). Elle peut notamment être utilisée chez l'enfant de plus de trois ans, en traitement de deuxième intention des manifestations anxieuses au coucher(88).

Elle est surtout utilisée comme traitement de la crise si les effets sédatifs sont recherchés dans le traitement du trouble anxieux(88). L'hydroxyzine a une AMM pour(1) :

- Les manifestations mineures de l'anxiété ;
- La prémédication à l'anesthésie générale(1).

Les principaux effets secondaires sont : des effets dépresseurs centraux (qui peuvent être recherchés dans le traitement de l'anxiété), des effets anticholinergiques (rétention urinaire, constipation, tachycardie, sécheresse buccale...), des effets cardiaques.

L'hydroxyzine possède des effets anticholinergiques qui contre-indiquent son utilisation chez les patients souffrant de glaucome par fermeture de l'angle et/ou de troubles uréthro-prostatiques(88). Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, ce qui explique son action sédative. Enfin, sa prescription doit être prudente en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT, à l'origine d'interactions médicamenteuses(88).

La Figure 17 illustre les effets potentiels de la co-administration d'escitalopram et d'hydroxyzine sur un électrocardiogramme.

**L'association de l'escitalopram et de l'hydroxyzine** est contre-indiquée car ces deux médicaments allongent l'intervalle QT(98). Lorsqu'il est allongé, l'intervalle QT peut entraîner des torsades de pointe, elles-mêmes susceptibles de dégénérer en fibrillation ventriculaire. La fibrillation ventriculaire est une arythmie cardiaque particulièrement grave et doit être prise en charge en urgence(98). La co-administration de deux médicaments allongeant de façon importante l'intervalle QT (comme l'escitalopram et l'hydroxyzine) est ainsi contre-indiquée.

Le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans l'identification des interactions médicamenteuses de ce type. Il peut proposer une alternative au prescripteur telle que la substitution de l'hydroxyzine par une benzodiazépine à demi-vie courte. Enfin, d'autres facteurs peuvent potentialiser l'allongement de l'intervalle QT dont il faudra tenir compte : l'hypokaliémie, la bradycardie et la prise de médicaments bradycardisants.

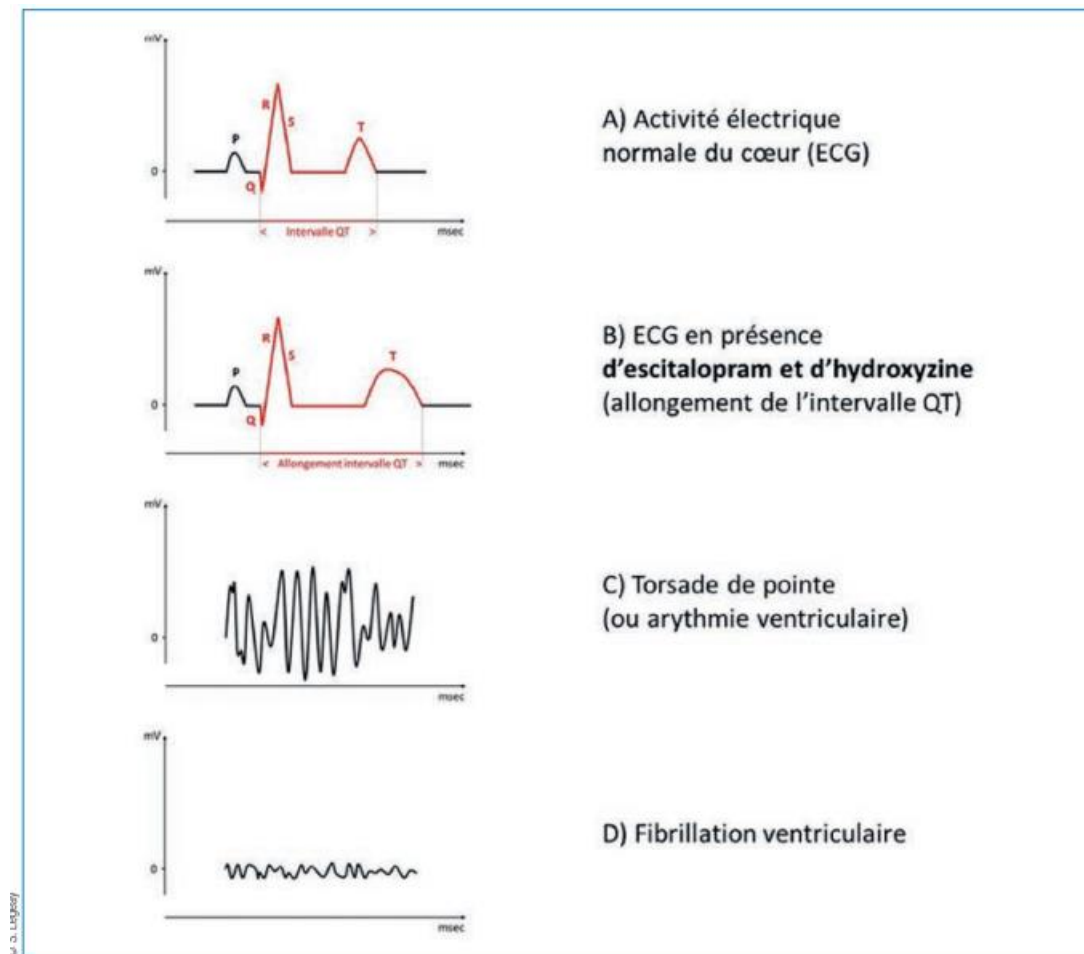


Figure 17 : Effets potentiels de la co-administration d'escitalopram et d'hydroxyzine sur un électrocardiogramme(98)

#### - Buspirone

La buspirone représente le premier anxiolytique sérotoninergique commercialisé. Elle agit principalement en tant qu'agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques. Elle n'interfère pas avec les récepteurs aux benzodiazépines et GABAergiques(88). Elle est dépourvue d'effet sédatif, amnésiant, myorelaxant et de risque de pharmacodépendance. Son effet anxiolytique est beaucoup plus lent à apparaître que les autres anxiolytiques (10 à 15 jours)(88). Elle induit une anxiolyse progressive et possède une efficacité comparable aux benzodiazépines dans l'anxiété généralisée. Ses principaux effets indésirables sont des sensations vertigineuses, surtout en début de traitement.

Buspirone (et opipramol ) sont prescrits pour le trouble anxieux généralisé(2). Cependant, les preuves sont insuffisantes, et ces substances doivent donc être limitées à une utilisation de deuxième intention(2). La buspirone a une AMM dans(1) :

- L'anxiété réactionnelle, notamment troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique ;
- Le traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (hystérie, hypochondrie, phobie) ;
- L'anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse ;
- L'anxiété généralisée(1).

- Prégabaline

La prégabaline ( appartenant à la classe des antiépileptique) bloque les canaux calciques voltage-dépendants(2). C'est un analogue du GABA : elle majore la transmission GABAergique, en renforçant son action inhibitrice(88). La prégabaline a une AMM dans le TAG, mais la HAS a évalué un SMR faible, c'est pourquoi celle-ci est non remboursée, ni agréée aux collectivités dans cette indication (Tableau XIII)(1,95). La prégabaline constitue malgré tout un traitement de fond de première ligne, essentiellement dans cette indication chez l'adulte(88).

Tableau XIII : Actes et prestations non remboursées dans les troubles anxieux graves selon la HAS (1)

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
Duloxétine (Cymbalta®)	A un SMR modéré dans le trouble anxieux généralisé. N'est pas remboursé par la sécurité sociale ni agréé aux collectivités dans cette indication <sup>5</sup>
Pregabaline (Lyrica®)	AMM dans le trouble anxieux généralisé SMR faible Non remboursé ni agréé aux collectivités dans cette indication <sup>6</sup>

La prégabaline a un profil d'effets secondaires relativement bénins, bien qu'avec un certain potentiel de dépendance(95). Les effets indésirables les plus courants avec cette molécule sont l'étourdissement, les vertiges, la somnolence, l'augmentation de l'appétit, la prise de poids(88).

#### - Quétiapine et étifoxine

Une formulation à libération prolongée de quétiapine est similaire à un ISRS en ce qui concerne la réponse(2). La quétiapine est cependant prescrite hors AMM pour le trouble anxieux généralisé. Les effets secondaires comme la prise de poids et la sédation limitent son utilisation(2).

L'étifoxine est un anxiolytique issu des benzoxazines(88). Elle est indiquée dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété(88). L'étifoxine doit être prise durant quelques jours au minimum et présente un bon profil de tolérance. Cette molécule n'entraînerait pas d'effet rebond à son arrêt, mais serait à l'origine de rares atteintes hépatiques et cutanées.

### 2.3. Un bêta-bloquant : le propranolol

Le propranolol a une AMM pour traiter les manifestations fonctionnelles cardiaques (tachycardie et palpitations ) au cours de situations émotionnelles transitoires(1). Le propranolol est ainsi prescrit pour calmer les palpitations dues à l'anxiété(88).

Le propranolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif. Il agit par antagonisme compétitif, spécifique et réversible des récepteurs bêta-adrénergiques. Le propranolol jouerait sur la réactivation de la mémoire de la peur afin de perturber la reconsolidation (traumatique) de la mémoire(99). Cette idée est basée sur la découverte que la mémoire entre de manière transitoire dans un état labile après la récupération, permettant aux souvenirs indésirables d'être révisés au fur et à mesure qu'ils sont reconsolidés(100). L'utilité du propranolol à cet égard est encore sujette à débat(101).

Il est prescrit avec précaution en raison du risque de bradycardie et de syndrome de Raynaud. Il est contre indiqué chez les sujets asthmatiques et les patients atteints de bronchopneumopathie obstructive(88).

#### 2.4. Traitements hors AMM utilisés dans les troubles anxieux

Les traitements hors AMM utilisés dans les troubles anxieux et le SSPT comprennent : des anticonvulsivants ( gabapentine, topiramate ) ; des antipsychotiques (quétiapine, rispéridone)(95). Les antipsychotiques de deuxième génération peuvent avoir des effets indésirables tels que la prise de poids, [le syndrome métabolique et des](#) effets cardiovasculaires(95). Néanmoins, de faibles doses de quétiapine sont souvent utilisées hors AMM en pratique clinique comme anxiolytique léger (en complément d'autres traitements).

#### 2.5. Traitement des comorbidités

Les comorbidités doivent être traitées systématiquement(1) :

- L'association de plusieurs TA ;
- La dépression : les antidépresseurs ayant des propriétés anxiolytiques sont les traitements de choix en première intention : ISRS et venlafaxine ;
- La consommation d'alcool ou de drogue : le sevrage sera proposé en première intention ; les benzodiazépines prescrites pour l'anxiété peuvent être utilisées abusivement par les patients dépendants (alcool ou médicaments), et doivent être délivrées avec la plus grande prudence(1).

En cas de comorbidité somatique associée, une surveillance est indispensable, en particulier sur les plans cardiaques, endocriniens et neurologiques(1).



## 2.6. Etendre les possibilités de traitement

### 2.6.1. Limites des traitements actuels

Malheureusement, les médicaments actuels ne soulagent souvent que partiellement les symptômes d'anxiété(95). Ils n'apportent qu'un bénéfice marginal à une fraction importante de personnes souffrant de troubles anxieux et de SSPT, avec des taux variables chez les hommes et les femmes(95). Les limites d'efficacité des traitements actuels s'accroissent avec le temps, et il existe des taux importants de rechute à long terme, en particulier chez les personnes souffrant de troubles comorbides tels que le trouble dépressif majeur(95,102). Ces limites ont des conséquences claires et quantifiables sur la morbidité et la mortalité, ainsi que sur les coûts économiques et de santé qui en découlent. Enfin, la plupart des traitements de l'anxiété et du SSPT qui ont émergé au cours des dernières décennies ont été initialement approuvés pour d'autres indications, telles que le trouble dépressif majeur (ISRS, IRSNA), l'épilepsie (topiramate), et la douleur neuropathique (prégabaline)(95).

L'efficacité des traitements actuellement disponibles varie pour les personnes à différents stades de gravité de l'anxiété, et un défi majeur consiste à trouver des moyens significatifs de séquencer et de combiner les traitements(2). Des recherches supplémentaires sur les thérapies intensifiées pour traiter l'anxiété résistante au traitement sont particulièrement nécessaires. Compte tenu de la prévalence mondiale et du fardeau des troubles anxieux, il est surprenant que le pipeline actuel de médicaments soit plutôt vide.

### 2.6.2. Nouvelles cibles thérapeutiques

Après une période de stagnation, il existe un regain d'enthousiasme des acteurs publics, académiques et commerciaux pour la conception et le développement de traitements médicamenteux des troubles liés à l'anxiété(95). Une évaluation clinique récente de nouveaux médicaments contre l'anxiété et le SSPT est en cours. Ces nouveaux médicaments sont regroupés selon les principales cibles neurochimiques et leur potentiel à produire des effets thérapeutiques aigus et/ou durables(95).

Ces nouveaux traitements ciblent :

- La monoamine (dont les psychédéliques) ;
- Le GABA ;
- Le glutamate ;
- Les cannabinoïdes ;
- Les cholinergiques ;
- Les systèmes neuro-peptidiques(95).

La Figure 18 donne des exemples de médicaments en développement clinique conçus pour produire des effets thérapeutiques aigus et/ou durables dans les TA et le SSPT.

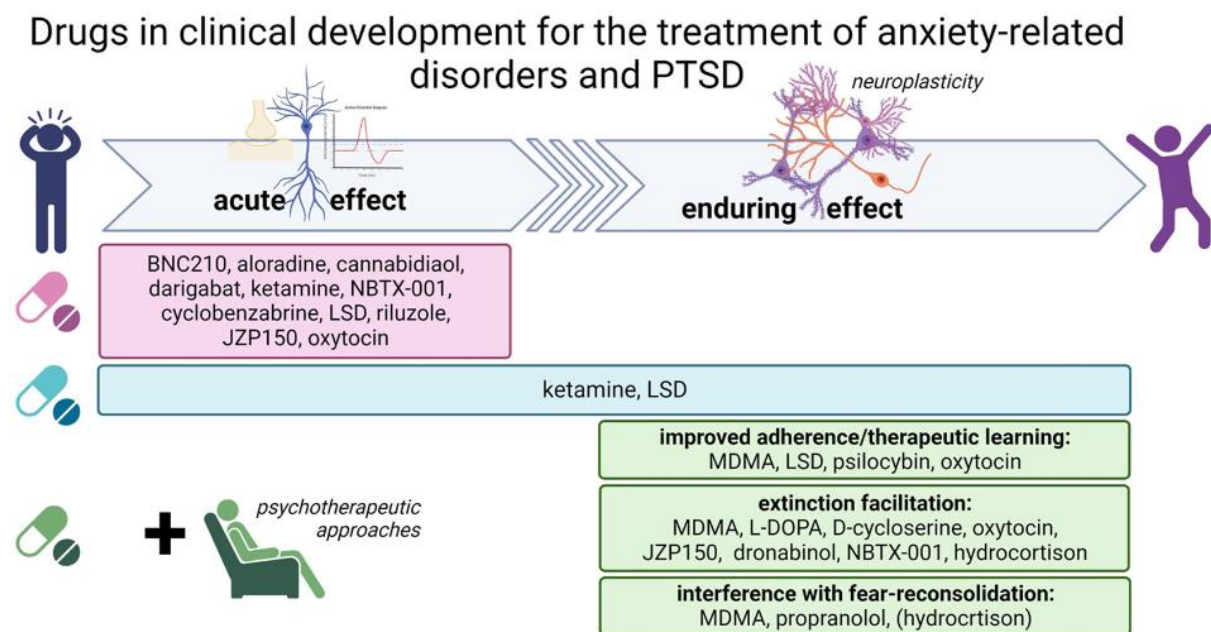


Figure 18 : Exemples de médicaments en développement clinique conçus pour produire des effets thérapeutiques aigus et/ou durables dans les troubles anxieux et/ou le SSPT(95)

Il est important et primordial de concevoir et d'évaluer cliniquement de nouveaux médicaments sur la base d'une solide compréhension de la neurobiologie sous-jacente découlant des progrès rapides réalisés en neurosciences(95).

Cela comprend l'exploitation de la neuroplasticité pour provoquer des changements bénéfiques durables dans le cerveau plutôt que, comme le font de nombreux médicaments actuels, produire une atténuation transitoire des symptômes (comme en témoigne la combinaison de médicaments psychotropes avec les approches psychothérapeutiques).

Enfin, il existe d'autres tendances émergentes dans cette nouvelle phase prometteuse du développement de médicaments(95). Un aperçu de 2019 n'a répertorié qu'un seul composé dans le pipeline de médicaments actuels, bien que des études précliniques aient suggéré un large éventail de cibles moléculaires au-delà des récepteurs ou des transporteurs de la sérotonine et du GABA avec par exemple(2,103) : les récepteurs de l'hormone de libération de la corticotropine; le translocateur protéine ; le système endocannabinoïde(2,103).

### 3. Psychothérapies

Les psychothérapies fondées sur des données probantes (comme les pharmacothérapies) sont considérées comme des traitements de première ligne pour les troubles anxieux(2). Celles-ci vont d'interventions de faible intensité intégrant des approches d'auto-assistance ( par exemple, la bibliothérapie) à des thérapies de haute intensité avec un thérapeute spécialisé en fonction de la gravité du trouble(2). L'absence de réponse à un type de psychothérapie ne signifie pas qu'aucune psychothérapie ne sera efficace(8).

#### 3.1. Psychothérapies structurées

##### 3.1.1. Soutien psychologique

Dans le cadre du traitement psychothérapique, il convient de distinguer ce qui est de l'ordre de l'information et du soutien psychologique et ce qui est de l'ordre des psychothérapies structurées(1). Une psychothérapie d'accompagnement, un soutien psychologique, une écoute attentive et des conseils à court terme sont systématiques(1). Les psychothérapies ont des objectifs différents : ces objectifs doivent être communiqués au patient, et selon les circonstances à l'entourage avec l'accord de ce dernier(1).

### 3.1.2. Psychothérapies structurées

Les psychothérapies structurées doivent être menées par des professionnels spécialement formés et entraînés(1). Elles sont parfois difficilement réalisables en raison du manque de thérapeutes formés : commune éloignée d'un grand centre, disparité géographique, non-remboursement des actes des psychologues, ou de la réticence des patients(1).

Les psychothérapies structurées comprennent(1) :

- Les thérapies comportementales et cognitives (TCC) qui sont orientées vers la gestion des problèmes actuels et le futur(1) ;
- Les psychothérapies d'inspiration analytique, telle que la psychanalyse, qui sont centrées sur l'individu et ses conflits psychiques(1) ;
- La thérapie « self help » (ou gestion de l'anxiété par soi-même) qui met l'accent sur l'information du patient et les moyens de changer par lui-même(1).

La plupart des programmes pour cette thérapie « self help » incluent un ouvrage pratique conçu comme des guides d'autothérapie (bibliothérapie)(1). Les objectifs sont dirigés vers les symptômes : anxieux, somatiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux(1). Ils proposent des exercices concrets à faire soi-même (relaxation, contrôle respiratoire, gestion émotionnelle, d'exposition et d'affirmation de soi, etc)(1). Le contact avec le thérapeute reste indispensable. La formation initiale du patient et l'évaluation en cours de thérapie sont essentielles(1).

### 3.2. Thérapie cognitivo-comportementale

La psychothérapie de première ligne recommandée pour les troubles anxieux est la TCC(8). Cette thérapie est dérivée des principes de la psychologie comportementale et cognitive(2). Les protocoles sont spécifiques au trouble et informés par la physiopathologie de la peur et de l'anxiété (par exemple réduire la peur apprise en abordant des situations liées à l'anxiété : appelée exposition)(8).

La TCC permet aux patients de confronter les objets ou les situations qui provoquent leur anxiété dans l'environnement contrôlé du cabinet du thérapeute(104). Grâce à des expositions répétées, le niveau d'anxiété des patients diminue progressivement et les objets ou les situations qu'ils craignaient autrefois ne les troublent plus(8,104). La TCC inclue la psychoéducation, la restructuration cognitive et l'exposition.

### 3.2.1. Psychoéducation

La psychoéducation comprend une discussion sur l'interrelation entre les pensées, les sentiments et les comportements liés à l'anxiété(8). Elle aide les patients à comprendre leurs symptômes et les schémas inadaptés qui les exacerbent(8).

### 3.2.2. Restructuration cognitive

La restructuration cognitive consiste à identifier les pensées liées à l'anxiété, et à enseigner des compétences pour recadrer les pensées, de manière adaptée à l'état et au patient ( peur de l'incertitude dans le trouble d'anxiété généralisée, peur d'une évaluation négative dans le trouble d'anxiété sociale)(8). La restructuration cognitive peut être utilisée pour les pensées verbales ou l'imagerie mentale anxiogène très courante dans les troubles anxieux(105).

### 3.2.3. Exposition

Un élément clé de la TCC pour la plupart des formes de trouble anxieux implique l'exposition aux stimuli redoutés, in vivo ou imaginaires(2). L'exposition est utilisée pour briser le cercle vicieux du comportement d'évitement et permettre un nouvel apprentissage dit « de la sécurité » afin que le résultat aversif attendu ne se produise pas ou soit agréable(2). Les interventions basées sur l'exposition aident systématiquement les patients à aborder les situations actuellement évitées et/ou les sensations associées à l'anxiété (par exemple, l'essoufflement)(8). Les stratégies d'exposition peuvent initialement augmenter l'anxiété, mais en fin de compte peuvent peut-être être plus efficaces que les stratégies cognitives seules(8).

### 3.3. Autres psychothérapies de première ou de deuxième ligne

#### 3.3.1. Relaxation appliquée

La relaxation appliquée consiste en des techniques de relaxation conçues pour réduire les symptômes liés à l'éveil autonome(8). La thérapie de relaxation est associée à des avantages similaires à ceux de la TCC pour le trouble anxieux généralisé(106).

#### 3.3.2. Psychothérapie psychodynamique

La psychothérapie psychodynamique centrée sur la panique est un protocole de psychothérapie spécifique axé sur les causes psychologiques sous-jacentes et les interprétations des épisodes de panique, des premières expériences de vie, des relations et de l'expression émotionnelle(107).

#### 3.3.3. Théorie d'acceptation et d'engagement

La thérapie d'acceptation et d'engagement consiste en plusieurs processus de base ciblant la flexibilité psychologique (c'est-à-dire la capacité de faire face, d'accepter et de s'adapter à des situations difficiles)(108). Les processus de base comprennent le fait d'être dans le moment présent, d'aligner les actions comportementales sur les valeurs du patient (par exemple : la famille, la carrière, la spiritualité) et d'accepter les pensées et les sentiments liés à l'anxiété. La thérapie d'acceptation et d'engagement a une efficacité similaire à la TCC pour les troubles anxieux(109).

#### 3.3.4. Stimulation bilatérale alternée

L'« Eye Movement Desensitization and Reprocessing » (EMDR) est un traitement psychologique qui signifie « désensibilisation et retraitement par des mouvements oculaires »(110). Lors de la thérapie, le patient se souvient d'un traumatisme tout en recevant des stimuli visuels, de façon bilatérale et alternée(110). Plusieurs grandes organisations de santé

mentale préconisent l'EMDR comme option de traitement du SSPT, bien que certaines études aient montré que les résultats de ce traitement ne sont pas très différents de ceux obtenus par une simple exposition à des rappels de traumatismes, sans stimulation bilatérale alternée simultanée(110).

### 3.4. Approches complémentaires et intégratives

Pour les patients sans réponse adéquate à la TCC ou ceux ayant un accès limité ou une volonté de participer à d'autres options de psychothérapie fondées sur des preuves, des traitements alternatifs peuvent être prescrits(8).

#### 3.4.1. La pleine conscience

Les recherches menées au cours des deux dernières décennies soutiennent largement l'affirmation selon laquelle la méditation de pleine conscience, largement pratiquée pour réduire le stress et promouvoir la santé, exerce des effets bénéfiques sur la santé physique et mentale et les performances cognitives(111) (112).

Les schémas de pensée habituels problématiques caractérisent les troubles anxieux(112). L'entraînement à la pleine conscience concentre spécifiquement l'esprit sur le moment présent(112). Par la pleine conscience, les individus s'exercent à voir les pensées et les sensations comme de simples phénomènes mentaux transitoires (et pas nécessairement des reflets exacts de la réalité)(113).

Ce processus de réévaluation améliore la régulation des émotions et les individus deviennent moins réactifs aux pensées et aux sensations(114). La pleine conscience est pratiquée avec une attitude de non-jugement et d'acceptation, qui avec le temps semble augmenter l'acceptation de soi et la compassion pour soi(115). Le mécanisme par lequel la méditation de pleine conscience exerce ses effets est un processus d'autorégulation améliorée et comprend (111) :

- Le contrôle de l'attention ;
- La régulation des émotions ;
- La conscience de soi(111).

Un certain nombre de changements dans la structure du cerveau ont été liés à la méditation de pleine conscience(111). La pratique de la pleine conscience améliore la régulation des émotions et réduit le stress(8,111).

### 3.4.2. Réduction du stress basée sur la pleine conscience

La réduction du stress basée sur la pleine conscience consiste par exemple en un cours de 8 semaines composé de méditations guidées, de respiration et d'autres techniques de relaxation consciente(8). La théorie et la pratique de plusieurs formes de méditation de pleine conscience comprend(112) :

- La conscience de la respiration (concernant l'attention sur la respiration et d'autres sensations physiques) ;
- Un scan corporel (diriger l'attention sur une partie du corps à la fois et observer comment cette partie du corps se sent) ;
- Le mouvement conscient (étirements et mouvements conçus pour prendre conscience du corps et augmenter la conscience intéroceptive)(112).

## 3.5. Interventions basées sur l'auto-assistance et les applications mobiles

### 3.5.1. Faciliter l'accès au patient

La santé mentale numérique (telle que la thérapie sur Internet), les applications de téléphonie mobile et les interventions d'auto-assistance sont de plus en plus disponibles et peuvent améliorer l'accès au traitement des troubles anxieux(8,116).

Pour les patients souffrant d'anxiété légère ou inférieure au seuil et qui ne répondent pas aux critères d'un trouble anxieux, ceux qui sont très motivés pour réduire leur anxiété, et ceux qui sont sur des listes d'attente de thérapie, les interventions d'auto-assistance peuvent être une première étape utile(8,117,118).



### 3.5.2. TCC, pleine conscience et relaxation

Des modules de thérapie cognitivo-comportementale sur Internet préenregistrés fournissent des informations sur les composants de base de la thérapie et incluent généralement des exercices pratiques de compétences de base(8). Plus de 10 000 applications de santé comportementale sont disponibles, et 76 % des 25 applications les plus téléchargées incluent des compétences de pleine conscience et de relaxation(119).

Cependant, les données d'efficacité ne sont pas requises avant la mise à la disposition des consommateurs, et la plupart des applications n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques randomisés(8). Un référentiel utile qui fournit des évaluations des expériences des patients avec des applications de santé mentale gratuites et payantes peut être trouvé sur PsyberGuide(8).

## 4. Approches complémentaires

Il existe un regain d'intérêt pour l'utilisation des médecines dites alternatives et des remèdes naturels pour soulager les symptômes liés à l'anxiété et aux traumatismes(95).

### 4.1. Hygiène de vie

Les milieux universitaires et cliniques s'intéressent de plus en plus à la façon dont les facteurs liés au mode de vie, traditionnellement liés à la santé physique, tels que de mauvaises habitudes alimentaires et de sommeil, de faibles niveaux d'activité physique et des taux plus élevés de tabagisme peuvent également être liés à la santé mentale et au bien-être psychologique (illustrée Figure 19)(120).

Ainsi, les principaux facteurs de risque modifiables pour les troubles liés à l'anxiété comprennent le tabagisme, la caféine, la consommation d'alcool et de drogues, ainsi que des facteurs professionnels (tel que l'épuisement professionnel)(121). Les facteurs de protection comprennent le réseau social et l'activité physique(121).

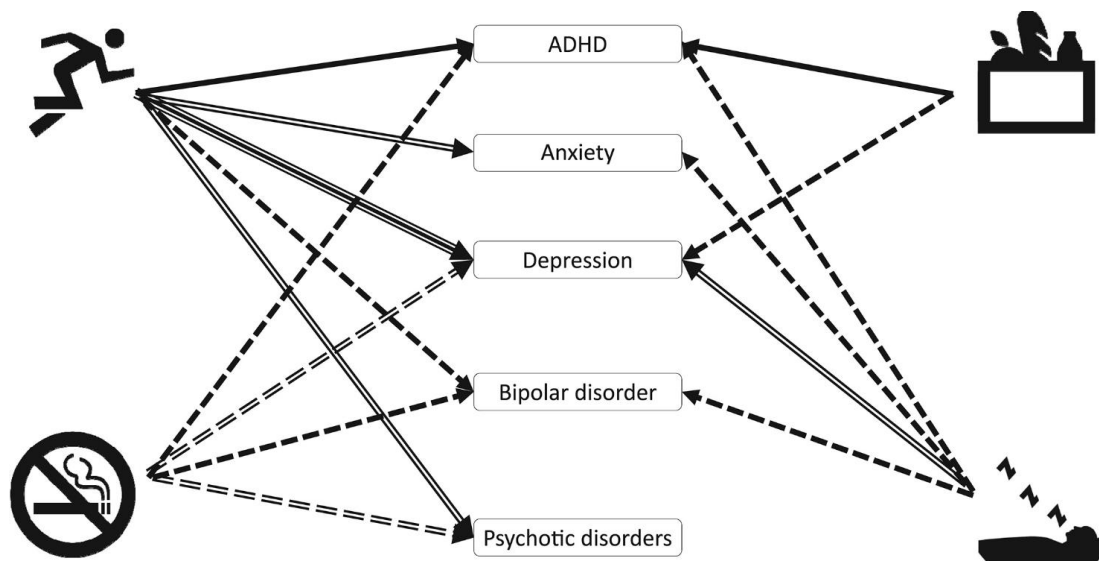


Figure 19 : Facteurs liés au mode de vie dans la prévention et le traitement des maladies mentales, dont l'anxiété(120)

#### 4.1.1. Nutrition

Ces dernières années, les relations entre la nutrition et la santé mentale ont suscité un intérêt considérable(122). Il y a un intérêt croissant pour la « psychiatrie nutritionnelle » qui vise à décrire et comprendre la relation entre les facteurs alimentaires et les troubles de santé mentale(123). La Figure 20 illustre la relation hypothétique entre l'alimentation, la santé physique et la santé mentale.

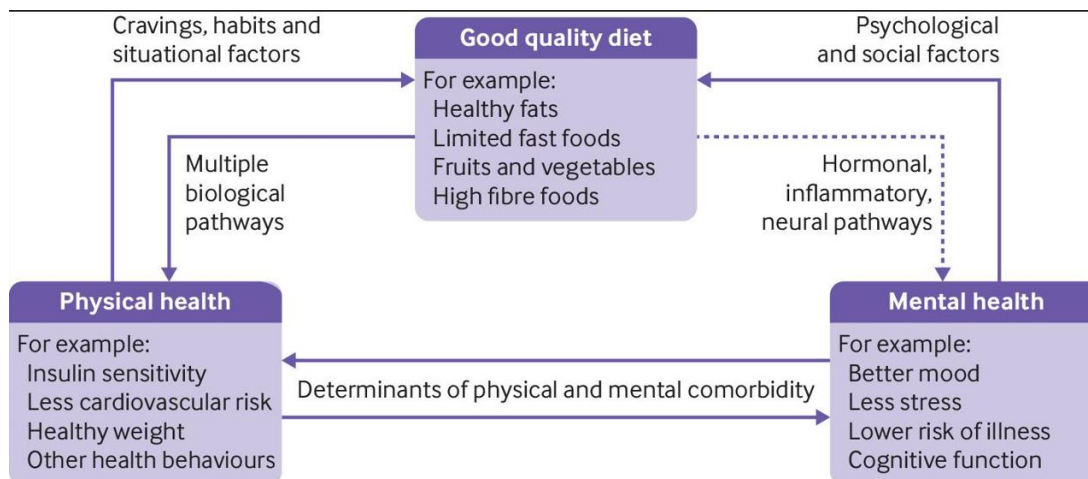


Figure 20 : Relation hypothétique entre l'alimentation, la santé physique et la santé mentale(122)

L'approche nutritionnelle et micro nutritionnelle est particulièrement pertinente dans la recherche de stratégies complémentaires dans le traitement de l'anxiété pathologique(124,125). Les effets de certains aliments ou régimes alimentaires sur la glycémie, l'activation immunitaire et le microbiote intestinal peuvent jouer un rôle dans les relations entre l'alimentation et l'humeur(122).

La nature de ces relations est cependant compliquée par le potentiel évident de causalité inverse entre l'alimentation et la santé mentale(122). Par exemple, les modifications des choix ou les préférences alimentaires en réponse à l'état psychologique temporaire, telles que les « aliments réconfortants » en période de mauvaise humeur ou les changements d'appétit dus au stress sont des expériences humaines courantes(122).

La mesure la plus fréquemment utilisée pour établir un lien entre troubles anxieux, troubles dépressifs et nutrition est la détermination du MedDietScore(126). Deux grandes méta-analyses confirment que l'observance à ce score s'associe à moins de dépression et d'anxiété(127). De plus, l'apport en acides gras oméga 3, en particulier sous forme d'huiles de poisson, joue un rôle protecteur vis-à-vis de la dépression et de l'anxiété(128).

Bien que les mécanismes d'action du régime alimentaire, de l'intervention nutritionnelle ou de l'usage de compléments alimentaires dans les troubles anxieux ne soient pas totalement

élucidés, de nombreuses hypothèses ont été émises(125). Les récentes découvertes en neurobiologie mettent en évidence l'impact majeur de(129) :

- L'inflammation cérébrale et du stress oxydant ;
  - L'action de nombreux micronutriments essentiels dans la neurotransmission ;
  - Le rôle modulateur du microbiote intestinal (voir paragraphe 4.2) ;
  - L'influence de nombreux facteurs micro-nutritionnels sur la régulation épigénétique et la neuroplasticité(129).
- 
- Alimentation de type méditerranéen

L'adhésion à des régimes alimentaires sains ou méditerranéens est associée à une meilleure santé mentale. Cette alimentation comporte une forte consommation de fruits, légumes, noix, et légumineuses, une consommation modérée de volaille, d'œufs et produits laitiers, et seule une consommation occasionnelle de viande rouge. Chez les personnes âgées, l'étude multinationale Médis suggère qu'une bonne observance d'un tel régime pourrait constituer un modèle préventif de la survenue des troubles de l'humeur, anxieux et dépressifs(125). De plus, un travail récent a confirmé que l'adhésion au régime méditerranéen protège globalement de la dépression et de l'anxiété, mais qu'au sein de ce modèle, certains groupes d'aliments réduisent davantage les niveaux d'anxiété(130). Les céréales complètes, les grains complets, et les légumes s'avèrent protecteurs.

- Alimentation pro-inflammatoire et troubles anxieux

L'influence de l'alimentation sur la biologie de la régulation immunitaire est de mieux en mieux connue(125). De nombreux auteurs ont proposé l'utilisation d'un index nutritionnel inflammatoire corrélé au mode alimentaire(131).

Des travaux ont montré un lien entre l'index glycémique, la charge glycémique et de nombreux troubles psychiatriques(132). L'indice glycémique est un classement relatif des glucides dans les aliments en fonction de la vitesse à laquelle ils sont digérés, absorbés, métabolisés et finalement affectent les niveaux de glucose sanguin et d'insuline(122). Bien que l'humeur elle-même puisse affecter les choix alimentaires, il existe des mécanismes plausibles par lesquels

une consommation élevée de glucides transformés pourrait augmenter le risque de dépression et d'anxiété ( par exemple par des augmentations et des diminutions répétées et rapides de la glycémie)(122).

Une charge glycémique alimentaire élevée et les réponses compensatoires qui en résultent pourraient abaisser le glucose plasmatique à des concentrations qui déclenchent la sécrétion d'hormones de contre-régulation autonomes telles que le cortisol, l'adrénaline, l'hormone de croissance et le glucagon(133,134). Ces hormones contre-régulatrices peuvent provoquer des changements dans l'anxiété, l'irritabilité et la faim(135). Des recherches observationnelles ont montré que l'hypoglycémie récurrente ( faible taux de sucre dans le sang) est associée à des troubles de l'humeur(134).

L'hypothèse inflammatoire est aussi de plus en plus évoquée(125). Elle pourrait établir un lien entre la comorbidité des maladies cardio-métaboliques et les troubles dépressifs et anxieux, pathologies dans lesquelles l'existence d'un état inflammatoire de bas grade est fréquemment retrouvée(136). Un état inflammatoire de bas grade est une inflammation chronique systémique de faible intensité qui ne provoque pas de réponse immunitaire spécifique mais entraîne une augmentation progressive des médiateurs pro-inflammatoires(125).

Les repas riches en graisses saturées semblent stimuler l'activation immunitaire(137). Les effets inflammatoires d'un régime riche en calories et en graisses saturées ont été proposés comme un mécanisme par lequel le régime occidental peut avoir des effets néfastes sur la santé du cerveau, notamment un déclin cognitif, un dysfonctionnement de l'hippocampe et des dommages à la barrière hémato-encéphalique(137).

Les mécanismes sous-jacents se font par la libération importante de cytokines inflammatoires(138). Ces cytokines inflammatoires traversent la barrière hémato-encéphalique et interagissent avec un certain nombre de mécanismes physiopathologiques impliqués dans les troubles anxieux(138). Ces mécanismes comprennent la plasticité neurale, le ressenti des neurotransmetteurs et la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien(138). L'inflammasome au niveau cérébral pourrait être l'une des cibles majeures permettant d'expliquer le lien étroit entre modèle alimentaire et troubles neuropsychiatriques(139). Par exemple, l'ajout d'acides gras saturés tels que l'acide palmitique dans la ration alimentaire de la souris induit un processus anxieux(140).

Les micronutriments pourraient avoir un rôle important dans la réponse au stress et à l'anxiété(125). Les micro-nutriments comprennent les oligoéléments, les vitamines et certains micronutriments fonctionnels bioactifs(125).

- Ingrédients industriels et aliments ultra transformés

De multiples aliments sont ultra-transformés, c'est-à-dire qu'ils sont composés de réassemblage de molécules hors de leur matrice(125). C'est le cas des amidons modifiés, des acides gras trans industriels, des édulcorants de synthèse, des lécithines, des additifs alimentaires et des ingrédients technologiques. De nouvelles données laisseraient entendre que ces aliments seraient en cause dans les troubles de l'humeur(125).

Le glutamate est retrouvé dans de nombreuses denrées sous forme de sel d'acide glutamique (E 621), un exhausteur du goût(125). Son apport est associé à une hyperexcitabilité et des troubles anxieux chez les sujets sensibles(125).

La consommation régulière de café n'aurait aucun effet anxiogène(125). Au contraire, un apport maximal de 400 mg de caféine par jour (soit environ cinq tasses de café expresso) est associé à une réduction de l'anxiété(125). En revanche, l'ajout de caféine industrielle dans les aliments ou dans des compléments alimentaires peut avoir des effets perturbateurs : la caféine est susceptible d'augmenter la tension artérielle, les palpitations et les arythmies, voire l'anxiété(125).

La taurine est un acide aminé naturellement présent dans de nombreux aliments, et surtout dans les fruits de mer à dose nutritionnelle, où il exerce un effet régulateur positif(125). La taurine peut avoir un rôle favorable sur l'anxiété à faible dose car elle participe à la biodisponibilité du magnésium et sa rétention intracellulaire(125). Elle contribue ainsi à une élévation du seuil d'excitabilité du neurone qui est souvent abaissé dans les troubles anxieux. A petites doses dans les compléments alimentaires et associée au magnésium, elle pourrait être favorable. En

revanche, à forte dose dans les boissons énergisantes par exemple, elle est suspectée d'entraîner des troubles d'hyperexcitabilité et de favoriser les troubles anxieux(125).

Les édulcorants d'origine synthétique comprennent : l'aspartame, l'acésulfame de potassium et le néotame(125). Ces édulcorants peuvent avoir un impact sur l'anxiété. Il a été montré que l'usage répété de ces édulcorants intenses pouvait notamment perturber le microbiote intestinal chez la souris(141).

De nombreux colorants sont ajoutés dans l'alimentation industrielle(125). Une classe particulière de colorants azoïques a été identifiée comme responsable d'une majoration des troubles anxieux chez certains sujets prédisposés(125).

#### - Impact du régime alimentaire sur le microbiote intestinal

##### Prébiotiques : fibres et polyphénols

Les habitudes alimentaires ancestrales comprenaient des proportions élevées de fibres alimentaires(142). Aujourd'hui, cette alimentation a été remplacée dans certaines cultures, et cela a entraîné un impact conséquent sur la composition du microbiote intestinal(142). L'effet bénéfique des anciennes habitudes alimentaires est associé à la participation, à la fermentation de composés polymérisés tels que les fibres et les polyphénols(143). Ces fibres et les polyphénols sont reconnus comme prébiotiques, entre autres constituants de l'alimentation(143). Le terme prébiotique fait ainsi référence aux ingrédients ou substances de l'alimentation qui sont indigestes mais peuvent induire des changements spécifiques dans l'activité et la composition du microbiote, favorisant la prolifération et le métabolisme des bactéries bénéfiques, bénéficiant ainsi à la santé de l'hôte (voir paragraphe 4.2) (142).

Ainsi, la diversité des polyphénols alimentaires et de leurs métabolites résultant de leur biotransformation par le microbiote devient un régime alimentaire alternatif en tant que traitement thérapeutique émergent ou préventif des affections neurologiques telles que la

résilience cognitive à la dépression et à l'anxiété(142). Les polyphénols alimentaires jouent un rôle de prébiotiques, favorisant la croissance de bactéries précieuses qui peuvent produire des acides phénoliques bioactifs qui renforcent leur impact biologique(142).

De plus, les processus de fermentation des probiotiques favorisent la libération de composés bioactifs tels que les polyphénols et les vitamines in situ mais aussi la production de post-biotiques tels que les acides gras à chaîne courte(142). Les fibres alimentaires comprennent les polysaccharides, les oligosaccharides, la lignine et les composés phytochimiques, qui favorisent les effets physiologiques, notamment les effets antioxydants, anti-inflammatoires, anxiolytiques et antidépresseurs, en favorisant la restauration d'embranchements importants dans l'homéostasie du microbiote(142). Plusieurs études dans la littérature ont démontré l'impact des fibres alimentaires sur la modulation du microbiote(142). Par exemple, des résultats ont montré que la consommation de pain transformé industriellement et généralement formulé avec de la farine de blé, du sel, de la lécithine et de la levure industrielle, favorise la prolifération de micro-organismes liés à un besoin énergétique plus élevé classé dans le phylum Bacteroidetes.

#### - Conseils à l'officine

Le régime alimentaire permet d'agir sur le système nerveux via des nutriments spécifiques ayant une action sur la fonction cérébrale et un effet direct sur la régulation des humeurs et des comportements(144). C'est aussi le principal facteur qui influence la flore intestinale : le microbiote, considéré comme l'intermédiaire entre la nourriture et le cerveau. Une alimentation saine, variée et de qualité est donc synonyme d'une flore en bonne santé et contribue au bien-être mental. Les apports alimentaires doivent être adaptés aux besoins du patient. A l'officine, le pharmacien peut conseiller certaines règles hygiéno-diététiques(145) :

- Eviter, en fin de journée, une consommation excessive d'excitants tels que le café ou le thé, et éviter l'alcool(146) ;
- Veiller à avoir une alimentation saine et équilibrée, riche notamment en vitamines du groupe B : céréales complètes, légumineuses ; et en antioxydants ( fruits, légumes, chocolat noir, thé vert...)(145) ;
- Consommer des sucres lents (pour compenser la perte énergétique induite par la tension) : en particulier des aliments à index glycémique bas (pain complet, sarrasin, flocons d'avoine, riz complet, carottes crues...)(146) ;



- Boire des eaux minérales riches en magnésium : Hépar®, Badoit®(145) ;
- L'alimentation peut également être enrichie en nutriments ou acides aminés impliqués dans la synthèse de neuromédiateurs tels que la sérotonine, la dopamine, le GABA ( œufs, céréales, chocolat, légumes verts, poisson, viande, fruits secs, aliments riches en vitamines du groupe B, acides gras oméga 3)(146) ;
- Eviter les régimes drastiques provoquant une fuite de minéraux(145).

#### 4.1.2. Sommeil

Le sommeil est un processus physiologique vital, dont les perturbations affectent les performances dans de multiples domaines de fonctionnement : cognitif, émotionnel, métabolique et immunologique(147). L'architecture normale du sommeil est caractérisée par des cycles tout au long de la nuit : sommeil léger, sommeil profond à ondes lentes, et sommeil paradoxal(148). Il existe une prédominance du pourcentage de temps passé en sommeil lent dans la première moitié de la nuit et une prédominance du temps passé en sommeil paradoxal dans la seconde moitié de celle-ci.

##### - Sommeil et anxiété

Le sommeil et le stress entretiennent une relation complexe, illustrée par la Figure 21(149).

L'insomnie affecte environ 50% des personnes souffrant d'anxiété et est un prédicteur majeur de son apparition(121). Presque tous les troubles de l'humeur et de l'anxiété sont caractérisés par des anomalies du sommeil. Des modèles psychobiologiques proposent qu'un état d'hyperexcitation mentale, marqué par l'inquiétude et la rumination, est un facteur clé de l'insomnie(121).

Les troubles du sommeil à leur tour exacerbent la susceptibilité à de nouveaux épisodes et la progression de l'anxiété et un sommeil insuffisant peut déclencher ou aggraver l'anxiété (Figure 21)(121). Des études montrent que les troubles du sommeil augmentent le risque de futurs

troubles liés à l'anxiété, en particulier le SSPT(147). D'après des études de neuroimagerie, la perte totale de sommeil amplifie l'activité au sein du « réseau de la peur »(121).

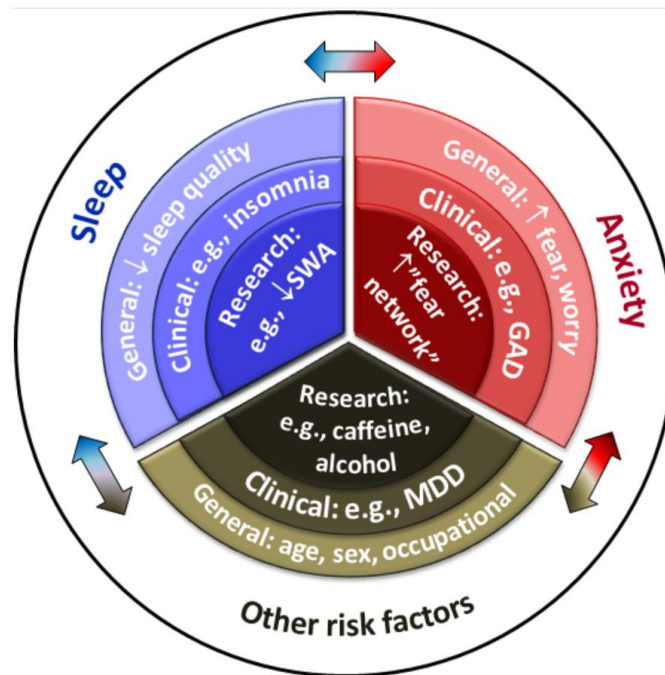


Figure 21 : Cadre conceptuel du sommeil et de l'anxiété(121)

Un ensemble de systèmes de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs orchestrent le sommeil et la régulation émotionnelle, dont la noradrénaline, l'acétylcholine, le GABA, la dopamine, la sérotonine(121).

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien joue un rôle important dans le maintien de la vigilance et la modulation du sommeil, et le dysfonctionnement de cet axe à n'importe quel niveau peut perturber le sommeil(148). La perturbation de l'homéostasie du sommeil s'accompagne généralement d'une augmentation de l'activité de l'axe, entraînant une augmentation des taux circulants d'hormones de stress (par exemple le cortisol chez l'homme, la corticostérone chez les rongeurs)(150). Le stress active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et l'augmentation rapide des concentrations de glucocorticoïdes dans le

sang(54,150,151). Cependant, l'augmentation chronique des concentrations de glucocorticoïdes est nocive(54,151). L'anxiété peut ainsi provoquer de l'insomnie en augmentant les hormones du stress(150,152–155).

Dans l'insomnie, l'hyperactivité de l'axe inhibe le sommeil et augmente les réveils(148). Cela peut entraîner une fragmentation du sommeil, et un temps de sommeil raccourci(148).

Le rythme circadien du cortisol endogène humain est contrôlé par le système nerveux central(148). Le nadir du cortisol se produit vers minuit. Les niveaux de cortisol commencent à augmenter environ 2 à 3h après le début du sommeil, et continuent d'augmenter jusqu'aux premières heures du réveil. Le pic se produit vers 9h. Enfin, il y a une baisse progressive des niveaux de cortisol jusqu'au nadir suivant (Figure 22)(148).

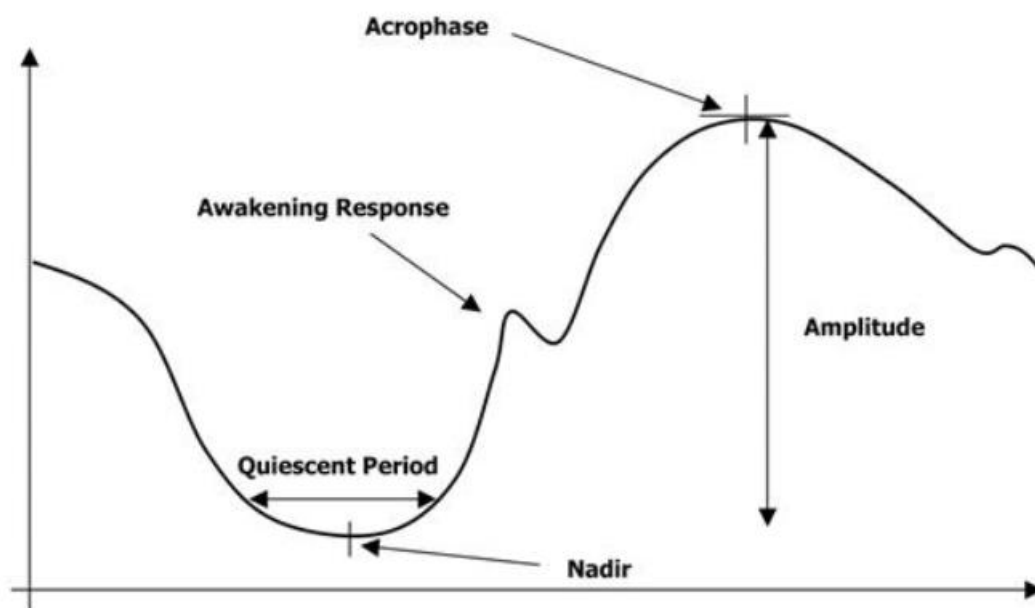


Figure 22 : Paramètres de la forme d'onde du cortisol(148)

- Privation de sommeil

En plus de l'élévation du cortisol, la privation de sommeil active la commande sympatho-adréno-médullaire(154). Celle-ci via le système nerveux sympathique, stimule la libération de catécholamines (principalement épinéphrine/adrénaline) par la médullosurrénale(154). Le cortisol et l'adrénaline chroniquement élevés entraînent ensemble une réponse au stress généralisé. Cette réponse généralisée au stress est soutenue, mobilise et libère du glucose dans la circulation sanguine tout en réduisant la libération d'insuline. Cela entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, supprime la réponse immunitaire, ralentit le processus de digestion, limite la réparation des tissus et peut aussi réduire la consolidation de la mémoire et la fonction cognitive(148).

- Conseils à l'officine

Tout d'abord, il est conseillé de veiller à avoir une qualité et une quantité de sommeil suffisantes(51). Lorsque les premiers signes de fatigue se font sentir (bâillements et picotements des yeux principalement), il est inutile de lutter(51).

De plus, il est conseillé un lever et un coucher à heures régulières, ainsi que le respect de plages de repos et de détente quotidienne si besoin(146). Pratiquer une activité physique quotidienne favorise un sommeil réparateur(55).

Pour favoriser l'endormissement, il est conseillé d'éviter les écrans (télévision, ordinateur ou téléphone portable) principalement en soirée(51). En effet, la lumière qu'ils diffusent réduit la production de mélatonine, l'hormone du sommeil(51). À l'issue d'une journée particulièrement stressante, prendre un bain chaud avec des huiles essentielles relaxantes (Biobadol®), lire ou écouter une musique douce peut être une alternative(146).

Le dîner ne doit pas être trop copieux pour faciliter la digestion et bien dormir(51). De plus, il peut être nécessaire de diminuer en fin de journée la consommation d'excitants (thé, café) et d'alcool. Il est conseillé de dormir dans une chambre plutôt fraîche(55).

#### 4.1.3. Activité physique

##### - Bienfaits de l'activité physique en santé mentale

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel qui augmente la dépense énergétique au-dessus de la dépense énergétique au repos(156). L'activité physique pourrait améliorer la santé mentale via :

- La libération d'endorphines ;
- L'augmentation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau ;
- La croissance de nouveaux capillaires(156).

Des théories suggèrent que des niveaux accrus d'activité physique et un comportement sédentaire réduit pourrait aider à satisfaire les besoins psychologiques de base : liens sociaux, acceptation de soi, et par conséquent améliorer la santé mentale des jeunes(156).

D'autres théories suggèrent un lien de causalité entre le concept de soi physique (c'est-à-dire l'apparence perçue, la forme physique perçue et la compétence perçue) et la santé mentale (le concept de soi global, l'estime de soi)(156). Le soutien social et l'autonomie sont également des contributeurs psychosociaux plausibles à la santé mentale (156). Ainsi, les effets de l'activité physique sur la santé mentale des jeunes pourraient être médiatisés par plusieurs voies psychosociales (156). Il existe donc plusieurs mécanismes du rôle de l'activité physique en santé mentale(156).

##### - Activité physique et anxiété

Plusieurs études sur la population générale ont montré que les personnes qui pratiquent davantage d'activité physique ont un risque réduit d'être diagnostiquées avec un TA, et des symptômes d'anxiété moins fréquents et moins graves(157).

A l'inverse, l'inactivité physique a été identifiée comme un facteur de risque pour le développement de l'anxiété(157). La capacité à réduire les risques cardiovasculaires est l'un des aspects les plus importants de l'activité physique dans le traitement des TA(157).

L'activité physique réduit la sensibilité à l'anxiété en produisant des réponses physiologiques similaires à celles rencontrées lors d'états anxieux élevés (accélération du rythme cardiaque par

exemple), sans les sentiments négatifs et anxieux que les personnes souffrant de TA ont appris à associer à une telle excitation physiologique(157). En encourageant les gens à associer ces expériences physiologiques à des expériences agréables ou non menaçantes, cela peut aider à réduire la crainte anticipée de ces symptômes somatiques et à augmenter leur tolérance et leur gestion(157).

L'exercice peut servir d'exposition aux sensations redoutées liées à l'anxiété (palpitations, essoufflement) notamment pour les personnes ayant une sensibilité somatique, définies comme celles qui craignent le plus les sensations physiologiques liées à l'anxiété(8,158). En commençant par une faible intensité (par exemple, la marche) et en travaillant jusqu'à une intensité élevée (par exemple, un entraînement par intervalles à haute intensité), cela peut augmenter la tolérance à ses symptômes(8).

#### - Conseils à l'officine

Une activité physique régulière, plusieurs fois par semaine si possible, est tout aussi nécessaire qu'un sommeil réparateur(51) ;

Il est cependant déconseillé de pratiquer une activité physique trop tard avant le coucher, celle-ci pouvant altérer et retarder le sommeil(51) ;

Enfin, il est aussi conseillé au patient de pratiquer une activité relaxante : gymnastique douce, marche, yoga par exemple(146).

## 4.2. Microbiote

### 4.2.1. Axe microbiote-intestin-cerveau

Le microbiote est constitué par les billions de microorganismes dans et sur notre corps(159). Le microbiote intestinal est défini par la communauté de micro-organismes vivants présents dans le tube digestif, comprenant diverses espèces colonisant en permanence le tractus intestinal(142). Sa diversité est maximale au niveau du côlon où sont retrouvées 95% des

bactéries de l'organisme(144). Sa composition s'établit progressivement au cours de l'enfance, sous l'influence de divers facteurs (mode d'accouchement, terme de la grossesse, alimentation), et reste évolutive au cours de la vie(144).

La communauté de micro-organismes présents dans l'intestin humain est considérée comme un écosystème hautement dynamique(142). Le microbiote est donc un écosystème qui vit en symbiose avec l'organisme humain, et une perturbation de sa composition a des conséquences fonctionnelles pouvant entraîner et entretenir des pathologies(144).

Le microbiote possède plusieurs fonctions(144) :

- Protectrice : en défendant l'organisme grâce à son effet « barrière » ;
- Structurale : par le maintien de l'intégrité et de l'étanchéité de la paroi ;
- Immunitaire : via son interaction permanente avec le système immunitaire présent localement (il sait distinguer les bactéries saines des pathogène) ;
- Métabolique : en permettant la digestion des aliments non digérés plus haut dans le tube digestif (il assure la production d'énergie nécessaire au développement des bactéries et permet le métabolisme des lipides, glucides, protéines, des gaz, des médicaments et des toxiques) ;
- De neuromodulation : en participant au bon fonctionnement du système nerveux, grâce à la communication bidirectionnelle entre le cerveau et l'intestin(144).

Ces 15 dernières années ont vu l'émergence du microbiote comme l'un des principaux régulateurs de la fonction intestin-cerveau, ce qui a conduit à l'appréciation de l'importance d'un axe microbiote-intestin-cerveau distinct(159). Le lien entre le microbiote et le cerveau est aujourd'hui reconnu : l'écosystème intestinal est aujourd'hui qualifié de « deuxième cerveau » (144). La Figure 23 illustre cet axe microbiote-intestin-cerveau.

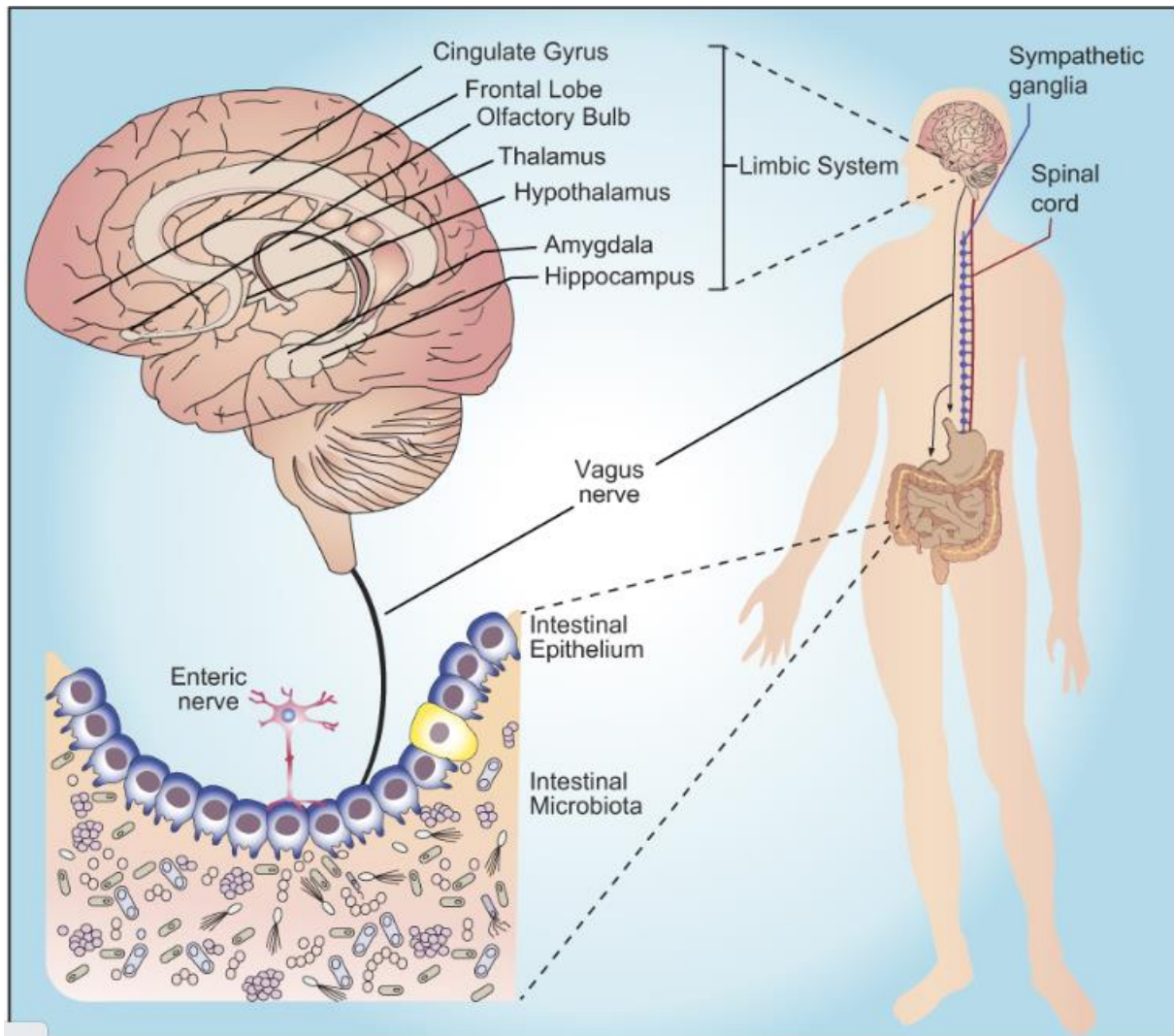


Figure 23 : Axe microbiote-intestin-cerveau(159)

Il existe une communication bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et le système nerveux central(160). Cette communication implique (Figure 24) :

- Le système nerveux autonome (le système nerveux entérique et le nerf vague) ;
- Le système neuroendocrinien ;
- L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ;
- Le système immunitaire ;
- Des voies métaboliques(159,160).



Dans l'intestin le microbiote peut produire des composés neuro-actifs tels que : des neurotransmetteurs (GABA, noradrénaline, dopamine et sérotonine) ; des acides aminés (tyramine, tryptophane) ; des métabolites microbiens ( acides gras à chaîne courte )(159,160). Ces métabolites peuvent voyager par la circulation portale pour interagir avec le système immunitaire de l'hôte, influencer le métabolisme et/ou affecter les cellules neuronales locales du système nerveux entérique, et les voies afférentes du nerf vague qui signalent directement au cerveau(160).

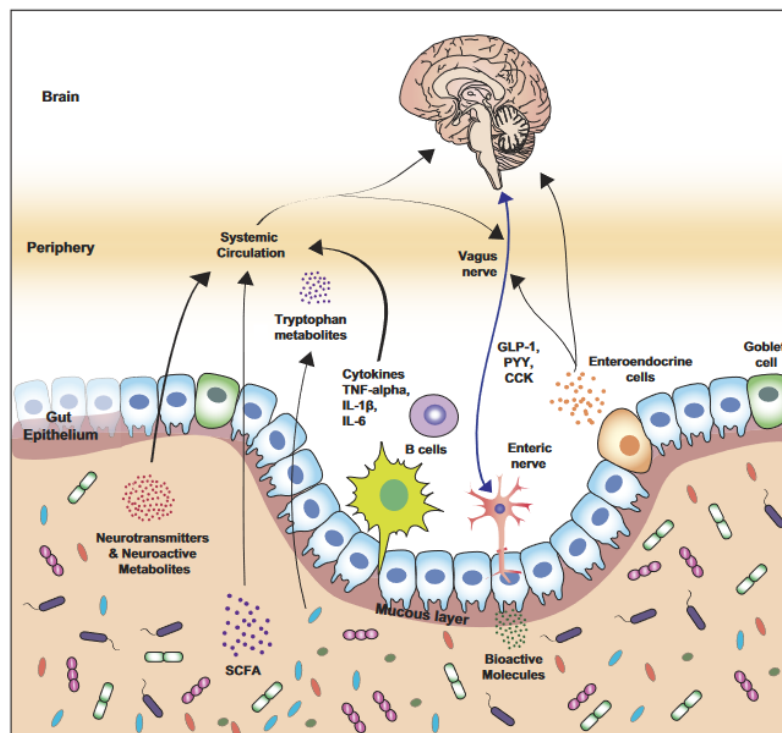


Figure 24 : Schéma décrivant les différentes voies de communication bidirectionnelles connues entre le microbiote intestinal et le cerveau(159)

La communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau affecte la santé et la maladie(161). Les changements dans les réponses au stress, à l'anxiété, et dans le comportement social ont montrés que le microbiote contribue au développement et au fonctionnement du cerveau et au comportement(161). En psychiatrie par exemple, le rôle de la flore intestinale en physiopathologie suscite de nombreuses réflexions(144).

Des espèces bactériennes intestinales spécifiques contribuent à chacun de ces domaines comportementaux chez la souris(161). L'influence des interactions hôte-micro-organismes sur les comportements peut s'étendre au-delà des études précliniques. En effet, le microbiome humain est altéré dans plusieurs troubles neuropsychiatriques et est associé à des changements de sociabilité(161).

Des études animales indiquent que l'absence ou la modification du microbiote intestinal affecte la neurogenèse, la myélinisation corticale, la fonction de la barrière hémato-encéphalique et la maturation de la microglie, ainsi que le comportement social, les réponses liées au stress et l'apprentissage de la peur(162).

#### 4.2.2. Dysbiose et troubles mentaux

Un intestin avec un microbiote sain est essentiel pour une immunité et une bonne santé mentale(142). De nombreux facteurs physiques, chimiques et biologiques peuvent entraîner un déséquilibre du microbiote intestinal et le développement de diverses maladies(142). Plusieurs causes peuvent être à l'origine d'un déséquilibre de la flore et provoquer une dysbiose intestinale : les infections virales, bactériennes et parasitaires, le stress, des facteurs environnementaux, la prise de médicaments, l'alimentation, l'alcool, le sport intensif, les désordres hormonaux, le vieillissement(144,163). Une perturbation durable et importante de la flore favorise le développement de maladies digestives, métaboliques, immunitaires, neurologiques et psychiatriques.

Un déséquilibre de la flore peut avoir des conséquences sur l'ensemble de l'écosystème intestinal et des voies de communication avec le cerveau(144). La dysbiose se caractérise par une hyperperméabilité intestinale avec une perte des jonctions cellulaires au niveau de la paroi intestinale. Il s'ensuit une augmentation du passage des métabolites bactériens et des substances « étrangères » qui ne devrait normalement pas être possible.

La dysbiose peut entraîner(144) :

- Une perturbation de la neurotransmission entraînant une altération de la production de neurotransmetteurs (une baisse du taux de certains d'entre eux : dopamine, noradrénaline, sérotonine est retrouvée par exemple dans la dépression) ;
- Une réaction inflammatoire, avec une augmentation de la production de cytokines, et la présence de zonulines, ce sont des molécules qui cassent les jonctions cellulaires et favorisent ainsi l'hyperperméabilité ;
- Une hyperactivité de l'axe corticotrope associée à une augmentation du taux de cortisol(144).

#### 4.2.3. Impact du stress sur le microbiote

Beaucoup de travaux récents ont impliqué le microbiote intestinal dans de nombreux troubles dont l'anxiété(159). Tout d'abord, les espèces bactériennes régulent la production de neurotransmetteurs (sérotonine, GABA) et de leurs précurseurs (tryptophane). Ces espèces bactériennes présentes dans le microbiote peuvent ainsi sécréter et réguler à la hausse des protéines et des métabolites essentiels impliqués dans la libération de neuropeptides et d'hormones intestinales tels que les acides gras à chaînes courtes ( *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*) et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (*Bifidobacterium*)(164).

Le cortisol régule les réponses de signalisation neuro-immunes qui, à leur tour affectent l'intégrité de la barrière intestinale (Figure 25)(160). Les hormones de stress, les immuno-médiateurs et les neurotransmetteurs du système nerveux central peuvent activer les cellules neuronales du système nerveux entérique, puis par des voies afférentes le nerf vague, qui peut changer l'environnement intestinal et modifier la composition du microbiote (Figure 25)(160).

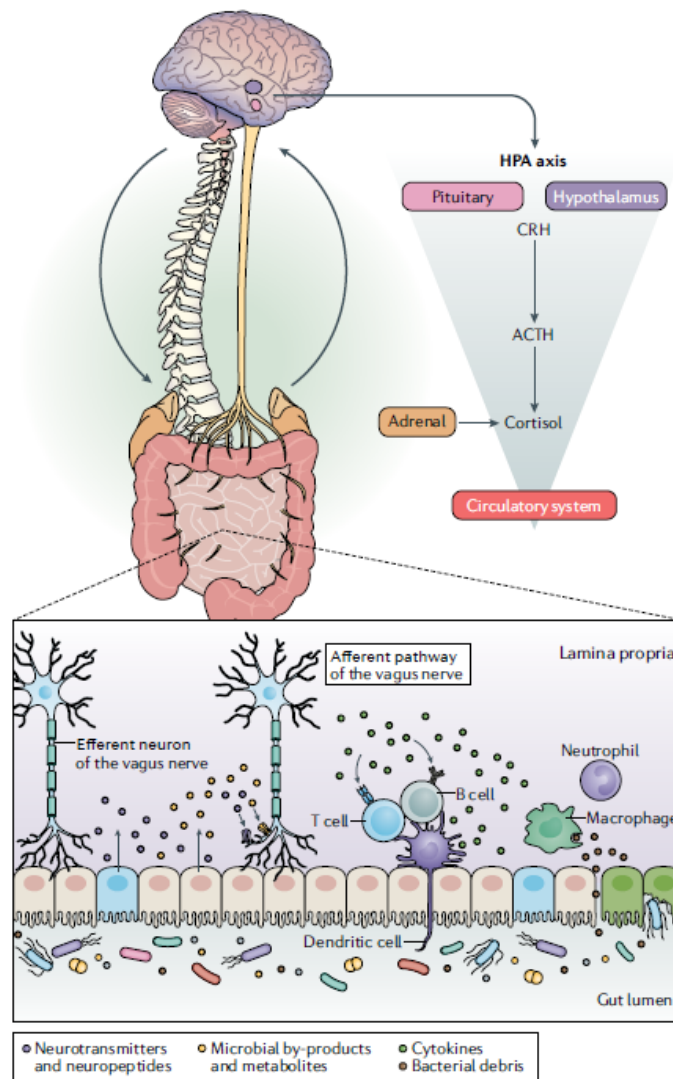


Figure 25 : Axe microbiote-intestin-cerveau et troubles liés au stress(160)

#### - Etat pro-inflammatoire et perméabilité intestinale

Dans certaines pathologies psychiatriques dont l'anxiété, l'intégrité de la barrière intestinale peut être perturbée(160). Des niveaux excessifs de cortisol circulant et de médiateurs inflammatoires augmentent la perméabilité intestinale(164). Les réponses inflammatoires induites par le microbiote peuvent contribuer aux troubles affectifs, en partie dus à une perméabilité intestinale accrue(164). De plus, les affections gastro-intestinales soupçonnées d'impliquer des altérations du microbiote et de la perméabilité intestinale coexistent à des taux élevés avec des troubles psychiatriques (par exemple le syndrome du côlon irritable)(164). La barrière intestinale compromise qui en résulte permet la translocation bactérienne et des niveaux plus élevés de médiateurs immunitaires(164). L'inflammation périphérique communiquée au

cerveau est associée à une perturbation de la régulation de l'axe du stress, entraînant des niveaux circulants plus élevés d'hormones de stress comme le cortisol (Figure 26)(164).

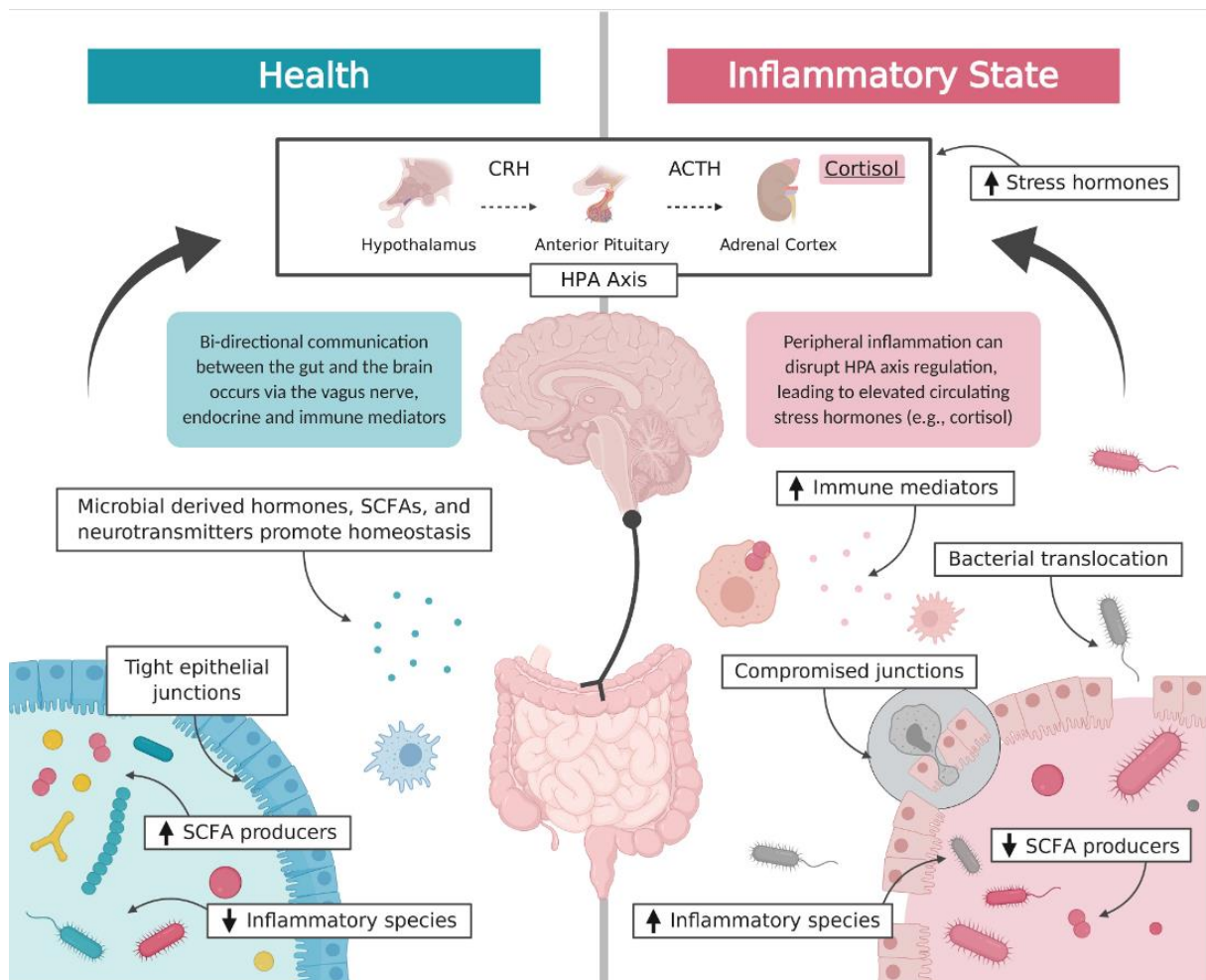


Figure 26 : Etat inflammatoire, perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire et augmentation des hormones de stress(164)

Le potentiel d'inflammation médié par le microbiote dans l'anxiété n'est pas seulement indiqué par l'augmentation des membres microbiens associés à l'inflammation(164). Ce potentiel d'inflammation peut aussi être exacerbé par une perte d'espèces qui sécrètent des métabolites anti-inflammatoires. Le bénéfice des espèces productrices de butyrate (acide gras à courte chaîne) par exemple sur les symptômes anxieux et dépressifs ont également été observés dans

des modèles précliniques(164). Les régimes riches en fibres solubles favorisant les genres producteurs de butyrate ont également été associés à une diminution des cytokines pro-inflammatoires et des symptômes anxieux(164).

#### 4.2.4. Conseils du pharmacien

- Réparer la muqueuse et réduire l'inflammation locale

Afin de réparer la muqueuse et réduire l'inflammation locale, le pharmacien peut conseiller la consommation d'aliments riches en prébiotiques et probiotiques naturels(144). Ces aliments permettent d'équilibrer et de diversifier la flore intestinale et de renforcer ses fonctions(144).

Il peut aussi conseiller des aliments riches en polyphénols et en antioxydants aux effets anti-inflammatoires. Le zinc et le magnésium permettent de maintenir la diversité microbienne, de restaurer la mobilité et la perméabilité intestinale, et de diminuer les effets inflammatoires bactériens(144).

- Lutter contre l'hyperperméabilité et l'inflammation intestinale

Afin de lutter contre l'hyperperméabilité et l'inflammation intestinale, le pharmacien peut conseiller d'éviter (sauf en cas de nécessité) ou de modérer la prise de certains médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aspirine, antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Il conseille d'éviter la consommation de graisses saturées, sucre et sel, boissons gazeuses et l'alcool, aliments ultra transformés, viande et charcuterie en excès. Les régimes exclusifs sont aussi à proscrire car ils appauvrissent le microbiote et fragilisent l'immunité(144).

La Figure 27 illustre les différents conseils que le pharmacien peut donner pour préserver sa flore intestinale.

### Les recommandations pour une flore de qualité

- Faire des repas réguliers et répartis sur douze heures.
- Manger au calme, sans stress et à distance des écrans. Il est estimé qu'il faut trente minutes au cerveau pour intégrer le fait que des aliments ont été ingérés.
- Mettre le système digestif au repos, donc éviter le grignotage qui le stimule de manière excessive.
- Manger des aliments crus, plus faciles à digérer, peu transformés (sans additifs ni pesticides, ni conservateurs, ni perturbateurs endocriniens).
- Consommer quotidiennement des oléagineux, des poissons, de l'huile, des fruits et légumes, et des laitages pour disposer de l'ensemble des nutriments nécessaires.
- Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour et des boissons fermentées.
- Privilégier une cuisson et une préparation douce (à l'eau, à la vapeur, au four ou à la poêle) pour préserver la qualité des aliments et éviter la formation de composés toxiques [21,23,24].
- Pratiquer une activité physique régulière et modérée. Elle permet de stimuler la sécrétion d'endorphines au niveau cérébral, qui apportent une sensation de bien-être, mais aussi de modifier et d'accroître de façon positive la diversité microbienne intestinale. Elle favorise également la réduction de l'inflammation intestinale et systémique [25].

Figure 27 : Les recommandations pour une flore de qualité(144)

#### - Intérêts des prébiotiques et des probiotiques

Les prébiotiques et probiotiques constituent des ressources disponibles à l'officine sous forme de compléments alimentaires(144). Ils permettent d'agir sur la flore et de la moduler en favorisant la synthèse de neurotransmetteurs (144).

**Les prébiotiques sont des fibres, plus précisément des glucides (inuline, galacto-oligosaccharides et fructo-oligosaccharides) qui sont fermentés dans le côlon en métabolites aux effets bénéfiques pour l'organisme(144). Ils constituent une source d'énergie qui favorise la croissance et l'activité des bactéries de la flore.**

D'après l'[Organisation Mondiale de la Santé](#), les probiotiques sont « des **micro-organismes vivants** qui, apportés en concentration suffisante, vont exercer un **effet bénéfique sur la santé** de l'hôte »(165).

Aujourd'hui, il existe plus d'une vingtaine de souches bactériennes probiotiques ayant démontré chez l'animal des effets régulateurs de la réponse au stress et de la réponse anxieuse(125). Chez l'homme, plusieurs essais cliniques ont également mis en évidence un effet thérapeutique dans



l'anxiété, notamment par l'usage de bactéries probiotiques de type *Lactobacillus plantarum* ou *Bifidobacterium* (Figure 28)(125).



Les bactéries probiotiques de type *Lactobacillus plantarum* ou *Bifidobacterium* auraient un effet thérapeutique dans l'anxiété.

Figure 28 : Bactéries probiotiques de type *Lactobacillus plantarum* ou *Bifidobacterium* qui auraient un effet thérapeutique dans l'anxiété(125)

Les mécanismes d'action passent par l'activation du nerf vague, la régulation des cytokines inflammatoires, la production de molécules bioactives au niveau local susceptibles d'agir à distance sur le cerveau, et la facilitation de la neurotransmission et de la neuromodulation (avec par exemple la production d'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou de la sérotonine)(125). Pour terminer, **les polyphénols** sont considérés comme psycho-biotiques dans la mesure où ils interviennent directement sur le microbiote intestinal(125).

Expliquer au patient qu'agir sur la flore intestinale dans un contexte de trouble d'ordre psychiatrique peut dans certains cas être bénéfique. Cela est particulièrement vrai quand le patient présente des désordres digestifs (souvent présents dans les troubles liés au stress), prend des antibiotiques, a une alimentation pauvre en prébiotiques et/ou en probiotiques, voir en cas de désordres endocriniens.

Mettre en avant les avantages des probiotiques : peu ou pas d'effets indésirables et aucune interaction médicamenteuse. Ils pourraient, en outre, permettre de retarder l'introduction des



antidépresseurs, qui présentent pour certains de nombreuses interactions, ou encore diminuer la posologie du traitement déjà en place.

Proposer des formules adaptées et préciser au patient que la prise se fait à jeun, avant un repas, pour augmenter la biodisponibilité au niveau intestinal.

Conseiller une durée de traitement de six semaines à plusieurs mois. Plus le traitement est long, plus les effets seront optimisés et pérennes. Celle-ci est ensuite à évaluer en fonction du patient et des effets ressentis.

### 4.3. Phytothérapie

#### 4.3.1. Composés phytochimiques et neurotransmission

Une augmentation de la sensibilisation à la santé, des croyances holistiques en matière de soins de santé et de la participation à des soins de santé actifs encourage également les gens à rechercher de nouveaux remèdes naturels plutôt que les médicaments pharmacologiques actuels(166). Les herbes médicinales sont devenues un champ d'intérêt dans le traitement de l'anxiété (Figure 29)(166).

Divers phyto-médicaments auraient des effets anxiolytiques comparables aux produits pharmaceutiques synthétiques actuels(166,167). Ces plantes peuvent agir entre autres *via la* modulation de la voie du GABA : kava, valériane, ombelle, houblon, camomille, Ginkgo biloba , passiflore, ashwagandha, scutellaire et mélisse(166,167).

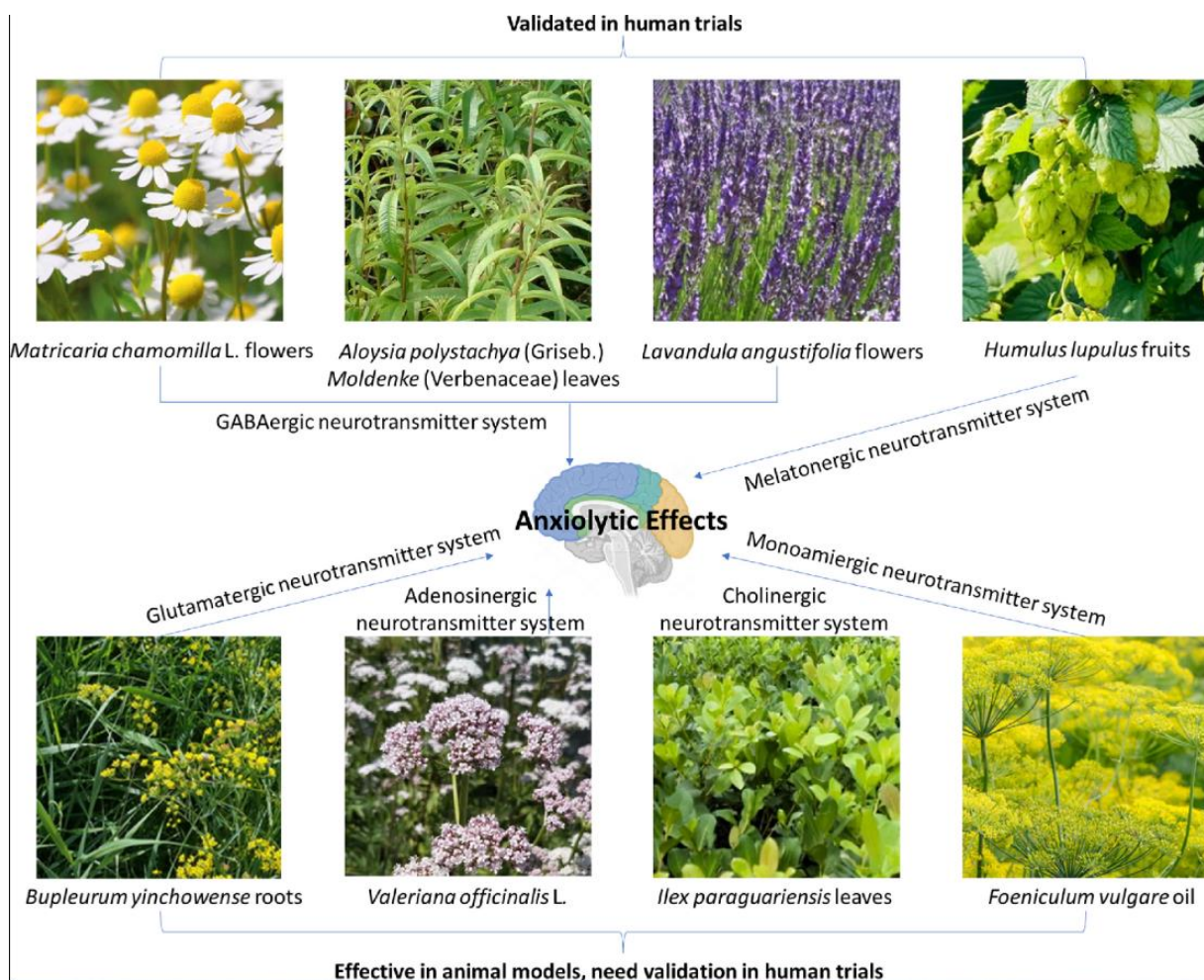


Figure 29 : Exemple de plantes à effet anxiolytique dans des essais humains et/ou dans des modèles animaux(168)

Les substances phytochimiques ( substances dérivées de plantes telles que les terpènes, les alcaloïdes, les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes, les cinnamates et les saponines) ont des effets démontrables sur divers neurotransmetteurs et processus inflammatoires(169). Il existe des données animales précliniques et des rapports humains sur les effets de type anxiolytique de plantes, notamment la lavande, le kava, l'extrait de camomille, l'extrait de safran et *Galphimia glauca*(166).

Ainsi, les composés phytochimiques bioactifs fonctionnent généralement à travers les systèmes de neurotransmission du cerveau (Figure 30), tels que : les systèmes GABAergique ; dopaminergique ; sérotoninergique ; et noradrénergique(170).

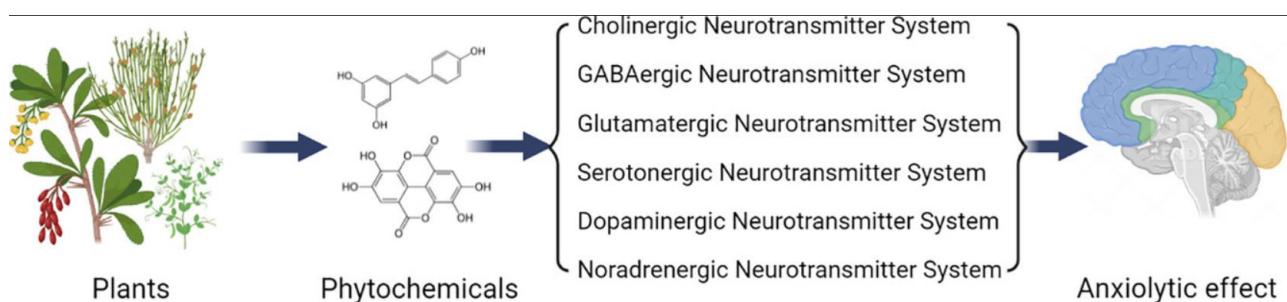


Figure 30 : Potentiels des plantes et des composés phytochimiques dans la lutte contre l'anxiété(168)

Un certain nombre de méta-analyses ont démontré les avantages bien documentés du Safran et du Silexan par rapport à un traitement placebo pour le soulagement de l'anxiété, en plus de leur excellente sécurité et de leurs profils d'acceptabilité plus larges(166). Ces articles suggèrent que les herbes médicinales peuvent être efficaces pour des traitements complémentaires ou alternatifs de l'anxiété, avec des profils risques-avantages (profils d'innocuité et de « tolérabilité ») favorables par rapport aux anxiolytiques actuels(166,167). Bien que la littérature existante ait examiné les herbes médicinales pour le traitement de l'anxiété, elle a néanmoins des limites(166).

#### 4.3.2. Propriétés sédatives et précaution d'emploi

Les plantes proposées pour soulager l'anxiété ont essentiellement des propriétés sédatives et calmantes(171). Ces plantes permettent ainsi de traiter l'anxiété : elles réduisent la nervosité, améliorent le bien-être diurne et facilite l'endormissement(145).

Du fait de leur effet sédatif, les plantes utilisées pour réduire les effets de l'anxiété légère peuvent provoquer une baisse de la vigilance dans la journée et se révéler dangereuse pour les personnes conduisant un véhicule ou une machine-outil(171). De plus, en l'absence d'amélioration après quatre semaines de traitement, il est conseillé de contacter un médecin afin d'envisager un autre traitement.

L'utilisation de la mélisse et de la valériane demande des précautions particulières(171). Ces plantes peuvent interagir avec de nombreux médicaments, avec l'alcool, et augmenter les effets des autres plantes(171). Du fait de leur teneur en tanins, la mélisse et la valériane ne doivent pas être prises avec des médicaments ou des compléments alimentaires destinés à apporter du fer(171). Enfin, la valériane ne doit pas être utilisée chez les personnes qui souffrent de troubles du foie(171).

#### 4.3.3. Plantes aux propriétés anxiolytiques

Les plantes peuvent être utilisées séparément ou dans des formules composées de plusieurs plantes(171). Elles se trouvent le plus souvent sous formes de gélules, de comprimés ou d'infusions(171).

##### - La valériane

La valériane (*Valeriana officinalis*) est un relaxant musculaire, et améliore la qualité du sommeil(146). Elle est indiquée chez le patient anxieux présentant des troubles somatiques à type de contractures musculaires(145,146). La valériane est réservée à l'adulte et présente un intérêt par exemple dans l'anxiété liée au sevrage tabagique : elle calme l'anxiété et la nervosité accompagnant la désintoxication(145). Son action n'est pas immédiate : une dose unique reste sans effet et ce n'est qu'après deux à quatre semaines d'utilisation que ses bénéfices se font ressentir(171).

##### - La passiflore

La passiflore (*Passiflora incarnata*) est utilisée pour calmer les manifestations anxieuses, soulager les troubles du sommeil et les palpitations, mais son utilisation repose essentiellement sur la tradition(171). La plante est proposée en infusion de feuilles ou en poudre séchée de feuilles et de fleurs(171). Les parties aériennes de la passiflore sont conseillées en cas de

nervosité associée à une tachycardie ou chez l'hyperactif souffrant de troubles du sommeil(145,146).

- L'aubépine

L'aubépine (*Crataegus laevigata*)est particulièrement riche en flavonoïdes(146). Elle permet de lutter contre les états de nervosité et d'irritabilité et chez le patient manifestant des tachycardies(145,146). Elle est bénéfique dans la prévention des troubles du rythme, en particulier des palpitations se manifestant au cours de l'anxiété(146).

Aubépine Arkogélules® : 1 gélule matin, midi et soir avant les repas, jusqu'à 5 par jour si besoin ;

Cardiocalm® : 1 à 2 comprimés 3 fois par jour en cas de palpitations(145).

- La mélisse

Les feuilles de mélisse présentent des propriétés calmantes et relaxantes justifiant une indication dans le stress accompagné d'états d'irritabilité mais également un intérêt en cas de somatisation gastro-intestinale à type de crampes(146). Les substances responsables de ces effets n'ont pas été formellement identifiées(171).

Mélisse Arkogélules® : chez l'adulte, 1 gélule 3 fois par jour jusqu'à 5 par jour si besoin avant le repas ; chez l'enfant de 12 à 15 ans : 1 midi et 1 le soir(145).

- Autres plantes

D'autres plantes sont connues pour soulager une anxiété légère : le coquelicot, l'eschscholtzia, la camomille allemande auraient des vertus sédatives(171). Elles sont généralement associés à d'autres plantes ou substances dans des médicaments ou compléments alimentaires(171).

Le pavot de Californie (*Escholtzia californica*) est indiqué dans l'anxiété moins sévère ( par rapport à la passiflore et la valériane), surtout dans les difficultés d'endormissement(145) ;

L'avoine (*Avena sativa*) est intéressante dans des situations de stress, d'énervement et chez les hyperémotifs ;

La ballote (*Ballota nigra*) est un anxiolytique et un antispasmodique digestif. Par synergie d'action, elle peut être associée au magnésium ;

La rhodiola (*Rhodiola rosea*) est une plante dite « adaptogène » : elle permet de s'adapter aux situations stressantes.

Le Houblon a des inflorescences qui contiennent une huile essentielle très parfumée et des composés oxygénés qui sont à l'origine des effets sédatifs de cette plante(171).

#### 4.3.4. Association de plantes

##### - Association de plantes anxiolytiques

L'association de plantes anxiolytiques a pour intérêt de répondre aux différentes manifestations de l'anxiété légère(145). La passiflore est souvent associée à l'aubépine, qui possède également des propriétés sédatives(171). Cette association de passiflore et d'aubépine est utilisée dans le sevrage aux benzodiazépines(145). Le traitement phytothérapique est augmenté simultanément, puis stabilisé et enfin progressivement diminué lorsque le patient est sevré(145).

Les trois plantes suivantes : Valériane, Passiflore et Aubépine peuvent être utilisées seules ou en association(146) :

- Euphytose® : aubépine, passiflore, valérine, ballote : chez l'adulte de 6 à 15 ans : 1 comprimés 3 fois par jour(145) ;
- Tranquital®, Spasmine® : valériane, aubépine : chez l'adulte : 4 à 6 comprimés par jour.

Enfin, l'association de mélisse, aubépine, calcium et magnésium (Omézélis®) pourra être mise à contribution dans le traitement symptomatique de la nervosité associée aux troubles légers du sommeil(146).

##### - Association d'une plante « adaptogène » et d'une plante anxiolytique

Les plantes dites « adaptogènes » augmentent la capacité de résistance au stress et permettent la régulation des taux de cortisol et de l'humeur(144). Il est possible d'associer une plante

« adaptogène » avec une plante anxiolytique(145). La rhodiole est une plante « adaptogène » et peut être associée à : l'aubépine et la mélisse ; l'avoine, la ballotte(145).

- Les tisanes

Les tisanes sont aussi souvent des associations de plantes :

- Tisane provençale® numéro 4 : verveine, aubépine, passiflore, tilleul, menthe : 1 à 5 tasses par jour ;
- Médiflor® 14 : valériane, passiflore, aubépine, bigaradier, mélisse, tilleul : 1 tasse 3 à 5 fois par jour ;
- Tisane Boribel® numéro 8 : passiflore, orange amère, tilleul, aspérule, valériane, etc : chez l'adulte : 4 tasses par jour ; chez l'enfant : 2 tasses par jour(145).

#### 4.4. Aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) ont acquis leurs lettres de noblesse dans le traitement du stress et de l'anxiété(172). Pour les utiliser en toute sécurité il est nécessaire d'avoir une bonne connaissance de leurs actions, effets secondaires et des précautions à prendre avant de les utiliser(172).

##### 4.4.1. Généralités

Les huiles essentielles sont généralement composées d'un mélange complexe de métabolites secondaires produits par les plantes aromatiques (principalement extraites des feuilles, des fleurs, des écorces, des rhizomes, des graines et des écorces de fruits )(89,173). Afin de garantir la qualité de l'huile employée, il convient de respecter divers critères dont l'identité de la plante, la culture, la récolte, et l'extraction de l'huile(174).

Les chémotypes sont les différents ensembles de molécules chimiques que des plantes, appartenant à la même espèce, peuvent produire lorsqu'elles poussent dans des conditions de

culture différentes(174). Les huiles essentielles labellisées « HEBBD » (huiles essentielles botaniquement et biochimiquement définies) sont extraites de plantes botaniquement identifiées et ont subi une analyse chimique particulière afin de déterminer le chémotype(174). Une huile essentielle « HEBBD » est réputée : 100% pure ; 100% naturelle ; 100% totale(174).

Les huiles essentielles sont composées de divers composants chimiques volatils : les terpènes et alcools (qui ont été les composés les plus étudiés sur des modèles animaux), mais aussi des esters, cétones, aldéhydes, et éthers(173). De nombreux alcools (mono-terpéniques tels que le linalol, le citronellol et sesquiterpéniques et alcools aromatiques) se sont avérés être anxiolytiques(173).

Le linalol est un alcool mono-terpénique largement présent dans de nombreuses huiles essentielles de plantes telles que l'huile de *Lavandula angustifolia*(173). L'évaluation psychopharmacologique in vivo du linalol a montré que ce composé a des effets sédatifs marqués (dépendants de la dose) sur le SNC avec notamment des propriétés hypnotiques(175). Le linalol a été le composé le plus lié à l'effet anxiolytique de la lavande(176).

Les terpènes sont trouvés dans de nombreuses huiles essentielles(173). Limonène, alpha-pinène et camphène sont trois monoterpènes ayant montré des effets anxiolytiques(177–179). Le limonène existe couramment dans les huiles essentielles de plants d'agrumes(173). La teneur relative en limonène dans les huiles essentielles de *Citrus aurantium* et *Citrus sinensis* est supérieure à 97%(180).

#### 4.4.2. Les huiles essentielles dans le traitement de l'anxiété

Les HE sont généralement utilisées pour soulager les symptômes anxieux (Figure 31)(173). Plus de 20 composés dérivés d'HE ont montré un effet anxiolytique chez les rongeurs, tandis que les deux tiers d'entre eux sont des alcools et terpènes. Le mécanisme possible de l'aromathérapie par inhalation est que les huiles essentielles peuvent communiquer des signaux



au système olfactif et stimuler le cerveau à sécréter des neurotransmetteurs comme la sérotonine et la dopamine(181).

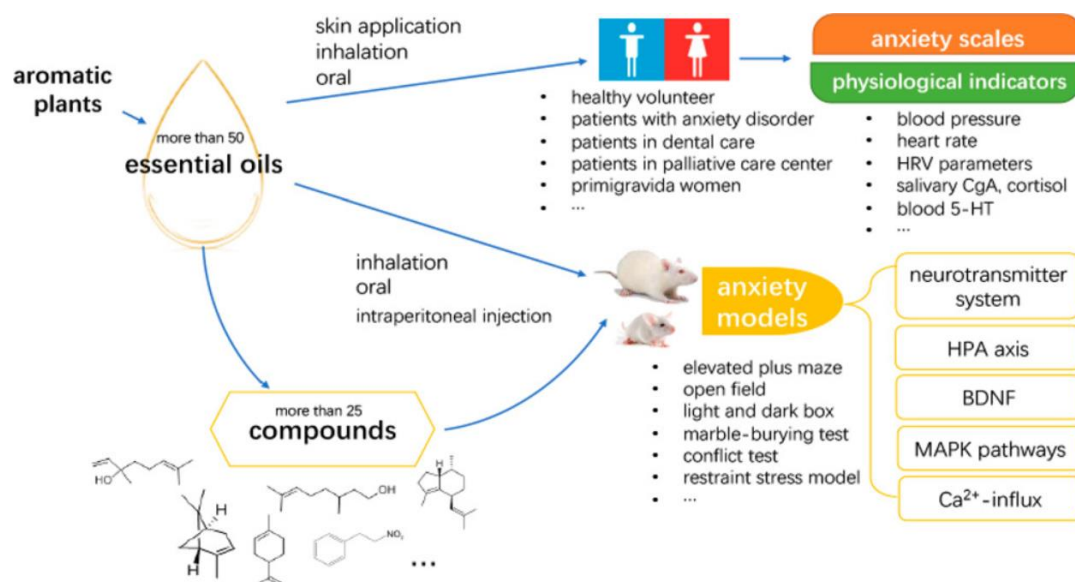


Figure 31 : Huiles essentielles et anxiété(173)

#### - Huiles essentielles et médicaments de synthèse

Des études précliniques et cliniques récentes ont montré des réponses pharmacologiques variables dans le système nerveux conduisant à des effets anxiolytiques, antidépresseurs, sédatifs et anticonvulsivants(89). De plus, des essais cliniques ont démontré l'influence des huiles essentielles sur des paramètres physiologiques tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la composition des ondes cérébrales et les taux sériques de cortisol avec des effets psychologiques concomitants(89). Bien qu'il existe de plus en plus de preuves d'effets mesurables des huiles essentielles sur le cerveau des animaux, des recherches cliniques supplémentaires sont nécessaires pour valider leur influence sur le système nerveux central humain(89).

De nombreuses études suggèrent que seuls certains des principaux composés des HE contribuent de manière significative à leurs effets anxiolytiques et antidépresseurs, notamment le linalol, le limonène et le pinène (Figure 32)(89)(182). Ensuite, il a été démontré que les HE

psychostimulantes interagissent avec les systèmes de neurotransmetteurs ascendants (sérotoninergique, cholinergique, noradrénergique et histaminergique) impliqués dans l'état d'éveil alerte (97).

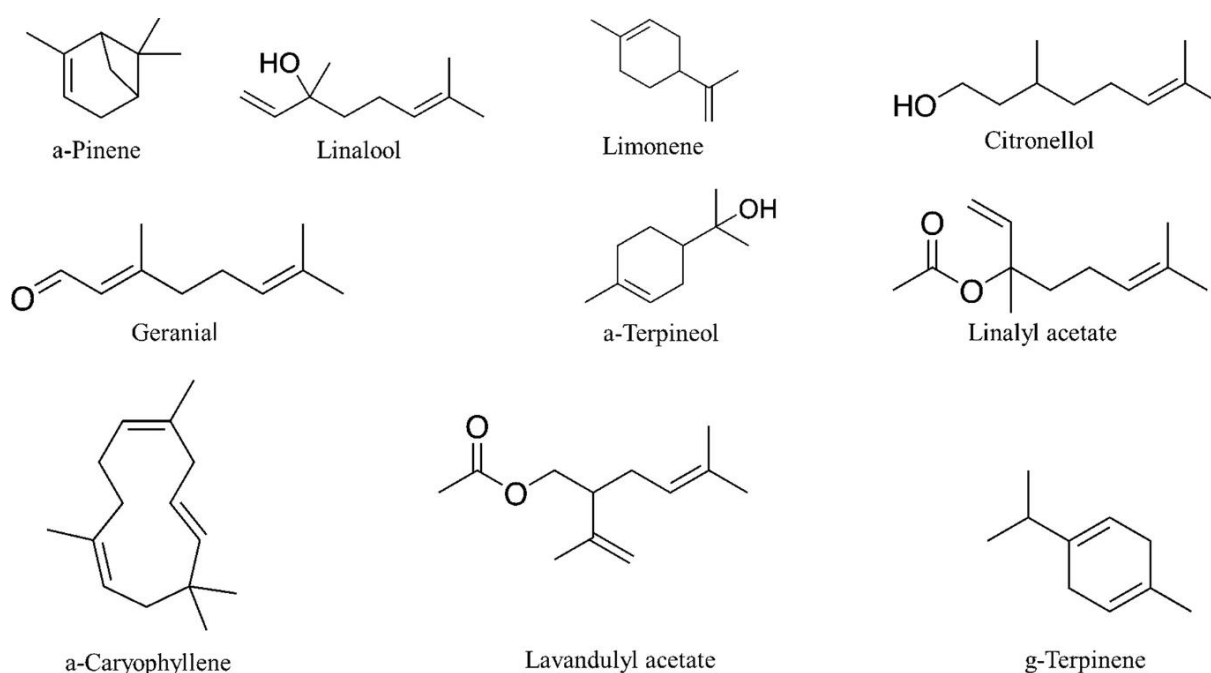


Figure 32 : Structure chimique des composés actifs communs dans les HE avec des activités neurales(89)

#### - Actions sur le système nerveux central

Les huiles essentielles ont prouvé leurs effets neuropharmacologiques dans des modèles animaux en montrant une influence significative sur : l'axe HPA, le système nerveux sympathique, les systèmes de neurotransmetteurs dont les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et GABAergique (Figure 33)(89).

Des essais cliniques ont montré des preuves d'une gamme de réponses physiologiques et psychologiques à l'inhalation d'huiles essentielles telles que des changements dans les niveaux sériques de cortisol et la composition des ondes cérébrales accompagnés de sentiments de

relaxation, de contentement et de vigilance(89). La capacité des huiles essentielles à déclencher différentes voies neuronales sans avoir les effets secondaires des drogues synthétiques en fait des alternatives potentielles pour le traitement des maladies mentales, dont l'anxiété(89).

Il a été démontré que les huiles essentielles interagissent avec les réponses anti-inflammatoires et pro-inflammatoires du SNC au stress (par exemple, l'encens, l'ylang-ylang, le néroli, la bergamote, orange douce, géranium, rose) (Figure 33)(89).

Les HE peuvent affecter l'axe HPA en diminuant les niveaux de glucocorticoïdes produisant un effet calmant(89) ;

La réponse pro-inflammatoire peut être supprimée en régulant négativement NF-kB ( facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère) comme dans le cas de l'HE de cannelle, entraînant un effet anxiolytique(183) ;

Des effets calmants sont également produits en augmentant les niveaux de sérotonine tout en diminuant les glucocorticoïdes comme dans le cas de l'HE d'ylang-ylang(184) ;

D'autres HE comme le romarin, la sauge sclérée, et la camomille romaine stimulent le système dopaminergique, entraînant des effets psychostimulants et stimulants cognitifs(89) ;

Les HE de bergamote, de citronnelle, et de lavande peuvent exercer leurs effets anxiolytiques en activant le système GABAergique(89).

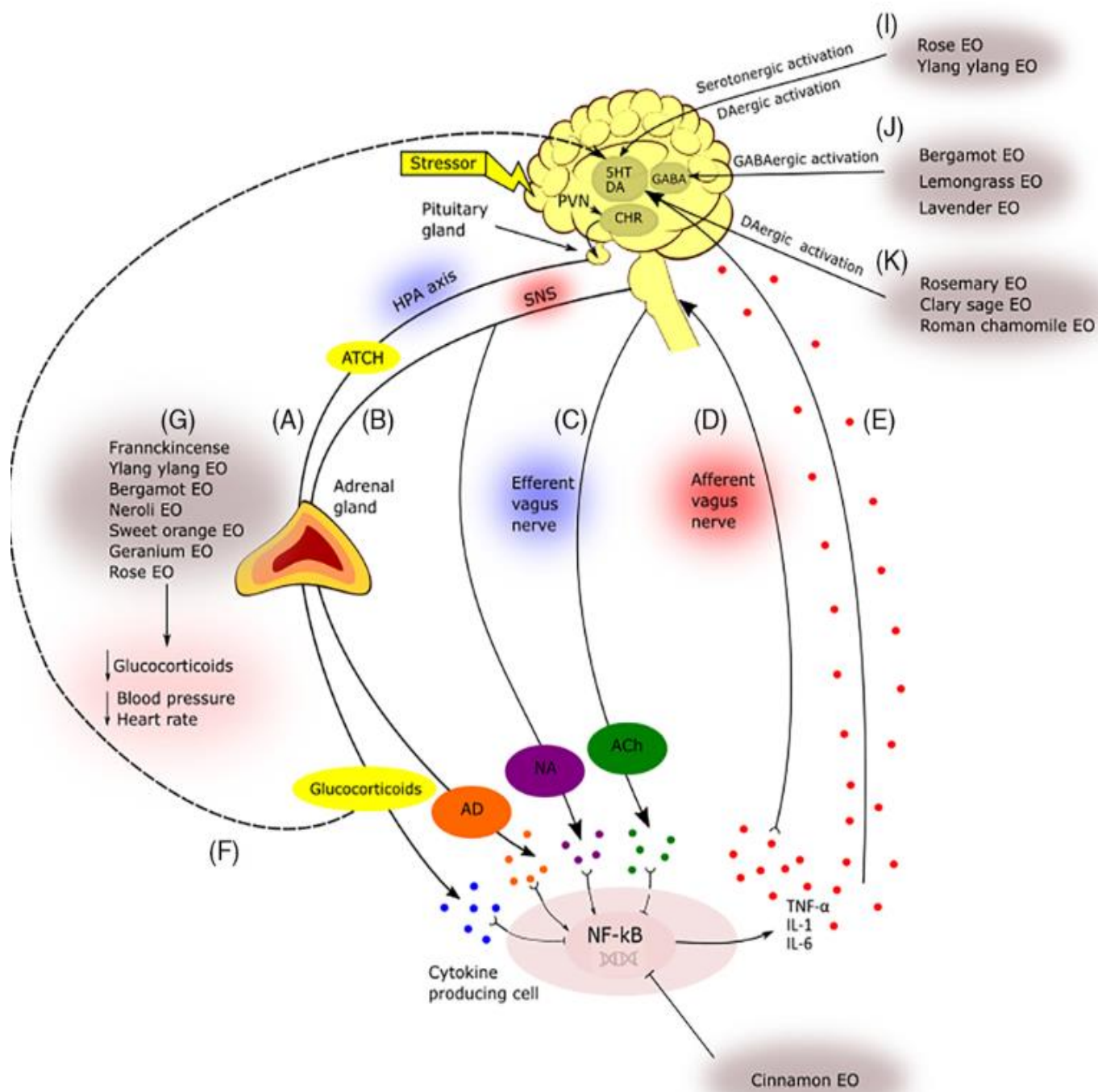


Figure 33 : Effets des HE sur le système nerveux(89)

#### 4.4.3. Huiles utilisées

Grâce à leur parfum agréable, les huiles essentielles sont appréciées par les patients(172). Dans le domaine psychologique et en particulier dans la gestion du stress, ce facteur parfum est important à considérer(172). En effet, ces HE permettent ainsi de transmettre un message chimique au niveau du bulbe olfactif puis au système limbique(172).

En aromathérapie, le choix dépend de plusieurs éléments : le profil du patient, les propriétés recherchées, les voies d'utilisation, les précautions d'emploi et l'éventuelle toxicité des huiles essentielles(174). Si la gestion du stress est évoquée par les odeurs les plus appréciées, trois grandes catégories olfactives peuvent être envisagées : les lavandes et lavandins, les huiles essentielles d'odeur citronnée (huiles essentielles d'agrumes et huiles riches en aldéhydes), et les huiles essentielles de conifères ( huiles de Sapins)(172).

- Les lavandes et lavandins

Les lavandes et lavandins (Lavande vraie, Lavande aspic et Lavandin super) sont riches en linalol (classé comme molécule allergisante) et acétate de linalyle(172). Ces composés biochimiques sont responsables de l'activité sédatrice aux propriétés benzodiazépine-like (172). Seule la Lavande vraie peut être utilisée chez les enfants car elle ne contient pas de camphre, interdite chez les plus jeunes(172).

- Les huiles essentielles à odeur citronnée

Les huiles essentielles à odeur citronnée sont représentées par les huiles essentielles d'agrumes et les huiles riches en aldéhydes(172).

Les huiles essentielles d'agrumes sont représentées par les huiles de Mandarine, Orange douce, Bergamote (qui calme le système nerveux autonome), Pamplemousse et Citron(172). C'est le limonène, un monoterpène qu'elles contiennent en grande quantité, qui leur confère une fragrance citronnée(172). Ces huiles sont riches en coumarines, elles sont sédatives et hypnotiques(172). Les huiles essentielles d'agrumes sont notamment très appréciées en diffusion et en olfaction(172). Cependant, ces huiles sont photo sensibilisantes dû à la présence

de coumarines, il convient ainsi d'éviter l'exposition au soleil dans les six heures qui suivent leur utilisation cutanée(172).

Les huiles essentielles riches en aldéhydes, à propriétés sédatives et calmantes, ont également, pour la plupart d'entre elles une odeur citronnée(172). Elles sont représentées par : la Verveine citronnée, la Mélisse, la Litsée citronnée, le Lemongrass et l'Eucalyptus citronné (l'HE d'Eucalyptus est classée comme très toxique en Australie)(172).

#### - Les HE de conifères

Les HE de conifères sont représentées par les huiles de Sapin(172). Epinette noire et Pruche (venant du Canada), Sapin baumier, Sapin de Sibérie, Sapin blanc du Jura sont, tout comme les HE d'agrumes, riches en monoterpènes(172). Mais c'est surtout l'acétate de bornyle (un ester), que toutes contiennent en plus ou moins grande quantité, qui leur confère une odeur de forêt apaisante(172). Ces HE peuvent être utilisées en diffusion ou en olfaction, voire par voie cutanée pour un effet stimulant ou apaisant selon les HE(172).

#### 4.4.4. Voies d'utilisation

##### - La voie olfactive

La voie olfactive est simple, économique et agit rapidement(172). Le stick olfactif par exemple se développe dans les hôpitaux et les établissements de soins(172). Un diffuseur d'huiles essentielles peut être utilisé(145). Le choix du diffuseur et d'une huile essentielle de qualité est un gage de sécurité, à condition de respecter les consignes du fabricant du dispositif en ce qui concerne les doses à utiliser. Les doses peuvent varier selon le type d'appareil choisi. La diffusion apporte bien-être et sérénité, et apaise ou stimule selon le mélange d'HE choisi (Tableau XIV )(172).

Tableau XIV : Exemples de diffusions (172)

<b>Diffusion calmante et apaisante</b>	Une part d'huile essentielle (HE) de Lavande vraie, une part d'HE de Pruche ou de Sapin de Sibérie et une part d'HE de Pamplemousse ou de Bergamote
<b>Diffusion facilitant l'endormissement, 15 minutes avant le coucher (jamais pendant le sommeil)</b>	Deux parts d'HE d'Orange douce et une part d'HE de Lavande vraie
<b>Diffusion relaxante</b>	Trois parts d'HE de Petit grain bigarade, deux parts d'HE de Mandarine et une part d'HE de Lavande vraie
<b>Diffusion dynamisante</b>	Trois parts d'HE de Citron et une part d'HE d'Épinette noire
<b>Diffusion relaxante et apaisante</b>	Trois parts d'HE de Pamplemousse, une part d'HE de Sapin blanc du Jura et d'Encens carterii

Les huiles essentielles de conifères, d'agrumes et de Lavande vraie sont souvent utilisées en diffusion. Il convient d'éviter de diffuser de grandes quantités d'huile de Lavande aspic ou de Lavandin super qui contiennent du camphre (une cétone neurotoxique). Le choix peut se porter sur une seule huile essentielle apaisante (Lavande vraie, Orange douce, Mandarine, Pruche, Sapin de Sibérie, Petit grain bigarade) ou plus stimulante (Citron, Épinette noire, Pin sylvestre) selon l'objectif recherché.

**Des mélanges harmonieux et efficaces peuvent aussi être proposés**, le choix se porte sur des formules contenant un nombre limité d'huiles essentielles(172) :

- Zen® de Pranarôm : Orange douce, Litsée citronnée, Cèdre de l'Atlas, Mandarinier ;
- Relaxation® du laboratoire Eona : Orange, Petit grain bigarade , Bois de Hô, Camomille romaine.

La diffusion est déconseillée en présence de jeunes enfants, femmes enceintes ou allaitantes, patients asthmatiques, et personnes sujettes aux allergies(172). Il convient de s'assurer que personne ne présente de contre-indication et d'arrêter la diffusion en cas de gêne respiratoire. Le temps de diffusion doit être limité à une heure par jour, en sessions de 10 à 15 minutes(172).

- La voie cutanée

La voie cutanée prend le relais de la voie olfactive pour une action plus prolongée(172). L'application cutanée agit plus durablement que l'olfaction. Ces deux voies d'administration peuvent ainsi être combinées. Les huiles essentielles sélectionnées doivent être bien tolérées au niveau cutané et être systématiquement mélangées à une huile végétale (HV).

Avant toute première utilisation, il est recommandé de réaliser un test d'allergie au pli du coude en y versant deux ou trois gouttes du mélange. Si aucune réaction n'est détectée dans les 15 minutes, celui-ci peut être utilisé. Ce test doit être effectué systématiquement chez un patient sujet aux allergies. Quant à l'application d'une huile essentielle photo sensibilisante (comme par exemple les huiles essentielles d'agrumes), elle proscrit l'exposition solaire dans les six heures qui suivent.

**Le mélange HE et HV s'applique préférentiellement sur : les poignets, le plexus solaire, la plante des pieds** (zone particulièrement adaptée chez les enfants mais attention au risque de glissade), voire de part et d'autre de la colonne vertébrale.

**Le mélange doit être conservé dans un flacon ou dans un roll-on** (en verre de préférence). Le *roll-on* présente plusieurs avantages : il est aisé de s'en servir sans toucher le mélange avec les mains, ce qui permet de l'utiliser facilement plusieurs fois par jour, il est transportable et ne risque pas de se renverser. Il est préférable d'utiliser le flacon lorsqu'une quantité importante du mélange est nécessaire, par exemple si la préparation doit être utilisée sur une grande surface corporelle, comme cela est le cas pour un massage détente ou anti-stress (Tableau XV).

Tableau XV : Exemples de massages anti-stress(172)



<b>Massage très sédatif</b>	Quatre gouttes d'huile essentielle (HE) de Lavande vraie ou de Petit grain bigarade et deux gouttes d'HE de Camomille noble dans 9,8 mL d'huile végétale (HV)
<b>Massage contre les tensions musculaires</b>	Quatre gouttes d'HE de Lavandin super et deux gouttes d'HE d'Eucalyptus citronné dans 9,8 mL d'HV
<b>Massage pour soulager des manifestations digestives liées au stress</b>	Quatre gouttes d'HE de Petit grain bigarade et deux gouttes d'HE de Marjolaine à coquille dans 9,8 mL d'HV

<sup>1</sup> Pour un massage relaxant sur la totalité du corps, une concentration faible doit être privilégiée : 2 % maximum (0,2 mL, soit six gouttes d'huile essentielle environ et 9,8 mL d'huile végétale pour un flacon de 10 mL).

- Relaxation® de Phytosun Arômes (Roll-on) : Petit grain bigarade, Camomille romaine, Néroli, Valériane, Mandarine rouge, Ylang-ylang, Lavande fine ;
- Relaxation® de Phytosun Arômes (huile de massage) : Lavande, Citronnelle de Java, Petit grain bigarade, Palmarosa, Camomille noble, Géranium et HV de Macadamia.
- Voie orale et bain

Lorsque la voie orale s'avère nécessaire, l'utilisation d'une goutte d'HE de Marjolaine à coquilles dans dix gouttes d'HV trois fois par jour pendant sept à dix jours peut être proposée. La marjolaine est légèrement antidépressive et agit entre autres, sur les manifestations physiques du stress, les douleurs abdominales et la tachycardie.

Pour réaliser un bain aux HE, il est primordial de choisir des HE bien tolérées par la peau (Tableau XVI). Les HE doivent être réduites dans une base pour le bain, une HV par exemple. L'utilisation d'HE pure expose à un risque de brûlures, d'autant que la chaleur du bain augmente l'agressivité de certaines d'entre elles, comme l'HE de Citron.

Tableau XVI : Exemples de mélanges pour le bain (172)

<b>Bain relaxant adulte</b>	Selon les préférences olfactives, dix à quinze gouttes d'huile essentielle (HE) de Lavande vraie ou de Petit grain bigarade dans une base pour le bain L'HE de Mandarine, riche en monoterpènes agressifs, peut être utilisée si la peau n'est pas sensible et si le bain n'est pas trop chaud, la chaleur renforce l'agressivité cutanée
<b>Bain relaxant enfant</b>	Une goutte d'HE par année d'âge, soit pour un enfant de 7 ans sept gouttes d'HE de Lavande vraie ou de Petit grain bigarade dans une base pour le bain
<b>Bain dynamisant adulte</b>	Cinq gouttes d'HE d'Épinette noire (présence de monoterpènes : attention à la chaleur du bain) et dix gouttes d'HE de Ravintsara ou d'Eucalyptus radié

#### 4.4.5. Vigilance et conseils

L'équipe officinale amenée à dispenser des huiles essentielles (dont certaines appartiennent au monopole) peuvent faire face à : une vente spontanée, un conseil pharmaceutique, une prescription médicale(145). Malgré la démocratisation de l'usage des huiles essentielles, très peu d'accidents graves sont rapportés. La plupart des incidents se limitent à des réactions d'irritation cutanéomuqueuse plus ou moins sévères et d'allergie(145).

##### - Cas d'intoxications : réactions cutanées

L'utilisation des HE en mélange augmente le risque d'intoxication et les intoxications les plus courantes sont liées à une application cutanée(185). Une utilisation par voie cutanée n'empêche pas le passage systémique, il convient donc respecter les doses maximales (deux gouttes réduites dans une huile végétale à répéter au maximum trois fois par jour si besoin).

D'après une enquête sur la survenue d'intoxications après l'utilisation d'huiles essentielles (à Angers) : « Les symptômes occasionnés concernent majoritairement une application cutanée (75 %) et restent de courte durée et sans gravité (les voies orale et respiratoire correspondent respectivement à 25 % et 33 % des intoxications). Les principales intoxications impliquent les HE de Cannelle, Lavande officinale et Tea-tree »(185).

Les pharmaciens d'officine sont par conséquent confrontés à des intoxications cutanées liées à une application parfois prolongée des HE sur la peau(185). Les réactions cutanées sont généralement des rougeurs sur la peau, il s'agit de brûlures légères qu'une crème cicatrisante suffit à soulager.

- Photosensibilisation

Certaines HE sont photo sensibilisantes(185). Cela concerne en particulier les essences obtenues par pression à froid car elles contiennent des furanocoumarines qui sensibilisent la peau lors d'une exposition au soleil. La structure chimique des coumarines (poly-cycles insaturés) emmagasine la charge énergétique des ultra-violets avant de la redistribuer, entraînant des lésions au niveau des tissus, des cellules et de leur ADN. Les huiles essentielles issues de l'hydrodistillation des essences végétales d'agrumes ainsi que les huiles essentielles d'Apiacées sont susceptibles de contenir des dérivés coumariniques(186). Il est donc important de recommander de bien attendre six heures entre l'application d'une HE photo sensibilisante (Orange, Bergamote, Citron, Pamplemousse) et une exposition au soleil(185).

- Contre-indications

Le pharmacien se doit de rappeler les principales contre-indications des HE et notamment :

- Les enfants de moins de 6 ans ;
- Les femmes enceintes ;
- Les personnes épileptiques ;
- Les personnes asthmatiques(185).

La plupart des HE sont contre-indiquées chez la femme enceinte car aucune étude de toxicité n'est déontologiquement réalisable dans cette population(186). Par conséquent, l'utilisation d'huiles essentielles pendant la grossesse ne devrait se faire, dans tous les cas, qu'après avis d'un médecin ou d'un spécialiste en aromathérapie(186).

- Conseils à l'officine

Les huiles essentielles sont le plus souvent présentées dans des petits flacons de verre ambré(186). Ce type de flacon ambré ne filtre pas tous les ultraviolets(186). Il est conseillé de conserver les huiles à l'abri de la lumière et à l'abris de températures élevées pour une meilleure stabilité dans le temps(186). Le pharmacien peut conseiller en plus de le laisser dans son emballage ( carton), rangé dans un meuble(186). De plus, afin d'éviter tout risque de confusion dans le lieu de vie, il peut être conseillé de tenir les flacons hors de portée des enfant et loin de tout emplacement où ils pourraient être confondus avec des médicaments ( tels que des collyres par exemple)(186).

#### 4.5. Micronutrition

Les composants de l'alimentation se distinguent en deux groupes : macronutriments et micronutriments(165). Les macronutriments qui fournissent les calories, c'est-à-dire l'énergie comprennent lipides, glucides et protéines. Les micronutriments ne jouent aucun rôle énergétique mais sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme.

Les micronutriments sont des éléments que l'organisme ne sait pas synthétiser à quelques exceptions près. Ils doivent donc être apportés par l'alimentation. Bien qu'ils ne soient nécessaires qu'en très faible quantité, leur rôle est prépondérant dans de nombreux processus physiologiques, ils sont donc indispensables à la santé. Les micronutriments comprennent : les vitamines, minéraux, oligoéléments. Cependant, en micronutrition, d'autres catégories de micronutriments sont considérées : polyphénols, flavonoïdes, caroténoïdes ; acides gras polyinsaturés (oméga 3) ; acides aminés essentiels ; pré et probiotiques.

Les troubles anxieux apparaissent plus facilement dans trois circonstances micro nutritionnelles(125) : les déficits en micronutriments ; les troubles fonctionnels ; les perturbations de la régulation des écosystèmes.

##### 4.5.1. Déficit en micronutriments essentiels

Le modèle alimentaire s'accompagne souvent de déficits en micronutriments essentiels jouant un rôle important dans la régulation de la réponse anxieuse(125). Trois groupes de micronutriments sont associés à divers troubles dont les troubles anxieux(125) : les minéraux et oligoéléments, les vitamines, les phyto-micronutriments( regroupant polyphénols, caroténoïdes, et fibres)(125). La prise en charge diététique et micro nutritionnelle permet une action sur le système nerveux, illustrée par le Tableau XVII (144).

L'objectif est de réduire l'inflammation, rétablir la neurotransmission et réguler l'axe neuroendocrinien par l'apport de :

- Minéraux et oligoéléments (magnésium, zinc, sélénium, fer, manganèse, potassium) ;
- Vitamines B (B1, B6, B9, B12 sont impliquées dans la synthèse des neurotransmetteurs), vitamines C et E (antioxydantes et anti-inflammatoires), vitamine D ;
- Acides gras oméga-3 (acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque) : agissent sur la neuroplasticité et permettent la synthèse de molécules anti-inflammatoires ;
- Acides aminés qui participent à la synthèse des neurotransmetteurs (la L-tyrosine : précurseur de la dopamine, et le L-tryptophane : précurseur de la sérotonine) ;
- Phyto-nutriments et plantes (effets anti-inflammatoires et antioxydants)(144).

Tableau XVII : Action des nutriments sur le système nerveux(144)

Tableau 2. Action des nutriments sur le système nerveux.			
Nutriments	Réduction de l'inflammation	Rétablissement de la neurotransmission	Régulation de l'axe neuroendocrinien
Minéraux et oligoéléments (magnésium, zinc, sélénium, fer, manganèse et potassium)	X	X	
Vitamines B, C, D, E	X	X	
Acides gras oméga-3 (acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque)	X	X	
Acides aminés (L-tyrosine et L-tryptophane)		X	
Phytonutriments et plantes (adaptogènes : rhodiola, safran, millepertuis)	X	X	X

- Les minéraux et oligoéléments

Les minéraux ( sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphore) sont présents dans l'alimentation sous forme de sels(165). Ils sont indispensables à la vie des cellules, et nécessaires à tous les organes, notamment le cerveau. Ils sont souvent des coenzymes, ce qui signifie que certaines enzymes ne peuvent pas fonctionner sans la présence de ces minéraux.

Les oligo-éléments sont à l'état de traces dans l'organisme, ces micronutriments (fer, iode, cuivre, fluor, chlore, zinc, cobalt, sélénium, manganèse...) peuvent : être des éléments constitutifs des tissus, intervenir dans l'activité des enzymes et des hormones. Ces substances proviennent obligatoirement de l'alimentation et les capacités de stockage de l'organisme sont très limitées : les apports doivent donc être réguliers.

Le magnésium joue un rôle essentiel dans la régulation de l'activité de la cellule nerveuse, et un déficit en magnésium est associé à une hyperexcitabilité(125). Les manifestations cliniques de l'hyperexcitabilité sont une plus grande vulnérabilité au stress, une réponse anxieuse exacerbée et des manifestations psychosomatiques telles que des spasmes, palpitations et dysesthésies(125). Le magnésium est myorelaxant et modère la sécrétion d'adrénaline, évitant l'épuisement (145). Enfin, en alcalinisant, il rétablit l'acidité induite par un stress(145).

La complémentation en magnésium est souvent proposée en traitement complémentaire de l'anxiété pathologique : un apport quotidien de 200 à 400mg de magnésium élément, sous forme organique, peut être conseillé dans la prise en charge des troubles anxieux(125). De nombreuses synergies micro nutritionnelles favorisent la biodisponibilité du magnésium telles que l'apport de vitamine D, de taurine à petites doses ou encore de vitamine B6(125).

Le zinc est le second micronutriment moteur de la réponse à l'anxiété(125). Le déficit est fréquent chez les jeunes enfants et les personnes âgées mais est moins prévisible chez l'adulte, dont les taux sont cependant abaissés chez les personnes souffrant de troubles de l'humeur(125). Un déséquilibre de la balance zinc-cuivre est lié à l'anxiété : un excès de cuivre et une insuffisance de zinc favorisent l'apparition de comportements anxieux(125). Une fuite excessive de magnésium et de zinc au niveau urinaire est observée dans ces pathologies(125). La complémentation est conseillée à hauteur de 15 mg de zinc élément par jour sous une forme organique bien tolérée(125).

Le fer est un des minéraux essentiels de la régulation en psychiatrie(125). Le déficit est fréquent chez les enfants et les femmes en période d'activité génitale(125). L'ensemble des troubles neuropsychiatriques sont corrélés au statut en fer, reflété par la ferritine(125). Chez les personnes déficitaires souffrant d'anxiété, un apport complémentaire est proposé à dosage proche des apports nutritionnels conseillés : soit environ 15 mg par jour, et sous des formes organiques, mieux tolérées(125).

Le potassium est un minéral important à dose pondérale(125). Il n'existe cependant pas aujourd'hui d'apports nutritionnels conseillés. Les besoins sont estimés à plusieurs grammes par jour : autour de 4 à 5 grammes(125). Un déficit de potassium est ainsi associé à des symptômes anxieux, notamment chez la personne âgée(125). Une alimentation source de potassium qui comprend des grains complets et des végétaux est recommandée(125).

#### - Les vitamines

Les vitamines sont des substances soient hydrosolubles (solubles dans l'eau) ou liposolubles (solubles dans les graisses)(165). Elles sont en grande majorité apportées par l'alimentation et sont essentielles aux réactions métaboliques de l'organisme. Leurs rôles peuvent être très variés : transporteur, cofacteur de réaction, messenger, etc. Certaines ont des propriétés antioxydantes (vitamines A, C, E).

Les vitamines du groupe B sont toutes impliquées dans la physiologie du système nerveux central(125). Les déficits sont variables en fonction des individus, du modèle alimentaire et du type de vitamine. Les déficits les plus fréquemment observés en Europe concernent la vitamine B9 (folates, ou acide folique), la vitamine B12, puis la B1 et la B6(125).

La vitamine B9 (acide folique) est apportée majoritairement par les légumes verts à feuilles(125). Le déficit est fréquent et un manque de cette vitamine est corrélé à des troubles de l'humeur, à de mauvaises réponses au traitement en particulier des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ainsi qu'à des troubles anxieux(125). Les méthyl folates correspondent à des formes galéniques directement assimilables et bioactives(125).

La vitamine B12 est également impliquée. Un déficit en vitamine B12 se conjugue à des troubles dépressifs et anxieux(125). Cette vitamine est essentielle dans la régulation des troubles de l'humeur. L'augmentation de la consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons ou de metformine est aujourd'hui la principale cause de déficit iatrogénique en vitamine B12(125). Enfin, les personnes âgées et les végétaliens sont aussi déficitaires par un manque d'apport(125).

Les vitamines B1 et B6 sont également impliquées dans la survenue de troubles anxieux(125). Leur déficit est fréquent notamment chez les personnes consommatrices de produits raffinés(125).

La vitamine D est de plus en plus étudiée au niveau neuropsychiatrique(125). Son déficit semble participer à l'apparition de troubles anxieux, bien que cela soit encore controversé(125). En fonction de l'âge et du statut initial, le besoin oscille entre 400 unités internationales et 2 000 unités par jour(125).

- Les phyto-nutriments : polyphénols, caroténoïdes, et fibres

Les polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes sont des molécules majoritairement rencontrées dans les fruits et légumes, qui ont notamment de puissantes propriétés antioxydantes(165). Ils participent ainsi à la protection des cellules au quotidien contre les agressions telles que le stress. Cette catégorie de micronutriments joue un rôle essentiel en neuropsychiatrie(125).

#### 4.5.2. Troubles fonctionnels cellulaires

Les troubles fonctionnels cellulaires sont rencontrés dans l'anxiété généralisé et les dépressions(125). Ces troubles peuvent être de trois types : l'inflammation ; l'oxydation ; les troubles de la méthylation.

- L'inflammation



Les états inflammatoires de bas grade sont au cœur du processus anxieux(125). Leur résolution dépend des apports en acides gras essentiels, notamment en acides gras oméga 3 à longue chaîne : acides eicosapentaénoïque ( EPA) et docosahexaénoïque ( DHA)(125). Ces derniers sont apportés par les poissons gras, abondants dans le modèle alimentaire méditerranéen(125). Les polyphénols représentent le deuxième groupe de micronutriments indispensables pour la résolution de l'inflammation de bas grade cérébrale(125).

- Le stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans de nombreux troubles psychiatriques fonctionnels et neurodégénératifs(125). L'anxiété est également associée à un stress oxydant dont la gestion dépend majoritairement du bon statut en vitamines et minéraux antioxydants ou cofacteurs d'enzymes antioxydantes (vitamine C, sélénium, zinc), mais aussi d'apport en polyphénols et caroténoïdes(125).

- Les troubles de la méthylation

La méthylation est dépendante étroitement de l'apport en végétaux(125). En effet, une alimentation riche en légumes à feuilles constitue une excellente source de folates (B9), facteur limitant de la méthylation(125). Un apport optimal en vitamine B12, zinc, vitamines B6 et B2 est également nécessaire(125).

#### 4.5.3. Troubles des écosystèmes

- L'écosystème neuroendocrinien et l'axe corticosurrénalien du stress

L'écosystème endocrinien intervient dans la réponse anxieuse à travers la libération de cortisol notamment, en réaction aux stress répétés(125). L'évaluation du taux de cortisol est associée à des troubles anxieux. Le dosage du cortisol salivaire est un bon témoin de la charge du stress chronique et de la réponse anxieuse. La modulation de cette réponse constitue l'une des cibles thérapeutiques en micronutrition. Elle fait appel à des apports en magnésium, mais surtout en phyto-micronutriments, avec des plantes dites « adaptogènes » telles que la rhodiole, l'ashwagandha et le romarin par exemple(125). Ces plantes associées à des micronutriments

sous forme de compléments alimentaires, possèdent la propriété de réduire l'élévation excessive de cortisol tout en respectant la réponse adaptative biologique naturelle(125).

- L'écosystème nerveux central et la neurotransmission

La synthèse de la dopamine peut être favorisée par un apport en L-tyrosine, acide aminé précurseur. La L-tyrosine équilibre l'humeur, réduit l'anxiété et accroît l'activité cognitive. Un apport de L-tyrosine de 1 000 mg par prise en matinée exerce un effet favorable sur l'anxiété(125).

Le L-tryptophane est l'acide aminé précurseur, nécessaire à la synthèse de la sérotonine. Ainsi cette synthèse peut être améliorée par la prise, en soirée ou dans l'après-midi, de L-tryptophane(125). Dans l'anxiété, l'efficacité thérapeutique apparaît à partir de 150 mg par prise. Cependant, une dose de 500 à 800 mg par jour est plus efficace(125)., L'administration doit être éloignée de toute consommation d'aliments riches en protéines qui entraînent un effet de compétition(125). Enfin, un apport en curcuma, polyphénols de thé ou de romarin, en café ou extraits de safran participe à l'optimisation de cet apport(125).

Le GABA est certainement l'un des plus importants neurotransmetteurs dans la physiopathologie de l'anxiété(125). L'apport de GABA peut se réaliser avec des compléments alimentaires car cette petite molécule passe la barrière hémato-encéphalique(125). De plus, l'apport en magnésium, calcium, zinc, potassium et lithium à très faible dose facilite la liaison du GABA sur son récepteur et exerce donc un effet anxiolytique(125).

De nombreux phyto-micronutriments ou extraits de plantes favorisent la libération ou l'activité du GABA(125). Par exemple, la théanine (L- $\gamma$ -glutamylethylamide, acide aminé présent dans le thé, analogue structurel du glutamate) décuple son effet au niveau cérébral et exerce une puissante action anxiolytique(125). La théanine est d'ailleurs présente dans de nombreux compléments alimentaires formulés pour un effet anxiolytique. L'alpha-casozépine (peptide issue du lait) agit de la même façon(125). Pris par voie alimentaire dans des compléments, il exercerait une action anxiolytique puissante, comparable à celle des benzodiazépines, mais sans aucune accoutumance(125).

Les polyphénols ont des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, et ont montré des propriétés neuro-régulatrices intéressantes dans la prise en charge des troubles anxieux(125).

Le

Tableau XVIII donne des polyphénols étudiés dans les TA. Ces polyphénols sont présents dans le thé vert, le café, les myrtilles, le curcuma, le céleri, vin rouge, etc et ont des actions sur plusieurs neurotransmissions.

Tableau XVIII : Polyphénols étudiés dans les troubles anxieux(55)

Substances	Actions	Ingrédients
(-) Epicatechine (-) Epicatechine-3-gallate (-) Epigallocatechine Acide caféique	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA, diminution de l'inflammation, diminution de l'ACTH	Thé vert
Acide chlorogénique	Activation de la voie GABA (acide gamma-aminobutyrique)	Prune, mirabelle, pomme, cerise, café et thé
Baies de vaccinium (anthocyanes)	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA, diminution de l'inflammation	Myrtilles ( <i>highbush</i> , <i>rabitteye</i> )
Baies rouges (anthocyanes)	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA	
Cacao	Diminution de l'inflammation	
Curcumine	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA	Curcuma
Epigallocatechine -3- gallate	Modulation de la voie GABA, augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA, diminution de l'inflammation, diminution de l'ACTH	Thé vert
Flavone apigénine Flavonol quercétine Isorhamnetine Kaempférol	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA	Céleri <i>Ginkgo biloba</i>
Pyrogallol	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA, diminution de l'inflammation, diminution de l'ACTH	Thé vert
Stillbène trans-resvératrol	Augmentation des niveaux de 5-HT, DA et NA	Vin rouge

ACTH : adénocorticotropine hormone ; DA : dopamine ; NA : noradrénaline ; 5-HT : sérotonine.

Les acides gras sont retrouvés principalement dans les matières grasses, et sont nécessaires au bon fonctionnement des cellules. Parmi eux, les acides gras polyinsaturés (AGPI) tels que les oméga 3 et oméga 6 sont qualifiés d'indispensables(165). Ils sont définis comme « acides gras rigoureusement requis pour la croissance normale et les fonctions physiologiques des cellules,

mais non synthétisables par l'Homme ou l'animal ou synthétisés en quantité insuffisante par rapport au besoin. Ils doivent donc être apportés par l'alimentation ».

Leurs précurseurs sont l'acide linoléique (omégas 6) et l'acide alpha linolénique (omégas 3). Ils proviennent uniquement de l'alimentation et notamment des huiles végétales telles que l'huile de colza, de noix, de cameline, de bourrache ou d'onagre. Les précurseurs des omégas 3 peuvent également être apportés directement par les poissons gras, ou en complément.

Très souvent déficitaires, ces acides gras peuvent exercer un effet anxiolytique, en plus de leurs propriétés anti-inflammatoires en facilitant la neurotransmission et la neuroplasticité cérébrale(125). Certaines études ont mis en évidence le rôle des omégas 3 dans les fonctions cérébrales telles que la mémoire, l'anxiété ou la dépression(165).

#### 4.5.4. Conseils à l'officine

Les compléments alimentaires peuvent constituer une alternative possible aux classiques benzodiazépines et autres produits à visée psychotrope(55). L'ensemble des stratégies d'action de ces compléments alimentaires vise à rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs, à agir sur l'axe du stress et à induire un effet anxiolytique ou relaxant(55). Ils favorisent aussi un microbiote intestinal sain. Les compléments alimentaires permettent de compenser les différentes carences en magnésium et en vitamines B observées notamment dans les états de stress ou d'irritabilité(145).

De nombreuses substances sont susceptibles d'être utilisées dans le domaine de l'anxiété : des minéraux, acides aminés, des plantes et des polyphénols(55). Toutefois, l'Autorité européenne de sécurité des aliments n'a pas défini le cadre des troubles anxieux et a limité pour l'instant les allégations de santé à la formule « *contribue aux fonctions psychologiques normales* »(55).

Face à des patients venant demander conseil dans le cadre d'une anxiété, il convient d'éliminer une tendance dépressive forte(55). Sous réserve de cette restriction et en l'état des connaissances actuelles, le pharmacien peut conseiller les produits qui contiennent :

- Des minéraux (magnésium, sélénium) et des vitamines (B6, B12 et C) ;
- Des acides aminés (tryptophane, arginine, lysine et tyrosine qui agissent sur la production de sérotonine) ;

- De la camomille, de la mélisse, de la passiflore et de la valériane qui influenceront sur le système GABA ;
- Des polyphénols extraits de thé vert ou de Ginkgo biloba qui agissent sur la sérotonine, mais aussi sur la dopamine et la noradrénaline(55).

Ces délivrances doivent toujours être accompagnées de conseils, notamment des conseils hygiéno-diététiques(55). Des spécialités sont également disponibles (magnésium) :

Biocébé Nutergia® : vitamines B1, B2, B9, D, C et E, zinc et chrome, bio flavonoïdes : 1 à 2 gélules pendant le repas en cure d'un mois à renouveler

Ergystress® : glycérophosphates de magnésium, carbonates et oxyde de magnésium : 1 à 3 gélules avant le petit déjeuner à jeun, en cure de 20 jours à renouveler (adulte et enfant à partir de 12 ans)(145).

Ergymag® : désacidifiant et reminéralisant, vitamine B, potassium, calcium et magnésium : 2 gélules par jour aux repas en cure de 1 à 2 mois

Oligosol® magnésium ou Granions® magnésium : 2 à 3 fois par jour (adulte)

D-Stress® : glycérophosphate de magnésium, taurine, vitamine B et arginine : 2 à 4 gélules par jour aux repas

Pédiakid nervisoté® : passiflore, mélisse, gentiane, bigaradier, magnésium, phosphore et vitamine B6 goût cassis : 1 cuillère à café matin et midi avant 5 ans ; 2 cuillères à café matin et midi après le repas en cure de 1 à 2 mois après 5 ans(145).

## 4.6. Homéopathie et Fleurs de Bach

### 4.6.1. Souches pour l'anxiété

L'homéopathie est basée sur l'affirmation selon laquelle les maladies peuvent être traitées à l'aide de substances produisant des symptômes similaires(187). La plupart du temps, ceux-ci ont été fortement dilués dans de l'eau ou de l'alcool afin qu'aucune ou seulement quelques molécules de l'ingrédient actif ne soient présentes(187). Le Conseil consultatif scientifique des

académies européennes note que les produits homéopathiques ne sont pas plus efficaces que les placebos pour traiter les problèmes de santé(187). **Cependant, des souches homéopathiques** ont une indication dans les pathologies anxieuses et quelques-unes prennent une place à part entière dans l'arsenal thérapeutique(146).

*Gelsemium sempervirens* est indiqué dans les cas de stress associant une fatigue musculaire généralisée, des tremblements, des céphalées, des vertiges, une tendance diarrhéique ou encore une polyurie(146). Une situation d'angoisse aiguë (examen ou entretien d'embauche) peut ainsi être soulagée au moyen d'une dose de 15 ou 30 CH la veille, puis de trois à cinq granules ou d'une dose de 9 ou 15 CH le matin même. En cas d'anxiété chronique, la posologie conseillée est de trois à cinq granules 9 ou 15 CH tous les matins.

*Ignatia amara* est indiqué lorsque le stress entraîne une hypersensibilité et/ou une hyperactivité(146). Cette souche est adaptée à différentes situations : chagrin, déception sentimentale, deuil, peur, vexation mais aussi trac par anticipation. Il s'agit d'une souche ayant un tropisme à la fois cardiaque (palpitations, spasmes musculaires) et digestif (nœud à l'estomac, spasmes). La posologie recommandée est de trois à cinq granules de 15 CH 3 à 5 fois par jour, progressivement diminuée par la suite. Une dose de 30 CH peut être associée au réveil.

*Staphysagria* est indiquée dans les suites de colères intériorisées, les situations de vexation, et dans les formes d'anxiété associant des troubles du sommeil(146). Elle s'utilise à raison d'une dose quatre matins de suite (9, 12, 15 et enfin 30 CH le quatrième matin), puis d'une dose de 30 CH par semaine à une fois par mois selon l'amélioration des symptômes.

*Nux vomica* possède plusieurs indications thérapeutiques(146). Cette souche est indiquée lors de troubles du comportement qui se manifestent par une irritabilité, une colère, une agressivité, une hypersensibilité aux bruits et aux odeurs, mais aussi par une insomnie, qu'il s'agit de difficultés d'endormissement ou d'un réveil aux environs de 3 heures du matin. La posologie est de trois à cinq granules 15 ou 30 CH une à plusieurs fois dans la journée, avant que les doses ne soient espacées progressivement selon l'amélioration de l'état général. À l'occasion d'un

surmenage associé à des troubles du sommeil, il est conseillé de prendre trois à cinq granules au coucher. La prise de trois granules peut être renouvelée en cas de réveil nocturne.

*Kalium phosphoricum* est indiqué en cas de troubles du comportement en relation avec un surmenage intellectuel, se manifestant notamment par une fatigue à la fois intellectuelle et physique, une nervosité, une anxiété, des céphalées, des troubles de la mémoire, une hypersensibilité au bruit et au toucher, etc(146). Cette souche est particulièrement indiquée chez les étudiants surmenés afin d'améliorer la capacité intellectuelle. Dans ce cas, la posologie à conseiller est de cinq granules de *Kalium phosphoricum* matin et soir tout au long de la période de surmenage.

Différents complexes à base de plusieurs souches homéopathiques traitent les troubles légers de l'anxiété(145) :

- Sédatif PC® : 2 comprimés ou 5 granules 3 fois par jour ;
- Lehning L72® : 30 gouttes 3 fois par jour chez l'adulte et 15 gouttes 3 fois par jour chez l'enfant ;
- Zénalia® : 1 comprimé matin et soir dès les premiers symptômes en cures de 15 jours ;
- Homéogène 46® : 2 comprimés à sucer trois fois par jour ;
- Biomag® : association de magnésium à action synergique : 2 comprimés 3 fois par jour à croquer chez l'adulte et 1 comprimé 3 fois par jour chez l'enfant.

#### 4.6.2. En pratique

Le traitement homéopathique peut être pris quel que soit le cas au moment de la crise et toutes les heures par la suite, 3 granules de l'une des souches suivantes, en fonction de la cause, des modalités, des sensations et des conséquences de l'angoisse(145).

##### Selon la cause

- Appréhension d'un événement (anxiété d'anticipation) : Argentum nitricum 9 CH

- Anxiété survenant pendant un épisode de fièvre, peur de mourir : Aconitum napellus 9 CH
- Angoisse née d'une frayeur : Aconitum napellus 9 CH
- Anxiété faisant suite à une contrariété : Ignatia amara 9 CH(145).

#### Selon les modalités

- Aggravation de l'angoisse dans les moments de solitude : Arsenicum album 9 CH
- Aggravation de l'angoisse nocturne : Arsenicum album 9 CH, en cas de cauchemars : Stramonium 15 CH
- Aggravation de l'angoisse à la tombée de la nuit : Phosphorus 9 CH
- Amélioration de l'angoisse en mangeant : Anacardium orientale 9 CH
- Amélioration de l'angoisse en compagnie : Phosphorus 9 CH(145).

#### Selon les sensations

- Sensation de mort imminente : Aconitum napellus 9 CH
- Sensation d'auto-accusation : Aurum metallicum 9 CH
- Sensation de pesanteur sur la poitrine et boule dans la gorge : Ignatia 9 CH
- Sensation d'angoisse ressentie sur l'estomac : Kalium carbonicum 9 CH(145).

#### Selon les conséquences de l'angoisse

- Palpitations : Aconitum napellus 9 CH
- Tics : Agaricus 9 CH
- Claustrophobie, déséquilibre à la marche, vertige : Argentum nitricum 9 CH
- Agitation incessante : Arsenicum album 9 CH
- Tremblements : Gelsemium 9 CH
- Bégaiements : Stramonium 9 CH
- Sueurs froides : Veratrum album 9 CH(145).

#### 4.6.3. Chez l'enfant

Des événements peuvent être à l'origine d'anxiété, voire d'angoisse chez l'enfant(145). En homéopathie, 5 granules par jour peuvent alors être donnés pendant 15 jours :



- En cas de troubles faisant suite à une peur : Gelsemium 15 CH
- A la suite d'émotions fortes : Ignatia amara 15 CH
- A la suite d'un deuil : Aresnicum album 15 CH
- A la suite d'un chagrin : Natrum muriaticum 15 CH
- Si l'enfant est capricieux : Chamomilla 15 CH
- S'il est hyperactif, ne supporte pas une contrariété : Nux vomica 15 CH
- S'il est jaloux et devient violent : Hyoscyamus niger 15 CH
- S'il est collant avec sa mère et agité : Lachesis mutus 15 CH
- S'il est autoritaire et a besoin de commander : Aurum 15 CH
- S'il se sent vexé ou injustement puni : Staphysagria 15 CH
- S'il est inquiet et se sent faible : Silicea 15 CH
- S'il se sent abandonné : Pulsatilla 15 CH(145).

#### 4.6.4. Fleurs de Bach

Les élixirs floraux du médecin britannique Edward Bach sont une forme particulière d'homéopathie, et non de phytothérapie(188). Développés en Grande-Bretagne dans les années 1930, ces élixirs sont aujourd'hui disponibles dans de nombreux pays(188). Leur utilisation se fonde sur le principe qu'il existerait des correspondances entre certaines fleurs et les conflits majeurs qui nuisent à la santé(188). Leur utilisation permettrait de corriger ces émotions négatives, à l'origine de nombreuses maladies(188).

## CONCLUSION

Avec une personne sur cinq touchée par un épisode anxieux au cours de sa vie, les troubles anxieux sont le groupe le plus courant des troubles mentaux. La physiopathologie de l'anxiété, bien que complexe, laisse des ouvertures à de nombreuses cibles thérapeutiques pour de potentiels nouveaux traitements et diagnostics.

Ce diagnostic repose aujourd'hui sur les déclarations des patients qui éprouvent une multiplicité de symptômes divers et variés. Cela contribue à un diagnostic pas toujours évident pour les médecins, d'autant plus que la frontière entre l'anxiété normale et pathologique est parfois mince.

La prévalence élevée, les difficultés diagnostiques, l'évolution souvent chronique et comorbide et les limites des traitements actuels des troubles anxieux orientent de plus en plus les patients vers d'autres approches thérapeutiques. Ces approches incluent des approches psychothérapeutiques et des approches complémentaires (l'hygiène de vie, le microbiote, la phytothérapie, l'aromathérapie, la micronutrition, l'homéopathie). Le pharmacien est ainsi au centre de toutes ces approches et peut orienter au mieux ses patients.

## BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. ALD n°23 - Troubles anxieux graves [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves](https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves)
2. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *The Lancet*. 6 mars 2021;397(10277):914-27.
3. Klein AS, Dolensek N, Weiland C, Gogolla N. Fear balance is maintained by bodily feedback to the insular cortex in mice. *Science*. 19 nov 2021;374(6570):1010-5.
4. Grella SL, Fortin AH, Ruesch E, Bladon JH, Reynolds LF, Gross A, et al. Reactivating hippocampal-mediated memories during reconsolidation to disrupt fear. *Nat Commun*. 12 sept 2022;13(1):4733.
5. Bagur S, Lefort JM, Lacroix MM, de Lavilléon G, Herry C, Chouvaeff M, et al. Breathing-driven prefrontal oscillations regulate maintenance of conditioned-fear evoked freezing independently of initiation. *Nat Commun*. 10 mai 2021;12(1):2605.
6. OMS. Troubles mentaux [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
7. Roseberry K, Le-Niculescu H, Levey DF, Bhagar R, Soe K, Rogers J, et al. Towards precision medicine for anxiety disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol Psychiatry*. 7 mars 2023;1-19.
8. Szuhany KL, Simon NM. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA*. 27 déc 2022;328(24):2431-45.
9. Craske MG, Stein MB, Eley TC, Milad MR, Holmes A, Rapee RM, et al. Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 4 mai 2017;3(1):1-19.
10. Marin MF, Hammoud MZ, Klumpp H, Simon NM, Milad MR. Multimodal Categorical and Dimensional Approaches to Understanding Threat Conditioning and Its Extinction in Individuals With Anxiety Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2020;77(6):618-27.
11. inserm. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
12. Meier SM, Deckert J. Genetics of Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2 mars 2019;21(3):16.
13. Howe AS, Buttenschøn HN, Bani-Fatemi A, Maron E, Otowa T, Erhardt A, et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry*. mai 2016;21(5):665-79.
14. Levey DF, Gelernter J, Polimanti R, Zhou H, Cheng Z, Aslan M, et al. Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety: Results From ~200,000 Participants in the Million Veteran Program. *AJP*. mars 2020;177(3):223-32.
15. Deckert J, Weber H, Villmann C, Lonsdorf TB, Richter J, Andreatta M, et al. GLRB allelic variation associated with agoraphobic cognitions, increased startle response and fear network activation: a potential neurogenetic pathway to panic disorder. *Mol Psychiatry*. oct 2017;22(10):1431-9.

16. Chawner SJRA, Owen MJ, Holmans P, Raymond FL, Skuse D, Hall J, et al. Genotype–phenotype associations in children with copy number variants associated with high neuropsychiatric risk in the UK (IMAGINE-ID): a case-control cohort study. *The Lancet Psychiatry*. 1 juin 2019;6(6):493-505.
17. Meier SM, Trontti K, Purves KL, Als TD, Grove J, Laine M, et al. Genetic Variants Associated With Anxiety and Stress-Related Disorders: A Genome-Wide Association Study and Mouse-Model Study. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2019;76(9):924-32.
18. Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, Rayner C, Davis KAS, Cheesman R, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. déc 2020;25(12):3292-303.
19. Forstner AJ, Awasthi S, Wolf C, Maron E, Erhardt A, Czamara D, et al. Genome-wide association study of panic disorder reveals genetic overlap with neuroticism and depression. *Mol Psychiatry*. août 2021;26(8):4179-90.
20. Nagel M, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, de Leeuw CA, Bryois J, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for neuroticism in 449,484 individuals identifies novel genetic loci and pathways. *Nat Genet*. juill 2018;50(7):920-7.
21. Caspi A, Moffitt TE. All for One and One for All: Mental Disorders in One Dimension. *AJP*. sept 2018;175(9):831-44.
22. Schartner C, Ziegler C, Schiele MA, Kollert L, Weber H, Zwanzger P, et al. CRHR1 promoter hypomethylation: An epigenetic readout of panic disorder? *European Neuropsychopharmacology*. 1 avr 2017;27(4):360-71.
23. Fox AS, Kalin NH. A Translational Neuroscience Approach to Understanding the Development of Social Anxiety Disorder and Its Pathophysiology. *AJP*. nov 2014;171(11):1162-73.
24. Pine DS, Fox NA. Childhood Antecedents and Risk for Adult Mental Disorders. *Annual Review of Psychology*. 2015;66(1):459-85.
25. Maercker A, Cloitre M, Bachem R, Schlumpf YR, Khoury B, Hitchcock C, et al. Complex post-traumatic stress disorder. *The Lancet*. 2 juill 2022;400(10345):60-72.
26. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361-70.
27. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988;56:893-7.
28. Zuuren FJV. The Fear Questionnaire: Some Data on Validity, Reliability and Layout. *The British Journal of Psychiatry*. nov 1988;153(5):659-62.
29. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the penn state worry questionnaire. *Behaviour Research and Therapy*. 1 janv 1990;28(6):487-95.
30. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ. Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behaviour Research and Therapy*. 1 janv 1986;24(1):1-8.
31. Plummer F, Manea L, Trepel D, McMillan D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *General Hospital Psychiatry*. 1 mars 2016;39:24-31.

32. Alonso J, Liu Z, Evans-Lacko S, Sadikova E, Sampson N, Chatterji S, et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: Results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depression and Anxiety*. 2018;35(3):195-208.
33. Momen NC, Plana-Ripoll O, Agerbo E, Benros ME, Børglum AD, Christensen MK, et al. Association between Mental Disorders and Subsequent Medical Conditions. *New England Journal of Medicine*. 30 avr 2020;382(18):1721-31.
34. Santé Publique France. Dépression et anxiété [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>
35. Penninx BWJH, Nolen WA, Lamers F, Zitman FG, Smit JH, Spinhoven P, et al. Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*. 1 sept 2011;133(1):76-85.
36. Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World Journal of Psychiatry*. 4 janv 2019;9(1):7-29.
37. Smaardijk VR, Maas AHEM, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PMC. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 1 mars 2020;302:21-9.
38. Santé Publique France. Santé mentale [Internet]. [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale>
39. SPF. Dépression et anxiété [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/depression-et-anxiete>
40. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 1 sept 2011;21(9):655-79.
41. Spinhoven P, Batelaan N, Rhebergen D, van Balkom A, Schoevers R, Penninx BW. Prediction of 6-yr symptom course trajectories of anxiety disorders by diagnostic, clinical and psychological variables. *Journal of Anxiety Disorders*. 1 déc 2016;44:92-101.
42. Meier SM, Mattheisen M, Mors O, Mortensen PB, Laursen TM, Penninx BW. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *The British Journal of Psychiatry*. sept 2016;209(3):216-21.
43. Hovenkamp-Hermelink JHM, Jeronimus BF, Myroniuk S, Riese H, Schoevers RA. Predictors of persistence of anxiety disorders across the lifespan: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*. 1 mai 2021;8(5):428-43.
44. Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: from clinical evidence to molecular mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 15 juin 2022;101010.
45. BEH. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018\\_32-33\\_3.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_3.html)

46. Ridley M, Rao G, Schilbach F, Patel V. Poverty, depression, and anxiety: Causal evidence and mechanisms. *Science*. 11 déc 2020;370(6522):eaay0214.
47. Pittig A, Treanor M, LeBeau RT, Craske MG. The role of associative fear and avoidance learning in anxiety disorders: Gaps and directions for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 mai 2018;88:117-40.
48. LeDoux J, Daw ND. Surviving threats: neural circuit and computational implications of a new taxonomy of defensive behaviour. *Nat Rev Neurosci*. mai 2018;19(5):269-82.
49. Monfils MH, Holmes EA. Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *The Lancet Psychiatry*. 1 déc 2018;5(12):1032-42.
50. Anacker C, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. *Nat Rev Neurosci*. juin 2017;18(6):335-46.
51. Barroyer P. Une patiente stressée. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2022;61(614, Supplement):22-4.
52. Wu Y, Zhou L, Zhang X, Yang X, Niedermann G, Xue J. Psychological distress and eustress in cancer and cancer treatment: Advances and perspectives. *Science Advances*. 23 nov 2022;8(47):eabq7982.
53. Roelofs K, Hageaars MA, Stins J. Facing Freeze: Social Threat Induces Bodily Freeze in Humans. *Psychol Sci*. 1 nov 2010;21(11):1575-81.
54. Russell G, Lightman S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*. sept 2019;15(9):525-34.
55. Pillon F, Allaert FA. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. *Actualités Pharmaceutiques*. oct 2013;52(529):49-51.
56. Marcinkiewicz CA, Mazzone CM, D'Agostino G, Halladay LR, Hardaway JA, DiBerto JF, et al. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*. sept 2016;537(7618):97-101.
57. Plenge P, Abramyan AM, Sørensen G, Mørk A, Weikop P, Gether U, et al. The mechanism of a high-affinity allosteric inhibitor of the serotonin transporter. *Nat Commun*. 20 mars 2020;11(1):1491.
58. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*. juin 2021;13(6):2099.
59. Inserm. Les bases neurobiologiques de l'anxiété [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2012 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-bases-neurobiologiques-de-lanxiete-3/1479/>
60. Bader M. Inhibition of serotonin synthesis: A novel therapeutic paradigm. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 janv 2020;205:107423.
61. Lipsky RK, McDonald CC, Souders MC, Carpio CC, Teitelman AM. Adverse childhood experiences, the serotonergic system, and depressive and anxiety disorders in adulthood: A systematic literature review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 mars 2022;134:104495.

62. Hjorth O, Frick A, Gingnell M, Engman J, Björkstrand J, Faria V, et al. Serotonin and dopamine transporter availability in social anxiety disorder after combined treatment with escitalopram and cognitive-behavioral therapy. *Transl Psychiatry*. 7 oct 2022;12(1):1-10.
63. Xu P, Huang S, Zhang H, Mao C, Zhou XE, Cheng X, et al. Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors. *Nature*. avr 2021;592(7854):469-73.
64. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 3 avr 2019;102(1):75-90.
65. Rudolph U, Moss SJ. Modulating anxiety and activity. *Science*. 11 oct 2019;366(6462):185-6.
66. Motiwala Z, Aduri NG, Shaye H, Han GW, Lam JH, Katritch V, et al. Structural basis of GABA reuptake inhibition. *Nature*. juin 2022;606(7915):820-6.
67. Solomon VR, Tallapragada VJ, Chebib M, Johnston GAR, Hanrahan JR. GABA allosteric modulators: An overview of recent developments in non-benzodiazepine modulators. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 1 juin 2019;171:434-61.
68. Pham TH, Gardier AM. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 juill 2019;199:58-90.
69. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 31 déc 2006;8(4):383-95.
70. Grueschow M, Stenz N, Thörn H, Ehlert U, Breckwoldt J, Brodmann Maeder M, et al. Real-world stress resilience is associated with the responsivity of the locus coeruleus. *Nat Commun*. 15 avr 2021;12(1):2275.
71. Seki K, Yoshida S, Jaiswal MK. Molecular mechanism of noradrenaline during the stress-induced major depressive disorder. *Neural Regen Res*. juill 2018;13(7):1159-69.
72. Stockings EA, Degenhardt L, Dobbins T, Lee YY, Erskine HE, Whiteford HA, et al. Preventing depression and anxiety in young people: a review of the joint efficacy of universal, selective and indicated prevention. *Psychological Medicine*. janv 2016;46(1):11-26.
73. Rith-Najarian LR, Boustani MM, Chorpita BF. A systematic review of prevention programs targeting depression, anxiety, and stress in university students. *Journal of Affective Disorders*. 1 oct 2019;257:568-84.
74. Caldwell DM, Davies SR, Hetrick SE, Palmer JC, Caro P, López-López JA, et al. School-based interventions to prevent anxiety and depression in children and young people: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 1 déc 2019;6(12):1011-20.
75. Lawrence PJ, Murayama K, Creswell C. Systematic Review and Meta-Analysis: Anxiety and Depressive Disorders in Offspring of Parents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1 janv 2019;58(1):46-60.
76. Ginsburg GS, Drake KL, Tein JY, Teetsel R, Riddle MA. Preventing Onset of Anxiety Disorders in Offspring of Anxious Parents: A Randomized Controlled Trial of a Family-Based Intervention. *AJP*. déc 2015;172(12):1207-14.
77. Christensen H, Batterham PJ, Gosling JA, Ritterband LM, Griffiths KM, Thorndike FP, et al. Effectiveness of an online insomnia program (SHUTi) for prevention of depressive episodes (the

GoodNight Study): a randomised controlled trial. *The Lancet Psychiatry*. 1 avr 2016;3(4):333-41.

78. Deane KHO, Jimoh OF, Biswas P, O'Brien A, Hanson S, Abdelhamid AS, et al. Omega-3 and polyunsaturated fat for prevention of depression and anxiety symptoms: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *The British Journal of Psychiatry*. mars 2021;218(3):135-42.
79. Deady M, Choi I, Calvo RA, Glozier N, Christensen H, Harvey SB. eHealth interventions for the prevention of depression and anxiety in the general population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 29 août 2017;17(1):310.
80. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Rubio-Valera M, Fernández A, Navas-Campaña D, Rodríguez-Morejón A, et al. Effectiveness of Psychological and/or Educational Interventions in the Prevention of Anxiety: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA Psychiatry*. 1 oct 2017;74(10):1021-9.
81. Gingnell M, Frick A, Engman J, Alaie I, Björkstrand J, Faria V, et al. Combining escitalopram and cognitive-behavioural therapy for social anxiety disorder: Randomised controlled fMRI trial. *The British Journal of Psychiatry*. sept 2016;209(3):229-35.
82. White LK, Sequeira S, Britton JC, Brotman MA, Gold AL, Berman E, et al. Complementary Features of Attention Bias Modification Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy in Pediatric Anxiety Disorders. *AJP*. août 2017;174(8):775-84.
83. Soeter M, Kindt M. An Abrupt Transformation of Phobic Behavior After a Post-Retrieval Amnesic Agent. *Biological Psychiatry*. 15 déc 2015;78(12):880-6.
84. Cirillo P, Gold AK, Nardi AE, Ornelas AC, Nierenberg AA, Camprodon J, et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2019;9(6):e01284.
85. Windle E, Tee H, Sabitova A, Jovanovic N, Priebe S, Carr C. Association of Patient Treatment Preference With Dropout and Clinical Outcomes in Adult Psychosocial Mental Health Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 mars 2020;77(3):294-302.
86. Brown LA, Krull JL, Roy-Byrne P, Sherbourne CD, Stein MB, Sullivan G, et al. An examination of the bidirectional relationship between functioning and symptom levels in patients with anxiety disorders in the CALM study. *Psychological Medicine*. févr 2015;45(3):647-61.
87. Joyce S, Modini M, Christensen H, Mykletun A, Bryant R, Mitchell PB, et al. Workplace interventions for common mental disorders: a systematic meta-review. *Psychological Medicine*. mars 2016;46(4):683-97.
88. Guerriaud M. Les traitements pharmacologiques des troubles anxieux. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2019;58(590):23-6.
89. Lizarraga-Valderrama LR. Effects of essential oils on central nervous system: Focus on mental health. *Phytotherapy Research*. 2021;35(2):657-79.
90. Javelot H. Psychopharmacologie de l'anxiété et de la dépression : aspects historiques, traitements actuels et perspectives. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. mars 2016;74(2):93-118.



91. pharmacologie médicale. \*Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
92. Malbos D, Laroche ML. Le syndrome sérotoninergique. *Actualités Pharmaceutiques*. juin 2022;61(617):47-51.
93. Radan C. Benzodiazépines, du traitement au sevrage. *Actualités Pharmaceutiques*. mars 2017;56(564):46-8.
94. Buxeraud J, Faure S. Les benzodiazépines. *Actualités Pharmaceutiques*. déc 2019;58(591):24-6.
95. Singewald N, Sartori SB, Reif A, Holmes A. Alleviating anxiety and taming trauma: Novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology*. 15 mars 2023;226:109418.
96. pharmacologie médicale. Benzodiazépines [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
97. Rombolà L, Tridico L, Scuteri D, Sakurada T, Sakurada S, Mizoguchi H, et al. Bergamot Essential Oil Attenuates Anxiety-Like Behaviour in Rats. *Molecules*. avr 2017;22(4):614.
98. Legeay S, Faure S. Escitalopram et hydroxyzine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2022;61(612):13-5.
99. Raut SB, Canales JJ, Ravindran M, Eri R, Benedek DM, Ursano RJ, et al. Effects of propranolol on the modification of trauma memory reconsolidation in PTSD patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 1 juin 2022;150:246-56.
100. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman RK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *AJP*. mai 2018;175(5):427-33.
101. Steenen SA, van Westrhenen R, de Lange J, de Jongh A. Updated and rectified meta-analysis shows no effect of propranolol versus placebo on traumatic memory reconsolidation disruption. *J Psychiatry Neurosci*. 21 sept 2022;47(5):E336-7.
102. Solis EC, van Hemert AM, Carlier IVE, Wardenaar KJ, Schoevers RA, Beekman ATF, et al. The 9-year clinical course of depressive and anxiety disorders: New NESDA findings. *Journal of Affective Disorders*. 1 déc 2021;295:1269-79.
103. Brady LS, Potter WZ, Gordon JA. Redirecting the revolution: new developments in drug development for psychiatry. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2 déc 2019;14(12):1213-9.
104. Frankland PW, Josselyn SA. Facing your fears. *Science*. 15 juin 2018;360(6394):1186-7.
105. Ji JL, Kavanagh DJ, Holmes EA, MacLeod C, Simplicio MD. Mental imagery in psychiatry: conceptual & clinical implications. *CNS Spectrums*. févr 2019;24(1):114-26.
106. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 1 mars 2014;34(2):130-40.

107. Milrod B, Chambless DL, Gallop R, Busch FN, Schwalberg M, McCarthy KS, et al. Psychotherapies for Panic Disorder: A Tale of Two Sites. *J Clin Psychiatry*. 27 juill 2016;77(7):16277.
108. Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clinical Psychology Review*. 1 nov 2010;30(7):865-78.
109. Haller H, Breilmann P, Schröter M, Dobos G, Cramer H. A systematic review and meta-analysis of acceptance- and mindfulness-based interventions for DSM-5 anxiety disorders. *Sci Rep*. 14 oct 2021;11(1):20385.
110. Holmes A. Biological clues to an enigmatic treatment for traumatic stress. *Nature*. févr 2019;566(7744):335-6.
111. Tang YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. avr 2015;16(4):213-25.
112. Hoge EA, Bui E, Mete M, Dutton MA, Baker AW, Simon NM. Mindfulness-Based Stress Reduction vs Escitalopram for the Treatment of Adults With Anxiety Disorders: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 janv 2023;80(1):13-21.
113. Ramell W, Goldin PR, Carmona PE, McQuaid JR. The Effects of Mindfulness Meditation on Cognitive Processes and Affect in Patients with Past Depression. *Cognitive Therapy and Research*. 1 août 2004;28(4):433-55.
114. Roemer L, Williston SK, Rollins LG. Mindfulness and emotion regulation. *Current Opinion in Psychology*. 1 juin 2015;3:52-7.
115. Kuyken W, Watkins E, Holden E, White K, Taylor RS, Byford S, et al. How does mindfulness-based cognitive therapy work? *Behaviour Research and Therapy*. 1 nov 2010;48(11):1105-12.
116. Andrews G, Basu A, Cuijpers P, Craske MG, McEvoy P, English CL, et al. Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care: An updated meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*. 1 avr 2018;55:70-8.
117. Coull G, Morris PG. The clinical effectiveness of CBT-based guided self-help interventions for anxiety and depressive disorders: a systematic review. *Psychological Medicine*. nov 2011;41(11):2239-52.
118. Newman MG, Szkodny LE, Llera SJ, Przeworski A. A review of technology-assisted self-help and minimal contact therapies for anxiety and depression: Is human contact necessary for therapeutic efficacy? *Clinical Psychology Review*. 1 févr 2011;31(1):89-103.
119. Carlo AD, Hosseini Ghomi R, Renn BN, Areán PA. By the numbers: ratings and utilization of behavioral health mobile applications. *npj Digit Med*. 17 juin 2019;2(1):1-8.
120. Firth J, Solmi M, Wootton RE, Vancampfort D, Schuch FB, Hoare E, et al. A meta-review of “lifestyle psychiatry”: the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders. *World Psychiatry*. 2020;19(3):360-80.
121. Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Medicine Reviews*. 1 févr 2022;61:101583.
122. Firth J, Gangwisch JE, Borsini A, Wootton RE, Mayer EA. Food and mood: how do diet and nutrition affect mental wellbeing? *BMJ*. 29 juin 2020;369:m2382.

123. Godos J, Currenti W, Angelino D, Mena P, Castellano S, Caraci F, et al. Diet and Mental Health: Review of the Recent Updates on Molecular Mechanisms. *Antioxidants*. avr 2020;9(4):346.
124. Owen L, Corfe B. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proceedings of the Nutrition Society*. nov 2017;76(4):425-6.
125. Coudron O. Rôle de la nutrition et de la micronutrition dans la lutte contre les troubles de l'humeur. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2019;58(590):33-8.
126. Panagiotakos D, Kalogeropoulos N, Pitsavos C, Roussinou G, Palliou K, Chrysoshoou C, et al. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 1 janv 2009;60(sup5):168-80.
127. Nicolaou M, Vermeulen E, Elstgeest L, Knuppel A, Colpo M, Schoenaker D, et al. A META-ANALYSIS OF THE ROLE OF A PRIORI DIETARY INDICES IN DEPRESSION AMONG 7 COHORTS; THE MOODFOOD PROJECT. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 2017;71:985-985.
128. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional Neuroscience*. 3 juill 2019;22(7):474-87.
129. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*. nov 2017;76(4):427-36.
130. Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Giltay EJ, Penninx BWJH. Association of food groups with depression and anxiety disorders. *Eur J Nutr*. 1 mars 2020;59(2):767-78.
131. Haghighatdoost F, Feizi A, Esmailzadeh A, Feinle-Bisset C, Keshteli AH, Afshar H, et al. Association between the dietary inflammatory index and common mental health disorders profile scores. *Clinical Nutrition*. 1 août 2019;38(4):1643-50.
132. Haghighatdoost F, Azadbakht L, Keshteli AH, Feinle-Bisset C, Daghighzadeh H, Afshar H, et al. Glycemic index, glycemic load, and common psychological disorders. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 janv 2016;103(1):201-9.
133. Ludwig DS. The Glycemic Index Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *JAMA*. 8 mai 2002;287(18):2414-23.
134. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mai 2013;98(5):1845-59.
135. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of Awareness of Hypoglycemia: Perception of Neurogenic (Predominantly Cholinergic) Rather Than Neuroglycopenic Symptoms. *Diabetes*. 1 déc 1993;42(12):1791-8.
136. Paans NPG, Bot M, Brouwer IA, Visser M, Roca M, Kohls E, et al. The association between depression and eating styles in four European countries: The MoodFOOD prevention study. *Journal of Psychosomatic Research*. 1 mai 2018;108:85-92.
137. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to Brain Dysbiosis: Mechanisms Linking Western Diet Consumption, the Microbiome, and Cognitive Impairment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*

[Internet]. 2017 [cité 7 janv 2023];11. Disponible sur:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2017.00009>

138. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry*. 1 mai 2009;65(9):732-41.
139. Towers AE, Freund GG. Nutritional psychoneuroimmunology: is the inflammasome a critical convergence point for stress and nutritional dysregulation? *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 1 août 2019;28:20-4.
140. Moon ML, Joesting JJ, Lawson MA, Chiu GS, Blevins NA, Kwakwa KA, et al. The saturated fatty acid, palmitic acid, induces anxiety-like behavior in mice. *Metabolism*. 1 sept 2014;63(9):1131-40.
141. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. oct 2014;514(7521):181-6.
142. Álvarez SA, Rocha-Guzmán NE, González-Laredo RF, Gallegos-Infante JA, Moreno-Jiménez MR, Bravo-Muñoz M. Ancestral Food Sources Rich in Polyphenols, Their Metabolism, and the Potential Influence of Gut Microbiota in the Management of Depression and Anxiety. *J Agric Food Chem*. 2 févr 2022;70(4):944-56.
143. Casanova-Martí À, Serrano J, Portune KJ, Sanz Y, Blay MT, Terra X, et al. Grape seed proanthocyanidins influence gut microbiota and enteroendocrine secretions in female rats. *Food Funct*. 1 mars 2018;9(3):1672-82.
144. Corblin M, Fagnere C, Marre-Fournier F. Déséquilibre du microbiote intestinal et troubles dépressifs. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2021;60(604):36-40.
145. Lamassiaude-Peyramaure S. Stress et anxiété. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2008;47(479):25-7.
146. Clere N, Robert T. Anxiété mineure : du symptôme au trouble. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2014;53(540):37-9.
147. Richards A, Kanady JC, Neylan TC. Sleep disturbance in PTSD and other anxiety-related disorders: an updated review of clinical features, physiological characteristics, and psychological and neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacol*. janv 2020;45(1):55-73.
148. Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2005;90(5):3106-14.
149. Joëls M, de Kloet ER. Sleeping off stress. *Science*. juill 2022;377(6601):27-8.
150. Nollet M, Wisden W, Franks NP. Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface Focus*. 6 juin 2020;10(3):20190092.
151. McEwen BS, Akil H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J Neurosci*. 2 janv 2020;40(1):12-21.
152. Kalmbach DA, Anderson JR, Drake CL. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *Journal of Sleep Research*. 2018;27(6):e12710.

153. Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiological Reviews*. juill 2021;101(3):995-1046.
154. Foster RG. Sleep, circadian rhythms and health. *Interface Focus*. 6 juin 2020;10(3):20190098.
155. Liu HK, He SJ, Zhang JG. A bioinformatic study revealed serotonergic neurons are involved in the etiology and therapygenetics of anxiety disorders. *Transl Psychiatry*. 20 mai 2021;11(1):1-6.
156. Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sánchez C, Estévez-López F, Muñoz NE, Mora-Gonzalez J, Migueles JH, et al. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 1 sept 2019;49(9):1383-410.
157. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep*. 24 juill 2018;20(8):63.
158. Sabourin BC, Stewart SH, Watt MC, Krigolson OE. Running as Interoceptive Exposure for Decreasing Anxiety Sensitivity: Replication and Extension. *Cognitive Behaviour Therapy*. 4 juill 2015;44(4):264-74.
159. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*. oct 2019;99(4):1877-2013.
160. Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK. The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol*. avr 2021;19(4):241-55.
161. Wu WL, Adame MD, Liou CW, Barlow JT, Lai TT, Sharon G, et al. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. *Nature*. juill 2021;595(7867):409-14.
162. Chu C, Murdock MH, Jing D, Won TH, Chung H, Kressel AM, et al. The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*. oct 2019;574(7779):543-8.
163. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 16 mai 2017;474(11):1823-36.
164. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review*. 1 févr 2021;83:101943.
165. PiLeJe | Qu’est-ce que les micronutriments ? [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/micronutriments-organisme>
166. Zhang W, Yan Y, Wu Y, Yang H, Zhu P, Yan F, et al. Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacological Research*. 1 mai 2022;179:106204.
167. Savage K, Firth J, Stough C, Sarris J. GABA-modulating phytochemicals for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research*. 2018;32(1):3-18.
168. Phootha N, Yongparnichkul N, Fang Z, Gan RY, Zhang P. Plants and phytochemicals potentials in tackling anxiety: A systematic review. *Phytotherapy Plus*. 1 nov 2022;2(4):100375.
169. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytochemicals: The

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. The World Journal of Biological Psychiatry. 3 juill 2022;23(6):424-55.

170. Sarris J, Stough C, Bousman CA, Wahid ZT, Murray G, Teschke R, et al. Kava in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. oct 2013;33(5):643.
171. Vidal. La phytothérapie dans le traitement de l'anxiété [Internet]. VIDAL. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete/phytotherapie-plantes.html>
172. Solari MA. Stress et anxiété, recours aux huiles essentielles. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2019;58(590):29-32.
173. Zhang N, Yao L. Anxiolytic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [Internet]. 31 mai 2019 [cité 3 mai 2022]; Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.jafc.9b00433>
174. Laurain-Mattar D. Critères de qualité des huiles essentielles. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2018;57(580):18-20.
175. Elisabetsky E, Marschner J, Onofre Souza D. Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem Res*. 1 avr 1995;20(4):461-5.
176. Chioca LR, Ferro MM, Baretta IP, Oliveira SM, Silva CR, Ferreira J, et al. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: Participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *Journal of Ethnopharmacology*. 20 mai 2013;147(2):412-8.
177. Umezu T, Nagano K, Ito H, Kosakai K, Sakaniwa M, Morita M. Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 déc 2006;85(4):713-21.
178. Lima NGPB, De Sousa DP, Pimenta FCF, Alves MF, De Souza FS, Macedo RO, et al. Anxiolytic-like activity and GC-MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in foods and plants. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 janv 2013;103(3):450-4.
179. Satou T, Kasuya H, Maeda K, Koike K. Daily Inhalation of  $\alpha$ -Pinene in Mice: Effects on Behavior and Organ Accumulation. *Phytotherapy Research*. 2014;28(9):1284-7.
180. de Moraes Pultrini A, Almeida Galindo L, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sciences*. 6 mars 2006;78(15):1720-5.
181. Gong M, Dong H, Tang Y, Huang W, Lu F. Effects of aromatherapy on anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders*. 1 sept 2020;274:1028-40.
182. Han X, Gibson J, Eggett DL, Parker TL. Bergamot (*Citrus bergamia*) Essential Oil Inhalation Improves Positive Feelings in the Waiting Room of a Mental Health Treatment Center: A Pilot Study. *Phytotherapy Research*. 2017;31(5):812-6.
183. Chen YF, Wang YW, Huang WS, Lee MM, Wood WG, Leung YM, et al. Trans-Cinnamaldehyde, An Essential Oil in Cinnamon Powder, Ameliorates Cerebral Ischemia-Induced Brain Injury via Inhibition of Neuroinflammation Through Attenuation of iNOS, COX-2 Expression and NF $\kappa$ -B Signaling Pathway. *Neuromol Med*. 1 sept 2016;18(3):322-33.

184. Zhang N, Zhang L, Feng L, Yao L. Cananga odorata essential oil reverses the anxiety induced by 1-(3-chlorophenyl) piperazine through regulating the MAPK pathway and serotonin system in mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 12 juin 2018;219:23-30.
185. Noury F, Mazetier P, Lohézic-Le Dévéhat F. Enquêtes sur la survenue d'intoxications après l'utilisation d'huiles essentielles, comparaison avec les données du CAP d'Angers (2017–2018). *Annales Pharmaceutiques Françaises* [Internet]. 29 août 2022 [cité 9 mars 2023]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003450922001146>
186. Occhio L. Aromathérapie, vigilance au comptoir. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 nov 2018;57(580):30-4.
187. Guglielmi G. Peer-reviewed homeopathy study sparks uproar in Italy. *Nature*. 9 oct 2018;562(7726):173-4.
188. Vidal. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? [Internet]. VIDAL. [cité 12 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) Nathalie Grange

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21100070

N° Thèse : 29

Nom et Prénom : Grange Nathalie

Sujet : La prise en charge holistique de la personnalité anxieuse à l'officine

Tours, le : 30/05/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



**Vu et Transmis :  
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

**Pr Denys BRAND**



NOM, PRÉNOM de l'étudiant Grange Nathalie

N° 29

#### TITRE DE LA THÈSE

La prise en charge holistique de la personnalité anxieuse à l'officine

#### RESUME DE LA THESE

Les troubles anxieux forment le groupe le plus courant de troubles mentaux. Les principales caractéristiques comprennent la peur, l'anxiété excessive et l'évitement des menaces perçues. Ils impliquent un dysfonctionnement des circuits cérébraux qui réagissent au danger. Le risque est influencé par des facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux, et développementaux. Les traitements de première ligne sont les antidépresseurs et anxiolytiques ainsi que les thérapies cognitivo-comportementales. Face aux difficultés diagnostiques, aux limites des traitements actuels, à la comorbidité importante de ces troubles et à l'impact sur la qualité de vie, d'autres approches existent. Parmi celles-ci, les différentes psychothérapies et les techniques de relaxation tiennent une place importante, avec toutes les approches dites complémentaires. Ces approches complémentaires incluent l'hygiène de vie, le microbiote intestinal, la phytothérapie, l'aromathérapie, la micronutrition, et l'homéopathie. Le pharmacien est au centre de toutes ces approches et peut ainsi orienter au mieux ses patients.

#### MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Troubles anxieux, anxiété, approches complémentaires, phytothérapie, aromathérapie, psychothérapie

#### JURY

PRÉSIDENT : Madame Sylvie Mavel, Maître de Conférences, Université de Tours

#### MEMBRES :

Madame Selma Cassagnes-Boussa, pharmacien d'officine-Châteaudun

Madame Maryam Marichatou, pharmacien d'officine-Orléans

Monsieur Antoni Le Cam, pharmacien d'officine-Lamotte-Beuvron

Monsieur Daniel Gazal, pharmacien d'officine-Morée

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 30 Mai 2023, faculté de pharmacie de Tours