

Prise en charge des troubles anxieux

Trouble anxieux généralisé
Trouble panique
Phobie

Juillet 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de décembre 2004 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2006 à janvier 2008. Ce qui a été repris des mises à jour est indiqué en couleur.

Messages essentiels

- Les troubles anxieux représentent un problème de société important. La classification en «trouble anxieux généralisé», «trouble panique» et «phobie» paraît un peu artificielle mais peut faciliter le choix du traitement.
- Les trois principales options thérapeutiques sont la psychothérapie, les benzodiazépines et les antidépresseurs. Il existe étonnamment peu d'études comparatives.
- Dans le traitement non médicamenteux, c'est surtout la thérapie comportementale (cognitive) qui paraît efficace.
- Plusieurs benzodiazépines à durée d'action semi-prolongée (intermédiaire) peuvent être utilisées. La dépendance est un problème important.
- Les antidépresseurs tricycliques comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont efficaces, mais leur mauvaise tolérance peut poser des difficultés.
- La buspirone et les β -bloquants ont encore une place limitée dans certaines indications. D'autres classes de médicaments ont été peu étudiées ou non étayées.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Table des matières

Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie.....	4
2. Evolution naturelle - Objectif du traitement	5
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?	6
4. Traitement des troubles anxieux chez l'adulte.....	6
4.1. Traitement du trouble anxieux généralisé.....	7
4.1.1. Efficacité du traitement non-médicamenteux.....	7
4.1.2. Efficacité du traitement médicamenteux	8
4.1.3. Etudes comparatives entre traitement non-médicamenteux et traitement médicamenteux	13
4.1.4. Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie	13
4.2. Traitement de la phobie.....	14
4.2.1. Efficacité du traitement non-médicamenteux.....	14
4.2.2. Efficacité du traitement médicamenteux	15
4.2.3. Etudes comparatives entre traitement non-médicamenteux et traitement médicamenteux	18
4.2.4. Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie	18
4.3. Traitement du trouble panique	19
4.3.1. Efficacité du traitement non-médicamenteux.....	19
4.3.2. Efficacité du traitement médicamenteux	20
4.3.3. Etudes comparatives entre traitement non-médicamenteux et traitement médicamenteux	23
4.3.4. Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie	23
5. Troubles anxieux chez les enfants et les adolescents	25
5.1. Efficacité du traitement non-médicamenteux.....	25
5.2. Efficacité du traitement médicamenteux	26
5.3. Etudes comparatives entre traitement médicamenteux et traitement non-médicamenteux	26
5.4. Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie	26
6. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes des médicaments utilisés dans le trouble anxieux	28
7. Comparaison de prix des médicaments utilisés dans le trouble anxieux.....	30
Références	36

Résumé et conclusions

Les troubles anxieux sont fréquents et leur impact sur le fonctionnement social est important. Différents types d'anxiété ont été définis dans les études disponibles, une démarche utile pour la classification et l'obtention de populations homogènes. Néanmoins, dans la pratique, le médecin rencontre beaucoup de formes mixtes. Les formes les plus fréquentes sont discutées ici.

Des études rigoureuses ont prouvé que certaines interventions psychothérapeutiques utilisées dans les différentes formes de trouble anxieux sont au moins aussi efficaces que les interventions médicamenteuses. Ces interventions sont à préférer chez les patients motivés, étant donné qu'elles semblent aussi apporter une amélioration à long terme. L'accès limité au traitement non médicamenteux est toutefois un problème en pratique (listes d'attente dans les centres de santé mentale, intervention financière chez les thérapeutes indépendants)

Dans le cas de l'*anxiété généralisée*, la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie de relaxation se sont avérées efficaces. Les médicaments dont l'efficacité a été démontrée sont certaines benzodiazépines, les antidépresseurs imipramine, venlafaxine et paroxétine, la prégabaline et la buspirone. Des études comparant les différents groupes de médicaments indiquent qu'aucune prise en charge n'est supérieure à l'autre. Les benzodiazépines agissent rapidement, mais leur arrêt progressif est difficile, elles peuvent avoir un effet défavorable sur les interventions non-médicamenteuses et leur efficacité à long terme est limitée. Les antidépresseurs n'agissent qu'après 2 à 3 semaines et provoquent plus d'abandons dans les études; ils induisent toutefois moins de risque de dépendance. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et la buspirone sont bien plus onéreux que les benzodiazépines et que l'imipramine. Les β -bloquants occupent une place limitée dans la prise en charge des symptômes somatiques de l'anxiété.

En ce qui concerne la *phobie spécifique*, seule l'efficacité du traitement non-médicamenteux a été démontrée (thérapie d'exposition et thérapie cognitive). Dans le cas de la phobie sociale, la thérapie cognitivo-comportementale constitue le premier choix. Les médicaments les mieux étudiés sont les benzodiazépines clonazépam, alprazolam et bromazépam et les ISRS paroxétine et sertraline. Il n'existe pas d'études comparatives entre les différentes interventions médicamenteuses. Lors du choix du traitement, les considérations sont les mêmes que pour l'anxiété généralisée. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et de la buspirone n'a pas été suffisamment étudiée pour cette indication. Des études complémentaires sont également nécessaires concernant les antiépileptiques prégabaline et gabapentine pour pouvoir se prononcer quant à leur effet dans la phobie sociale. Les β -bloquants peuvent avoir un effet favorable sur le trac en public.

Dans le *trouble panique*, la thérapie cognitive comportementale et la thérapie d'exposition et de gestion de la panique paraissent efficaces. Les benzodiazépines (alprazolam, clonazépam, diazépam et lorazépam), les antidépresseurs tricycliques (imipramine et clomipramine), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) et la venlafaxine sont également efficaces. Des études contrôlées comparant les différents groupes de médicaments font malheureusement défaut, de telle sorte qu'il n'est pas possible de se prononcer sur le traitement le plus efficace. Ici aussi, le médecin tiendra compte dans le choix du traitement des critères mentionnés pour l'anxiété généralisée. La buspirone, les β -bloquants et la gabapentine ne sont pas efficaces dans le trouble panique.

L'efficacité de la phytothérapie n'est pas suffisamment étayée. Il n'existe pratiquement pas d'étude contrôlée sur l'utilisation de neuroleptiques dans les troubles anxieux, ce qui ne permet pas de déterminer leur place.

La prescription systématique de médicaments lors de l'instauration d'un traitement non médicamenteux fait l'objet de discussions. Des indices suggèrent plutôt un effet néfaste. De même, l'association courante de benzodiazépines lors de l'instauration d'un traitement par des antidépresseurs n'est pratiquement pas étayée.

Chez les enfants souffrant de troubles anxieux, la préférence doit être accordée au traitement non-médicamenteux. Dans certaines situations, des médicaments sont parfois associés au traitement non-médicamenteux. C'est avec les ISRS que l'expérience est la plus grande. Leur utilisation chez les enfants impose toutefois la prudence.

1. Définition et épidémiologie

Les troubles anxieux désignent un ensemble d'affections caractérisées par une anxiété excessive ou persistante, entraînant une souffrance subjective permanente ou entravant le fonctionnement de la vie quotidienne⁴⁸. L'incidence du diagnostic «état anxieux, anxiété malade» dans la pratique générale en Belgique s'élève à 1,72 pour mille patients⁵². Dans l'ensemble de la population, des troubles anxieux surviennent chez 6% de toutes les personnes âgées de 15 ans ou plus⁵³. Dans une autre étude, la prévalence du trouble anxieux sur une durée de 12 mois s'élève également à 6% dans la population belge (adultes de plus de 18 ans ne se trouvant pas dans une institution)⁵⁶.

Les troubles anxieux sont deux fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes et apparaissent en général entre 15 et 30 ans. Tous les troubles anxieux ne sont pas diagnostiqués par le généraliste. Ceci s'explique en partie par le fait que certains patients ne se font pas aider par un médecin généraliste, particulièrement en cas de phobies spécifiques (par exemple peur des araignées). En outre, dans certains cas, le diagnostic posé par le généraliste peut être erroné⁴⁸. 38% des adultes belges souffrant de troubles anxieux recherchent une aide professionnelle, dans la plupart des cas (80%) auprès d'un généraliste ou d'un psychiatre⁵⁶.

Cette fiche de transparence traite de la prise en charge

- du trouble anxieux généralisé
- de la phobie
- du trouble panique.

Alors que des critères stricts sont utilisés lors de l'inclusion de patients atteints d'un de ces troubles anxieux dans les études, en médecine générale, par contre, le médecin est confronté à de nombreuses formes mixtes avec un tableau incomplet. Les troubles anxieux décrits ci-dessous peuvent dès lors être considérés davantage comme des prototypes des différents problèmes d'anxiété⁴⁸. Les troubles de stress post-traumatiques et les troubles obsessionnels compulsifs ne sont pas traités dans cette fiche de transparence.

Trouble anxieux généralisé. Un trouble anxieux généralisé est caractérisé par une peur ou des soucis excessifs persistants concernant plusieurs sphères de la vie (par ex. le travail, la situation financière, l'avenir)⁴⁸. Sur une période d'au moins 6 mois, l'anxiété est plus souvent présente qu'absente et est accompagnée de symptômes et de signes de tension motrice accrue (fatigue, tremblements, agitation, tension musculaire), d'hyperactivité autonome (essoufflement, palpitations, sécheresse de la bouche, extrémités froides et vertiges) ainsi que d'une vigilance accrue (nervosité et troubles du sommeil)^{1,25,43,48}. Il n'y a pas d'attaques de panique^{1,25}. Le taux de prévalence du trouble anxieux généralisé dans la population adulte est estimé entre 1,5 et 3%. Entre 4 et 7% de tous les adultes auraient éprouvé un trouble anxieux généralisé au cours de leur vie¹. Le trouble anxieux généralisé est généralement associé à d'autres troubles psychiatriques tels que la dépression, d'autres troubles anxieux ou un abus de médicaments ou de drogues⁵⁷. Dans 39% à 69% des cas, le trouble anxieux généralisé est associé à une dépression¹.

Phobie. La phobie est une anxiété irrationnelle, non fondée et persistante face à certains objets ou certaines situations. Une distinction peut être faite entre la phobie spécifique et la phobie sociale³¹. *La phobie spécifique* est une anxiété persistante et irrationnelle par rapport à des objets spécifiques et des stimuli (phobogènes), entraînant un comportement d'évitement⁴³. On distingue 5 sous-types de phobies spécifiques: phobies des animaux (ex. araignées), phobies de l'environnement naturel (ex. l'altitude), phobies du sang et des blessures (ex. injections), phobies de situation (ex. peur de l'avion, peur de l'ascenseur) et autres phobies (ex. grands espaces)⁴⁹. *La phobie sociale* est caractérisée par une peur importante, persistante par rapport à des situations dans lesquelles le patient est exposé aux regards critiques des autres et a peur de se rendre ridicule, par exemple des situations comme manger, boire et parler en public^{24,48}. Ces situations sont évitées ou vécues avec une anxiété excessive⁴⁸.

La phobie sociale peut être spécifique ou généralisée. En cas de phobie sociale spécifique, l'anxiété est liée à une situation spécifique (par ex. trac, c'est-à-dire la peur de l'apparition en public). En cas de phobie sociale généralisée, l'anxiété apparaît dans la plupart des situations caractérisées par une interaction sociale⁴⁸. Lorsque le patient se trouve dans la situation redoutée, des symptômes somatiques d'anxiété apparaissent comme: tremblements, transpiration, sécheresse de la bouche, rougissement³², ... Ces symptômes peuvent prendre la forme d'une attaque de panique (voir attaque de panique), mais sont toujours associés à un événement social, ce qui les en différencie⁵⁵. Entre 2 et 14% de la population générale a présenté au moins une fois une phobie sociale. La phobie sociale est très fréquemment associée à un autre trouble psychiatrique et chez la moitié des personnes, elle va de pair avec un autre trouble anxieux³².

Les personnes souffrant de phobie sociale sont conscients du fait que leur angoisse est irrationnelle²⁴.

Trouble panique. Cette affection se caractérise par la récurrence d'attaques de panique, le patient craignant continuellement, entre les attaques, une nouvelle attaque de panique⁴⁸. Une attaque de panique est une anxiété excessive ou un sentiment intense de malaise pendant une période bien limitée, au cours de laquelle les symptômes d'anxiété somatiques suivants peuvent survenir: palpitations, transpiration, tremblements légers ou importants, essoufflement ou impression d'étouffement, douleur ou sensation désagréable dans la poitrine, nausées ou douleurs d'estomac, vertiges, picotements ou sensations sourdes, bouffées de chaleur ou frissons. Le syndrome d'hyperventilation est un ancien terme utilisé pour ces attaques. Les symptômes psychiques d'anxiété sont entre autres un sentiment de déréalisation ou de dépersonnalisation, la peur de perdre le contrôle, de devenir fou ou encore de mourir. La durée de l'attaque peut varier de quelques minutes à une demi-heure (rarement plusieurs heures, jamais plusieurs jours); l'impression d'anxiété peut persister plusieurs heures encore^{44,48}. L'attaque peut survenir de manière imprévisible ou à la suite d'une situation spécifique⁴⁴. Entre 1 et 3% de la population a déjà éprouvé une attaque de panique à un certain moment de sa vie. L'affection touche plus les femmes que les hommes². Un tiers voire la moitié des patients présentant un trouble panique souffre également d'agoraphobie³³. L'agoraphobie est caractérisée par la crainte ressentie dans des situations dont le patient pense ne pas pouvoir sortir ou dans lesquelles il lui semble difficile d'obtenir de l'aide en cas de nouvelle attaque de panique ou de malaise. Ceci entraîne des tentatives d'évitement calculées (ex. routes chargées ou magasins bondés, voyages en bus, auto ou train)⁴⁸. La prévalence du trouble panique avec agoraphobie est deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes³³. Les classifications diagnostiques DSM-IV et ICD-10 utilisent une autre répartition des troubles anxieux: dans le DSM-IV, on parle de trouble panique avec ou sans agoraphobie, dans le ICD-10 l'attaque de panique est considérée comme un signe de gravité de l'agoraphobie^{2,44}.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

Trouble anxieux généralisé. Un trouble anxieux généralisé est une affection chronique qui survient le plus souvent chez les jeunes adultes. La rémission spontanée est rare²⁵: après 2 ans, la rémission est totale chez seulement 25% des adultes souffrant de trouble anxieux généralisé, et après 5 ans, elle est totale dans 38% des cas¹.

L'objectif du traitement est de diminuer l'anxiété et d'améliorer la qualité de vie, avec un minimum d'effets indésirables²⁵. La guérison complète est rare, de telle sorte que le traitement vise surtout à atteindre une rémission⁵⁸.

Phobie. Une phobie spécifique n'entraîne généralement pas de limitations ou de problèmes de participation graves. En fonction des caractéristiques de la phobie, des limitations (ex. une mauvaise hygiène corporelle en raison d'une phobie des blessures ou du sang) ou des problèmes au niveau du travail peuvent survenir (ex. la phobie de l'avion chez des personnes qui doivent voyager pour des raisons professionnelles)⁴⁹.

La phobie sociale apparaît en général dans l'enfance, à l'adolescence ou chez les jeunes adultes. Son intensité peut fluctuer selon les exigences de la vie pour la personne³². En l'absence de traitement, elle peut évoluer vers une affection chronique, avec pour conséquence des problèmes scolaires ou professionnels²⁴. L'objectif du traitement est de réduire les symptômes d'anxiété, le comportement d'évitement et l'anxiété anticipative et d'améliorer le fonctionnement social, et ce, avec un minimum d'effets indésirables.

Trouble panique. Les troubles paniques apparaissent souvent entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine². Ils persistent généralement plusieurs années et ont un déroulement variable avec des rémissions et des exacerbations^{2,48}. Ils sont souvent associés à une dépression, à l'abus d'alcool et de médicaments et à des tentatives de suicide. Les personnes sont souvent convaincues qu'elles sont affectées physiquement et font fréquemment appel aux soins de santé⁴⁴. Dans la plupart des cas, une aggravation progressive de l'affection apparaît, bien que certaines personnes peuvent présenter un trouble limité dans le temps³³. L'évolution est moins favorable lorsque l'affection s'accompagne d'agoraphobie^{2,33}.

Le traitement vise à réduire la gravité et la fréquence des attaques de panique, du comportement d'évitement et de l'anxiété anticipative et à améliorer le fonctionnement social et professionnel, et ce avec un minimum d'effets indésirables^{2,44}.

Dans tous les troubles anxieux, l'objectif général du traitement est d'apprendre au patient des techniques pouvant encore être appliquées après le traitement.

3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?

Pour les différents types de trouble anxieux, la «Clinical Global Impression Scale» (score de 1 à 7, plus le score est élevé, plus le trouble est sévère) est un instrument d'évaluation générale souvent utilisé. Cette échelle est complétée par le médecin traitant et son score reflète la sévérité de l'affection ou toute modification par rapport à la mesure initiale³⁴.

Trouble anxieux généralisé. La gravité des symptômes et la qualité de la vie sont des critères d'évaluation pertinents dans le traitement du trouble anxieux généralisé¹. Dans les études, l'effet du traitement sur la qualité de vie est rarement rapporté.

L'échelle «Hamilton Anxiety Rating Scale» (HARS) souvent utilisée, se compose de 14 items à enregistrer par le clinicien avec un score allant de 0 à 56. Un score élevé indique un trouble plus grave^{50,51}. Un score de 0 à 5 est considéré comme absence d'anxiété, un score de 6 à 14 comme anxiété mineure et un score de 15 ou plus comme anxiété majeure⁵⁰. Dans les études, différents critères sont utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique, par exemple une diminution d'au moins 20 points ou d'au moins 50 points par rapport à la mesure initiale¹. Il est possible de calculer 2 sous-scores: un score anxiété psychique et un score anxiété somatique⁵⁰.

Phobie. La fréquence et la gravité des symptômes d'anxiété et la mesure de l'apparition du comportement d'évitement dans des situations particulières, sont des critères d'évaluation pertinents du traitement de la phobie. L'échelle «Liebowitz Social Anxiety Scale» est une échelle spécifique pour l'évaluation du traitement de la phobie sociale. Elle se compose de 24 items à compléter par le clinicien ou le patient même. Les items doivent chaque fois être évalués par rapport au degré d'anxiété du patient et la fréquence de survenue du comportement d'évitement. Le score maximum s'élève à 144 (plus le score est élevé, plus le trouble est sévère)³².

Trouble panique. La fréquence et la gravité des attaques de panique et le dysfonctionnement associé, sont des critères d'évaluation pertinents du traitement du trouble panique². Une échelle spécifique pour les troubles paniques est la «Panic Disorder Severity Scale» (PDSS), qui se compose de 7 items à compléter par le clinicien (plus le score est élevé, plus le trouble est sévère)⁵⁹.

4. Traitement des troubles anxieux chez les adultes

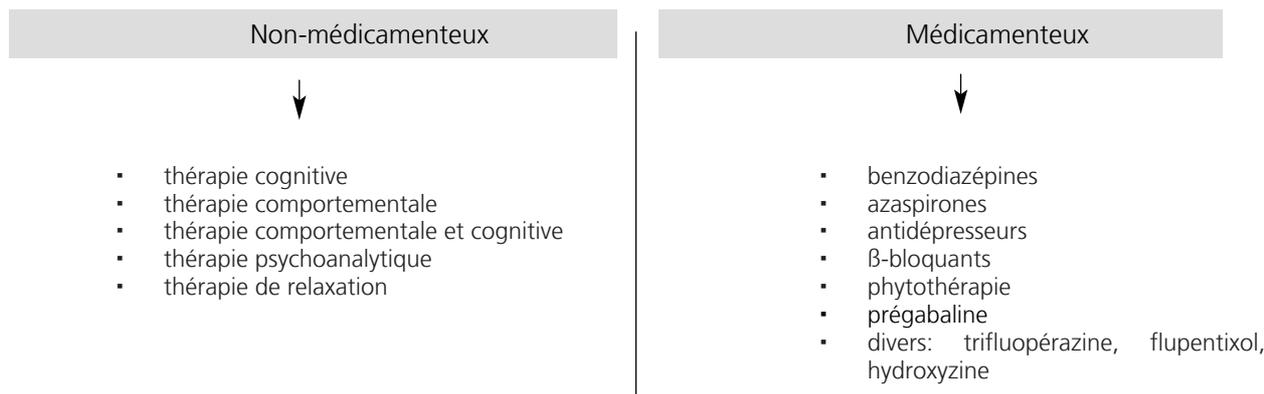
Glossaire^{1,31,42,45,48,49}

- *Thérapie cognitive.* Son objectif essentiel est d'apprendre au patient comment endiguer les pensées négatives qui retiennent ou aggravent l'anxiété. On utilise entre autre des exercices de relaxation et des consignes concrètes.
- *Thérapie comportementale.* Dénomination générale de l'ensemble des thérapies se basant sur les théories de l'apprentissage et axées sur le changement de comportement. Le patient apprend à se libérer des mauvais comportements (ex. comportement d'évitement dans des situations déclenchant l'anxiété) et à les remplacer par un comportement adéquat. A l'instar de la thérapie cognitive, on utilise ici la relaxation et les consignes concrètes.
- *Thérapie comportementale et cognitive.* Ce traitement combine des éléments issus des thérapies comportementales et cognitives. L'objectif du traitement est de modifier, selon le principe de conditionnement, les schémas de pensées et de comportement du patient qui entretiennent le trouble anxieux. Le traitement comprend une vingtaine de sessions réparties sur 12 à 16 semaines.
- *Relaxation.* Technique visant à obtenir chez le patient une relaxation physique et psychique. Il existe différents types de relaxation dont l'objectif est de détendre le patient, pour lui permettre ensuite de refouler une image mentale anxiogène.
- *Relaxation appliquée.* Par cette technique de relaxation, le patient apprend pas à pas à se détendre et finalement à appliquer la relaxation dans des situations anxiogènes.
- *Désensibilisation systématique.* Traitement des phobies consistant en l'apprentissage d'une méthode de relaxation pouvant être utilisée plus tard dans le traitement comme antagoniste d'un stimulus anxiogène auquel le patient est confronté lors d'une méthode d'exposition. Une exposition à un stimulus anxiogène imagé (exposition sous forme d'image) a lieu au début de la thérapie pour arriver à un stade ultérieur à la confrontation réelle du sujet avec la situation anxiogène (exposition in vivo).

- *Gestion de la panique*: Différentes formes de gestion de la panique ont été décrites. La principale concordance entre ces différents types de thérapies est la mise en place d'une réinterprétation apaisante des sensations de panique, d'un apprentissage de capacités de coping et la confrontation du patient avec des sensations de panique.
- *Psychothérapie psychanalytique*. L'objectif de ce traitement est de faire prendre conscience au patient des conflits inconscients à l'origine de l'angoisse.
- *Bibliothérapie*: une forme de psychothérapie qui vise à donner au patient une meilleure compréhension de son trouble ou à changer son comportement en lui faisant lire des ouvrages sur son problème.

4.1. Traitement du trouble anxieux généralisé

Les traitements mentionnés ci-dessous ont été retrouvés dans la littérature consultée.



4.1.1. Efficacité d'un traitement non-médicamenteux du trouble anxieux généralisé

La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie de relaxation se sont avérées efficaces dans le cas du trouble anxieux généralisé. Un effet à long terme a également été démontré pour la thérapie cognitive.

La thérapie comportementale et cognitive^{1,48,49} est efficace par rapport à l'absence de tout traitement ou à un «attention placebo»^a. Dans une revue systématique sur la thérapie comportementale cognitive chez des patients présentant un trouble anxieux généralisé ou un trouble panique, la durée du traitement, la forme (traitement individuel ou en groupe) et l'expérience du thérapeute n'étaient pas des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. L'effet thérapeutique était moins important dans le trouble anxieux sévère, bien que les patients avec des troubles anxieux sévères montraient encore toujours une amélioration substantielle⁷⁸.

La thérapie cognitive est efficace également à long terme (1 an) et cette efficacité à long terme serait supérieure à celle de la thérapie comportementale⁴⁹. La thérapie cognitive entraîne aussi une évolution plus favorable que la thérapie psychanalytique³⁵.

Aucune étude n'a été retrouvée sur l'efficacité de la relaxation appliquée par rapport à un groupe contrôle sans traitement actif¹. Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre la thérapie de relaxation et la thérapie cognitive^{1,49}.

- a. *Clinical Evidence*¹ mentionne 2 synthèses méthodiques et 3 RCT supplémentaires. Dans ces revues de la littérature, les thérapies suivantes (en association ou en monothérapie) ont été regroupées sous le terme de thérapie comportementale et cognitive: thérapie cognitive, thérapie comportementale, relaxation, exposition (e.a. désensibilisation systématique) et gestion de l'anxiété. Selon les deux revues, la thérapie comportementale et cognitive a entraîné une amélioration significative des symptômes d'anxiété après un traitement de 4 à 12 semaines. L'ampleur de l'effet est de 0,70 à 0,90 dans une synthèse, ce qui indique une efficacité modérée à importante. Selon l'analyse intention-to-treat, issue de l'autre synthèse, 44% des patients étaient améliorés, mais le patient moyen a encore montré quelques symptômes d'anxiété modérée⁶⁰. La seule étude contrôlée à long terme (minimum 1 an) issue de cette revue, a donné un effet par rapport au placebo de l'ordre de 0,65, ce qui indique une efficacité modérée. Dans la première RCT supplémentaire, non reprise dans les synthèses méthodiques (75 patients >55 ans, suivi de 12 semaines), une thérapie cognitive permettait d'obtenir une guérison du trouble anxieux généralisé chez 54% des patients par rapport à 13% dans le groupe contrôle sans traitement. Dans la deuxième RCT supplémentaire (80 patients >60 ans, suivi de 15 semaines), 45% des patients traités par thérapie cognitive répondaient favorablement (au moins 20% de

réduction des symptômes) par rapport à 8% dans le groupe contrôle (intervention minimale). La troisième RCT supplémentaire (52 patients âgés de 41 ans en moyenne ayant reçu, au préalable, un traitement d'entretien médicamenteux, durée de l'étude: 14 semaines) a montré une amélioration significative lors du recours à la thérapie cognitive.

Il ressort également d'une revue Cochrane portant sur des études en situation ambulatoire qu'une thérapie comportementale cognitive est plus efficace que des soins habituels ou une liste d'attente (8 études, n = 334, RR pour non réponse = 0,63; IC à 95% de 0,55 à 0,73). Selon les auteurs de la revue, il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité d'une thérapie comportementale cognitive versus d'autres psychothérapies, et ce en raison des données limitées et hétérogènes⁷⁹.

4.1.2. Efficacité des médicaments en cas de trouble anxieux généralisé

Les médicaments discutés ont été principalement étudiés chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé sans dépression associée. Dans bon nombre d'études, la réponse au placebo est frappante et peut s'élever à plus de la moitié des patients.

Les benzodiazépines sont efficaces dans le trouble anxieux généralisé. L'effet est rapide mais semble diminuer après quelques semaines. Vu les risques d'effets indésirables (rebond et dépendance), la durée de traitement doit être la plus courte possible. En cas de trouble anxieux généralisé, il est préférable d'utiliser une benzodiazépine avec une durée de demi-vie plus longue en raison du risque moindre de symptômes de sevrage. Aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre les produits possédant une durée de demi-vie plus longue. Aucune étude sur les différences éventuelles d'efficacité entre les benzodiazépines à courte durée d'action et les benzodiazépines à longue durée d'action n'a été retrouvée.

La buspirone est efficace en cas de trouble anxieux généralisé à partir d'une dose journalière de 30 mg. L'efficacité n'est perceptible qu'après 2 à 3 semaines. La buspirone entraîne plus d'effets indésirables neurologiques et gastro-intestinaux que les benzodiazépines, mais le risque de sédation et de dépendance est plus faible. La buspirone agit surtout sur les symptômes psychiques de l'anxiété, tandis que les benzodiazépines agissent surtout sur les symptômes somatiques. Des études comparatives n'ont pas fourni de preuves convaincantes d'une différence d'efficacité entre la buspirone et les benzodiazépines en cas de trouble anxieux généralisé.

Les antidépresseurs sont efficaces dans le trouble anxieux généralisé. Leur effet n'apparaît qu'après quelques semaines et les effets indésirables sont souvent à l'origine de l'arrêt du traitement. Des études comparatives n'ont pas pu montrer de différence d'efficacité entre les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Une différence d'efficacité entre les antidépresseurs et les benzodiazépines ou la buspirone n'a pu être démontrée non plus. Pour les ISRS comparés entre eux, les données disponibles ne permettent pas de se prononcer quant à des différences éventuelles d'efficacité.

Les β -bloquants peuvent atténuer les symptômes somatiques d'anxiété, mais ils n'ont pas été étudiés dans le trouble anxieux généralisé.

Les produits suivants n'ont pas été suffisamment étudiés pour pouvoir déterminer leur place dans le traitement du trouble anxieux généralisé: les neuroleptiques, l'hydroxyzine, la passiflore et la valériane.

◆ EFFICACITÉ DES MÉDICAMENTS VERSUS PLACEBO DANS LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

Benzodiazépines en cas de trouble anxieux généralisé

• Informations générales

Les benzodiazépines ont une action plus rapide que les antidépresseurs et la buspirone²⁶. D'autre part, elles présentent un risque d'effets indésirables (troubles de la mémoire et effets sédatifs, liés à un risque d'accidents), de dépendance et rebond de l'anxiété après l'arrêt brusque du traitement^{1,24,49,58}. La durée de traitement optimale n'est pas connue, mais vu le risque d'effets indésirables, celle-ci doit être la plus courte possible²⁵, tout au plus une semaine⁵⁴. Cependant, étant donné que la plupart des troubles anxieux persistent des mois, voire des années, les benzodiazépines sont souvent utilisées de façon prolongée et sont à l'origine d'une dépendance psychique et physique^{26,43}.

Si l'on opte quand même pour un traitement de courte durée par une benzodiazépine, il est conseillé de choisir une benzodiazépine à durée d'action prolongée (pour la classification des benzodiazépines selon leur durée de demi-vie, voir le Répertoire Commenté des Médicaments⁵⁴). Les benzodiazépines à courte durée d'action entraînent des manifestations de sevrage plus fréquentes et plus sévères⁴⁸.

• Informations spécifiques concernant le trouble anxieux généralisé

Dans des études contrôlées par placebo^{1,43,50}, les benzodiazépines se sont révélées efficaces dans le trouble anxieux généralisé, surtout sur les signes somatiques d'anxiété^a. Une revue systématique a montré un effet de l'ordre de 0,70, ce qui indique un effet modéré. Cet effet apparaît après 1 à 2 semaines de traitement^b. Des études ayant évalué l'efficacité à plus long terme des benzodiazépines dans le trouble anxieux généralisé (> 4 semaines) suggèrent que l'effet anxiolytique ne persiste pas^c. Aucune étude dose-efficacité n'a été réalisée⁴⁹.

- a. Une synthèse méthodique (17 RCT, 2.044 patients) et une RCT supplémentaire (310 patients), apportent des preuves limitées que, par rapport au placebo, les benzodiazépines réduisent les symptômes (suivi des études de 2 à 9 semaines)¹. Les benzodiazépines étudiées étaient le méthylclonazepam, le lorazépam, le diazépam, l'alprazolam, le bromazépam, le clorazépate et le clobazam. Les résultats de la RCT montrent que, d'après l'évaluation du médecin, 73% des patients traités par le diazépam étaient améliorés modérément versus 56% dans le groupe sous placebo.
- b. Une synthèse méthodique de 9 études contrôlées par placebo (986 patients, suivi de l'étude entre 2 et 10 semaines) a analysé l'effet anxiolytique du diazépam, de l'estazolam, du lorazépam, de l'étizolam, du bromazépam et de l'alprazolam⁵⁰. Aucune différence significative par rapport au placebo n'a pu être démontrée dans la première semaine de traitement. Dans les deux études ayant apporté des résultats sur l'efficacité après 1 à 2 semaines, une différence significative a toutefois été trouvée. Dans les études d'une durée inférieure ou égale à 4 semaines, l'effet anxiolytique a persisté jusqu'à la fin du traitement. Le pourcentage de patients ayant répondu au traitement à la 3^{ème} semaine (réduction du score total de l'échelle HAM-A de 50% au moins, voir «Critères d'évaluation pertinents» p.8) s'élevait à 51,3% des patients sous lorazépam versus 32,9% sous placebo.
- c. Les recommandations ANAES⁵⁰ mentionnent quatre études ayant évalué l'effet des benzodiazépines sur plus de 4 semaines. Dans trois des quatre études, il a été constaté que l'effet anxiolytique des benzodiazépines analysées (diazépam 15 mg par jour ou alprazolam 2 mg par jour) ne se différenciait plus tellement de celui du placebo à ce moment-là. Deux études ont été reprises dans une revue systématique portant sur l'effet à long terme des benzodiazépines⁵. Dans une étude, l'effet de l'alprazolam (3,3 mg par jour en moyenne) ou du lorazépam (5,4 mg par jour en moyenne) a persisté pendant 4 mois. Le taux d'abandons dans cette étude était particulièrement élevé (43% pour l'alprazolam, 59% pour le lorazépam, 93% pour le placebo), de telle sorte que les résultats ne peuvent être interprétés de façon fiable. La deuxième étude n'a pu démontrer un effet persistant du diazépam.

Azaspirones

La buspirone est efficace dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé^{1,25,49,50}, tant pour le traitement des symptômes somatiques que psychiques^a. Dans les études, la dose journalière varie entre 7,5 et 60 mg. La dose minimale efficace est de 30 mg par jour. L'effet de la buspirone n'apparaît qu'après 2 à 3 semaines seulement. L'effet à long terme a été évalué uniquement dans des études ouvertes⁴⁹.

La «Cochrane Collaboration» a publié une revue systématique sur les azaspirones^b. Les azaspirones étaient plus efficaces que le placebo et ont été bien supportées. Des études à long terme sont nécessaires étant donné que le trouble anxieux généralisé est par définition un trouble chronique.

- a. Dans les recommandations de l'ANAES⁵⁰, deux méta-analyses sont mentionnées. La première méta-analyse (8 études, 520 patients) a évalué l'efficacité de la buspirone chez des patients souffrant d'anxiété généralisée, 44 à 64% d'entre eux présentant en plus des signes de dépression. Par rapport au placebo, l'effet sur les signes somatiques et psychiques du trouble anxieux généralisé a été significatif après 4 semaines de traitement. En fin d'étude, 61 à 63% des patients non-déprimés ou légèrement déprimés étaient globalement améliorés sous buspirone par rapport à 29 à 35% dans le groupe sous placebo. Chez les patients modérément déprimés, 46 à 50% ont été améliorés sous buspirone versus 21 à 26% sous placebo. Dans la deuxième méta-analyse (6 études, 427 patients) un effet anxiolytique a été démontré après 4 semaines de traitement avec la buspirone à raison de 10 à 60 mg par jour.
- b. La durée de l'étude variait de 4 à 9 semaines, une étude a duré 14 semaines. Le NNT des azaspirones par rapport au placebo était de 4,4 (IC à 95%, de 2,16 à 15,4)⁸⁰.

Antidépresseurs

En cas de trouble anxieux généralisé sans dépression, l'efficacité de l'imipramine, de la venlafaxine, de la paroxétine, de la sertraline et de l'escitalopram a été évaluée et démontrée dans des études contrôlées par placebo^a. L'efficacité à long terme de la venlafaxine a été démontrée, mais les données disponibles indiquent qu'elle n'empêche pas les récives. Il a toutefois été démontré que l'escitalopram et la paroxétine peuvent empêcher les récives^b.

Dans une population de patients dont certains souffraient également de dépression, aucun effet à long terme n'a été clairement démontré^c. Dans les études disponibles, l'observance du traitement était en général mauvaise. Dans certaines études, pratiquement 1 patient sur 3 a arrêté le traitement, le plus souvent en raison d'effets indésirables⁵⁸. La question se pose de savoir si les antidépresseurs autres que ceux étudiés sont également efficaces dans le trouble anxieux généralisé.

- a. Dans une revue systématique de la Cochrane Collaboration, 4 études contrôlées par placebo (1.217 patients en pratique ambulatoire, durée de l'étude: 8 à 28 semaines) ont été reprises pour l'évaluation de l'efficacité³. Les patients avec co-morbidité sous forme de dépression n'ont pas été inclus dans les études. La dose journalière moyenne est de 143 mg par jour pour l'imipramine, 27 mg pour la paroxétine et 75 à 150 mg pour la venlafaxine. Le pourcentage de répondeurs (définis comme absence de symptômes suffisants pour poser le diagnostic du trouble anxieux généralisé ou score 1 ou 2 sur l'échelle de CGI, voir «Critères d'évaluation

pertinents» p. 8) est de 54% sous antidépresseur et de 38% sous placebo (différence de risque absolue = 0,19 (IC à 95% de 0,11 à 0,28); NST=5 (IC à 95% de 4,4 à 8,4). Dans une étude supplémentaire (566 patients, durée 8 semaines), la paroxétine administrée à une dose de 20 mg ou 40 mg par jour a été comparée au placebo chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé mais sans dépression¹⁶. Le pourcentage de répondeurs (sans définition) est de 62% pour la dose faible et de 68% pour la dose élevée, versus 46% pour le placebo.

Une RCT (n=373) a montré une amélioration des symptômes avec la sertraline (dose titrée à 25 mg par jour jusqu'à 50 à 150 mg par jour), par rapport au placebo après 12 semaines de traitement. Une autre RCT (n=315) a montré qu'après 8 semaines le taux de rémissions était plus élevé avec l'escitalopram 10 à 20 mg par jour (36%) par rapport au placebo (16%)⁸¹.

- b. Après 8 semaines, les patients (n= 652) répondant favorablement au traitement par paroxétine (20 à 50 mg par jour) ont été répartis aléatoirement soit dans un groupe traité par la paroxétine pendant 24 semaines, soit dans un groupe placebo^{61,62}. Le pourcentage de patients présentant une rechute (augmentation du score dans l'échelle CGI d'au moins 2 points ou arrêt du traitement par absence d'effet) était de 11% dans le groupe paroxétine versus 41% dans le groupe placebo. La Revue Prescrire³⁶ mentionne deux études contrôlées par placebo sur l'efficacité de la venlafaxine à long terme (24 ou 28 semaines) chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé mais sans dépression. Dans une étude, des doses journalières de 35, 75 et 150 mg ont été évaluées, dans l'autre étude, une dose journalière entre 75 et 225 mg à libération prolongée a été évaluée. Selon la première étude, la différence entre la venlafaxine et le placebo après 6 mois est de 4,7 points en moyenne sur l'échelle de HAM-A (score moyen de 25 points au début de l'étude). La signification clinique de cette différence n'est pas claire³⁶. Le pourcentage de répondeurs (réduction minimale de 40% sur l'échelle HAM-A ou score de 1 ou 2 sur l'échelle CGI) entre 6 et 28 semaines est estimé à 69% au moins, par rapport à 42 à 46% au maximum sous placebo (p<0,001). Le taux d'abandon est important: seulement 104 des 251 patients randomisés ont achevé l'étude (35% sous placebo et 47% sous venlafaxine). Dans le groupe sous venlafaxine, les effets indésirables ont entraîné plus souvent l'arrêt du traitement que dans le groupe sous placebo (24 versus 14%)²⁹. Dans la deuxième étude, le pourcentage de patients en rémission (score de ≤ 7 sur l'échelle HAM-A) est de 62% sous venlafaxine par rapport à 38% sous placebo³⁶. Dans une autre revue⁶¹, une autre étude supplémentaire est mentionnée. Celle-ci évalue l'efficacité de la venlafaxine à libération prolongée durant 6 mois (aucune information sur le nombre de patients). Le pourcentage de patients en rémission atteint 32% après 8 semaines et 43% après 6 mois de traitement par la venlafaxine, versus 15% après 8 semaines et 19% après 6 mois pour un traitement par placebo. Environ 2 patients sur 3 ne répondant pas au traitement après 8 semaines, montraient cependant une réponse favorable au traitement après 6 mois.

Sur base des preuves disponibles, un article de synthèse sur le traitement des troubles anxieux généralisés conclut que l'escitalopram peut prévenir les récurrences, contrairement à la venlafaxine⁸².

- c. Clinical Evidence¹ mentionne encore une RCT supplémentaire ayant inclus 244 patients souffrant de trouble anxieux généralisé avec ou sans dépression: la venlafaxine (dose initiale de 75 mg par jour, éventuellement élevée à 150 mg par jour) est comparée au placebo sur une durée de 24 semaines. Aucune différence significative n'a été démontrée dans le nombre de patients avec réponse (au moins 50% de réduction de score sur l'échelle «Hamilton Rating - Anxiety»: 52,5% des patients sous venlafaxine versus 48,4% des patients avec le placebo) ou de rémission (score ≤ 7 sur l'échelle Hamilton Rating - Anxiety: 27,9% sous venlafaxine versus 18,9% avec le placebo) après 24 semaines. L'échelle CGI (voir «Critères d'évaluation pertinents» p. 8), par contre, a montré un effet significatif pour la venlafaxine: 65% des patients étaient fortement ou très fortement améliorés selon le médecin (en comparaison avec le placebo: 46%).

β-bloquants en cas de trouble anxieux généralisé

En cas d'anxiété, les β-bloquants peuvent diminuer les symptômes physiques, mais n'ont pas d'action anxiolytique spécifique⁴⁹. Leur efficacité sur le trouble anxieux généralisé n'a pas été étudiée^{1,50,58}.

Phytothérapie en cas de trouble anxieux généralisé

Les auteurs de deux revues Cochrane sur la phytothérapie dans les troubles anxieux concluent que ni la passiflore ni la valériane n'ont été suffisamment étudiées pour pouvoir déterminer leur place dans le traitement de trouble anxieux^{83,84}. Les études portent souvent sur un nombre limité de patients et dans la plupart des cas, on ne disposait pas de diagnostic spécifique sur base de la classification diagnostique⁴⁸. Aussi bien pour la passiflore que pour la valériane, la posologie optimale n'est pas claire^{48,49}.

Les préparations à base de racines de la plante Kava-Kava (Piper méthylicum) sont proposées dans l'anxiété sans preuve d'efficacité. 30 cas d'hépatotoxicité avec cette plante ont été rapportés ces dernières années. La gravité de celle-ci varie d'une anomalie des tests hépatiques à l'insuffisance hépatique; un cas a eu une issue fatale, et 4 autres cas ont nécessité une transplantation hépatique. Vu son hépatotoxicité, le Kava-Kava sous forme de supplément alimentaire est interdit en Belgique et aucune préparation à base de Kava-Kava n'est enregistrée comme médicament²⁷.

Anti-épileptiques

L'antiépileptique prégabaline a été étudié dans les troubles anxieux généralisés. Les résultats suggèrent que le produit est efficace à court terme. Aucune étude randomisée n'a été retrouvée concernant la gabapentine³. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec la prégabaline: plaintes neurologiques et psychiques, vertiges, somnolence, prise de poids et oedèmes périphériques. D'après la notice, l'arrêt du traitement par prégabaline peut provoquer un syndrome de sevrage .

- a. Une RCT menée durant 6 semaines chez 426 adultes souffrant de troubles anxieux généralisés compare l'efficacité de la prégabaline à 400 ou 600 mg/j à la venlafaxine à 75 mg/j ou au placebo. Le critère d'évaluation primaire était le changement du score sur l'Echelle d'Anxiété de Hamilton (allant de 0 à 56), qui avait diminué, après 6 semaines de traitement, de 14,7 points avec la prégabaline à 400 mg/j, de 14,1 points avec la prégabaline à 600 mg/j, de 14,1 points avec la venlafaxine et de 11,6 points avec le placebo (analyse « intention-to-treat »)⁸⁵.

Un article de synthèse dans la Revue Prescrire mentionne 7 études contrôlées par placebo avec la prégabaline, d'une durée de 4 à 8 semaines, qui démontrent une amélioration d'au moins 50% sur l'Echelle d'Anxiété de Hamilton chez 52% des patients traités par prégabaline, contre 38% par le placebo. Le pourcentage de patients avec rémission n'est pas connu⁸⁶.

Divers

Des neuroleptiques (trifluopérazine et flupenthixol) et des antihistaminiques sédatifs (hydroxyzine) ont également fait l'objet d'études. Selon les résultats d'une étude, la trifluopérazine améliorerait les symptômes, mais elle provoque souvent des vertiges (43% des patients). Des réactions extra-pyramidales et autres dyskinésies surviennent chez environ 1 patient sur 6^{1,58}.

Le flupenthixol a été mentionné avec d'autres produits dans une méta-analyse⁶³ et entraînait un faible effet par rapport au placebo (l'effet est de l'ordre de 0,32, sans test de signification statistique). Les résultats des études sur l'hydroxyzine se sont révélés contradictoires^{1,58}.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MÉDICAMENTS EN CAS DE TROUBLES ANXIEUX

Antidépresseurs entre eux

Chez des patients atteints du trouble anxieux généralisé, des études comparatives entre les différents antidépresseurs n'ont pu montrer de différence entre les ATC et les ISRS^{3,48}.

Dans une étude comparant les ISRS entre eux, il a été constaté que l'escitalopram à une dose journalière de 10 mg (mais pas à une dose journalière de 5 ou 20 mg) entraîne une diminution significativement plus importante des symptômes d'anxiété que la paroxétine à 20 mg par jour^a. La pertinence clinique du bénéfice accordé à l'escitalopram par rapport à la venlafaxine peut être remise en question vu la différence minimale de score, le fait qu'aucun effet n'est trouvé à la dose élevée et que les patients à comorbidité étaient exclus. Des études au suivi plus long (> 12 semaines) et incluant les patients à comorbidité sont nécessaires⁸⁷.

- a. RCT de 12 semaines examinant 681 patients atteints de troubles anxieux généralisés sans comorbidité tels que la dépression, la phobie sociale ou le trouble panique⁸⁷. Le critère d'évaluation primaire était le score obtenu sur l'Echelle d'Anxiété de Hamilton (allant de 0 à 56). La diminution du score était significativement plus importante avec l'escitalopram à 10 mg/j comparé à la paroxétine à 20 mg/j (différence moyenne de -2,2, IC 95% -3,9 à -0,2, dernière observation d'analyse reportée). L'escitalopram à 5 et à 20 mg/j n'a pas donné de meilleur résultat que la paroxétine à 20 mg/j. Le nombre de patients qui, à l'évaluation globale, montrait une forte à très forte amélioration était, d'après une analyse « observed case », de 84% pour l'escitalopram à 20 mg, de 83% pour l'escitalopram à 10 mg, de 77% pour l'escitalopram à 5 mg, de 76% pour la paroxétine à 20 mg et de 69% pour le placebo. L'abandon en raison d'effets indésirables était significativement supérieur avec l'escitalopram à 20 mg/j (11%) et avec la paroxétine (9%) par rapport au placebo (3%), mais pas avec l'escitalopram à 5 mg/j (5%) ou 10 mg/j (6%)³.

Benzodiazépines entre elles

Dans la plupart des cas, les études comparatives entre les différentes benzodiazépines chez des patients anxieux généralisé n'ont pu montrer de différences d'efficacité^{1,50}. Les études portent sur la comparaison des benzodiazépines à durée d'action intermédiaire ou à longue durée d'action^a.

- a. Cinq études randomisées sont mentionnées dans les recommandations de l'ANAES⁵⁰ et portent sur un ensemble de 375 patients (durée des études entre 3 et 8 semaines). Il s'agissait d'études sur l'alprazolam versus le bromazépam, le clobazam ou le diazépam et le bromazépam versus le lorazépam ou le diazépam. Une étude rapporte un effet anxiolytique significatif pour le bromazépam administré à une dose journalière de 18 mg versus le diazépam administré à une dose journalière de 15 mg. Les autres études ne montrent pas de différence.

Benzodiazépines versus azaspirones

L'action de la buspironne est plus lente et cette molécule entraîne plus d'effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques que les benzodiazépines. D'un autre côté, la buspironne est moins associée à un risque de sédation et de dépendance que les benzodiazépines²⁶. Des études comparatives entre les benzodiazépines et la buspironne chez des patients souffrant d'anxiété généralisée n'ont généralement pas montré de différence à partir de la 2ème semaine du traitement quant à leur efficacité^a. La buspironne agit principalement sur les signes psychiques de l'anxiété, les benzodiazépines sur les signes somatiques⁴⁹.

Une différence d'efficacité entre des benzodiazépines et des azaspirones en tant que groupe n'a non plus pu être démontrée^b.

- a. Une étude (240 patients, 6 semaines de traitement) a comparé la buspironne et le diazépam et n'a trouvé aucune différence en ce qui concerne le pourcentage de répondeurs (au moins 40% de réduction du score sur l'échelle «Hamilton Anxiety Scale»); 61% sous diazépam versus 54% sous buspironne. Les recommandations de l'ANAES⁵⁰ reprennent 18 études randomisées contrôlées (1.762 patients, 5 études incluant un groupe placebo, durée de l'étude entre 3 semaines et 6 mois) comparant une benzodiazépine (lorazépam, clobazam, diazépam, bromazépam, alprazolam, oxazépam ou clorazépate) à la buspironne^{5,64}. Dans une autre synthèse méthodique, deux études comparatives effectuées à plus long terme (minimum 2 mois) ont été discutées. Dans une étude, la buspironne s'est révélée supérieure au diazépam après 1 mois et après 3 mois. Après 1 et 6 mois de traitement, l'autre étude n'a pu constater de différence entre la buspironne et le clorazépate.
- b. D'après une méta-analyse du Cochrane Collaboration, la différence entre les azaspirones et les benzodiazépines n'était pas significative (3 études; 38 patients; hétérogénéité significative). Le nombre d'abandons était moindre dans le groupe traité par benzodiazépines que dans le groupe traité par azaspirones. L'étude mentionnée sous « a » n'a pas été reprise dans cette revue parce que le diagnostic de troubles anxieux généralisés n'a pas été standardisé⁸⁰.

Benzodiazépines versus antidépresseurs

Malgré le fait que les benzodiazépines et les antidépresseurs soient le plus souvent utilisés dans le traitement médicamenteux chez des patients souffrant d'anxiété généralisée, il n'y a que peu d'études comparatives disponibles. L'étude disponible ne montrait généralement pas de différence d'efficacité entre les deux traitements.^{1,6,50} Les antidépresseurs étaient plus efficaces sur les signes psychiques d'anxiété que les benzodiazépines; cet effet était plus prononcé entre la 2ème et la 4ème semaine du traitement. Les benzodiazépines étaient toutefois plus efficaces que les antidépresseurs sur les symptômes d'anxiété somatiques^a.

- a. Dans les recommandations de l'ANAES⁵⁰, trois études randomisées comparant une benzodiazépine et un antidépresseur sont discutées: imipramine versus alprazolam (60 patients pendant 6 semaines); imipramine versus paroxétine versus diazépam (81 patients pendant 8 semaines); imipramine versus trazodone versus diazépam (233 patients pendant 8 semaines). Aucune étude n'a repris des patients avec une co-morbidité sous forme de dépression. Une étude mentionne le pourcentage de répondeurs (le nombre de patients globalement améliorés): 73% sous imipramine versus 67% sous trazodone versus 66% sous diazépam (absence d'analyses en intention de traiter; environ 1 patient sur 3 a arrêté l'étude dans toutes les interventions). En plus des trois études mentionnées ci-dessus, une 4ème étude a été discutée dans une méta-analyse⁶ (242 patients, durée de l'étude: 8 semaines). Dans cette étude, l'imipramine était plus efficace que le chlordiazépoxide (plus disponible en Belgique).

Benzodiazépines versus anti-épileptiques

Aucune différence d'efficacité entre l'antiépileptique prégabaline et une benzodiazépine n'a pu être retrouvée dans des études comparatives^a.

- a. Deux RCT comparant la prégabaline à une benzodiazépine n'ont pas trouvé de différence d'efficacité avec le lorazépam (n=271) ou l'alprazolam (n=454)⁸⁸.

Antiépileptiques versus antidépresseurs

Les observations d'une étude randomisée en double aveugle suggèrent que la prégabaline agit plus rapidement et est mieux tolérée que la venlafaxine^a.

- a. Une RCT menée durant 6 semaines chez 426 adultes souffrant de troubles anxieux généralisés compare l'efficacité de la prégabaline à 400 ou 600 mg/j à la venlafaxine à 75 mg/j ou au placebo. Le critère d'évaluation primaire était le changement du score sur l'Echelle d'Anxiété de Hamilton (allant de 0 à 56), qui avait diminué, après 6 semaines de traitement, de 14,7 points avec la prégabaline à 400 mg/j, de 14,1 points avec la prégabaline à 600 mg/j, de 14,1 points avec la venlafaxine et de 11,6 points avec le placebo (analyse « intention-to-treat »). Après 1 semaine de traitement, la prégabaline aux deux doses était significativement meilleure que la venlafaxine. La venlafaxine entraînait plus souvent que la prégabaline l'abandon du traitement

pour cause d'effets indésirables (20% contre 6% avec la prégabaline à 400 mg/j et contre 14% avec la prégabaline à 600 mg/j)⁸⁹.

Buspirone versus antidépresseurs

Aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre la buspirone et l'antidépresseur venlafaxine^a. Aucune étude comparative avec d'autres antidépresseurs n'a été retrouvée.

- a. Une étude randomisée (365 patients, durée: 8 semaines) n'a pu montrer de différence entre la buspirone et la venlafaxine chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé mais sans dépression¹. Selon une échelle d'évaluation globale, le pourcentage de patients améliorés a été estimé à 55% pour la buspirone (30 mg par jour), 62% pour la venlafaxine 75 mg par jour et 49% pour la venlafaxine 150 mg par jour (aucune information statistique sur la comparaison entre la dose faible et la dose élevée de venlafaxine).

β-bloquants versus benzodiazépines

Aucune information n'a été trouvée sur la comparaison entre les β-bloquants et les benzodiazépines en cas de trouble anxieux généralisé.

β-bloquants versus antidépresseurs

Aucune information n'a été trouvée sur la comparaison entre les β-bloquants et les antidépresseurs chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé.

Buspirone versus hydroxyzine

Dans des études randomisées, aucune différence n'a été retrouvée entre la buspirone et l'hydroxyzine en cas de trouble anxieux généralisé, mais le nombre de patients dans les études était probablement trop limité pour pouvoir détecter une différence¹.

4.1.3. Etudes comparatives entre des thérapies non médicamenteuses versus un traitement médicamenteux

Selon des études comparatives, l'effet de la thérapie cognitivo-comportementale en cas de trouble anxieux généralisé à court terme est du même ordre de grandeur que celui de la thérapie médicamenteuse par benzodiazépine, buspirone ou antidépresseur, notamment un effet moyennement important. Les benzodiazépines peuvent avoir une influence négative sur le traitement médicamenteux lorsqu'elles sont instaurées en même temps.

Dans une méta-analyse, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre la thérapie comportementale cognitive et le traitement médicamenteux (principalement les benzodiazépines) dans le cadre du trouble anxieux généralisé. La thérapie comportementale cognitive était toutefois associée à un nombre moindre d'abandons que le traitement médicamenteux (7% vs. 25%). Des études non randomisées ont aussi été incluses dans la méta-analyse⁹⁰.

D'après une comparaison indirecte, l'effet d'un traitement comportemental cognitif s'avère aussi important que l'effet d'un traitement médicamenteux. Les résultats des deux interventions indiquent une efficacité modérée^a.

- a. La recommandation de l'ANAES⁵⁰ mentionne une méta-analyse⁶³ portant sur 35 études (13 sur les thérapies cognitivo-comportementales et 22 sur les traitements médicamenteux; 29 d'une durée de moins de 4 mois et 6 d'une durée de 6 mois. Les interventions cognitivo-comportementales consistaient en techniques isolées ou combinées incluant la restructuration cognitive, la relaxation, la gestion de l'anxiété, l'exposition et la désensibilisation systématique. L'ampleur de l'effet est de 0,70 pour les thérapies cognitivo-comportementales et de 0,60 pour les traitements médicamenteux.

4.1.4. Etudes comparatives entre une thérapie combinée et une monothérapie en cas de trouble anxieux généralisé

Aucune étude n'a été trouvée sur l'utilité de l'ajout d'une benzodiazépine à un anti dépresseur au début du traitement en cas de trouble anxieux généralisé. Des études limitées suggèrent que le fait de combiner l'association d'une thérapie cognitivo-comportementale à une benzodiazépine de manière standardisée n'offre pas d'avantage par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale seule.

Association de benzodiazépines et antidépresseurs

Les antidépresseurs agissent principalement sur les signes psychiques d'anxiété, les benzodiazépines sur les signes somatiques d'anxiété⁵⁰. De plus, le délai d'action des antidépresseurs est de quelques semaines. Les antidépresseurs peuvent renforcer l'anxiété au début du traitement. Les benzodiazépines agissent plus vite⁵⁰, mais présentent toutefois le risque de dépendance. C'est pourquoi il semble logique d'associer une benzodiazépine au traitement initial par antidépresseurs³⁷. Bien que de pratique courante, cette façon de procéder n'a été étudiée que chez des patients présentant un trouble panique.

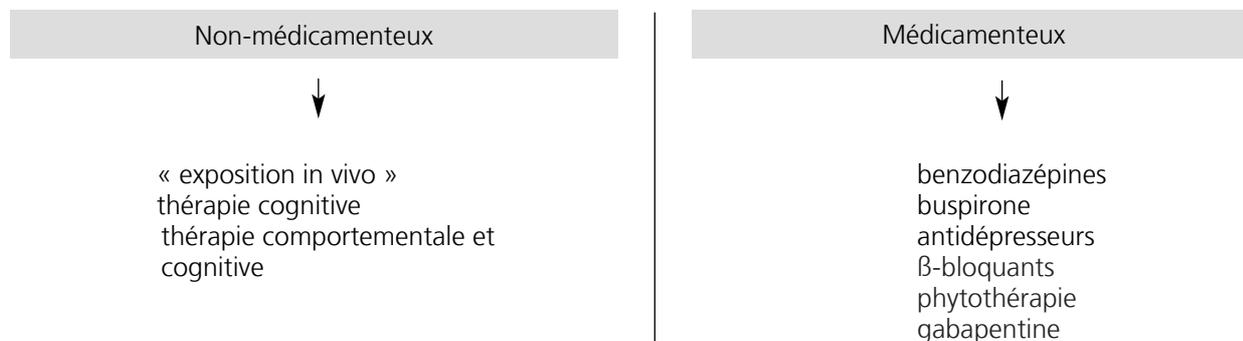
Association traitement médicamenteux et thérapie non médicamenteuse

Dans les sources utilisées, le nombre d'études sur l'association d'une thérapie non médicamenteuse à un traitement médicamenteux est limité. Dans une synthèse méthodique⁷, une seule étude a été trouvée. L'association d'une thérapie cognitivo-comportementale à un traitement par diazépam est plus efficace qu'un traitement avec le seul diazépam. D'autre part, dans cette étude, l'association ne semble pas être plus avantageuse que la seule thérapie cognitivo-comportementale⁸. Lorsqu'une benzodiazépine est également instaurée en même temps que le traitement non médicamenteux, des effets indésirables tels un ralentissement de la durée de réaction et des troubles cognitifs peuvent influencer de manière négative les effets d'apprentissage attendus dans le cas de la prise en charge non médicamenteuse⁴⁹.

- a. L'étude a comparé l'efficacité de 5 traitements dans un groupe de 113 patients: thérapie comportementale cognitive + diazépam, thérapie comportementale cognitive + placebo, thérapie comportementale cognitive, diazépam, placebo⁷. Immédiatement après le traitement (semaine 10, n=83), le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins 2 ET dans le score de l'«Hamilton Rating Scale for Anxiety», voir «Critères d'évaluation pertinents») était respectivement de 90,5%, 83%, 86%, 68% et 37%. Tous les traitements étaient supérieurs au placebo, mais ne présentaient pas de différences entre eux à ce moment précis. Lors du suivi de 6 mois (nombre de patients non mentionné), le pourcentage de réussite était respectivement de 71%, 67%, 71% et 41% (plus de groupe placebo pour cette période). Dans tous les groupes recevant une thérapie comportementale cognitive (avec ou sans association de diazépam), le pourcentage de répondeurs était plus élevé que dans le groupe diazépam.

4.2. Traitement de la phobie

Les sources consultées mentionnent les traitements suivants.



4.2.1. Efficacité du traitement non médicamenteux en cas de phobie

En cas de phobie spécifique, la thérapie non médicamenteuse est la thérapie standard. La thérapie cognitive et l'exposition in vivo se sont toutes deux avérées efficaces. L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale est bien étayée dans le cas de la phobie sociale.

En cas de *phobie spécifique*, la prise en charge non médicamenteuse est considérée comme traitement standard⁴⁹. Des RCT ont été effectuées pour toute une série de phobies spécifiques, mais pas pour toutes. L'exposition in vivo s'avère efficace en cas de phobie spécifique^a. Il ressort des données limitées que les effets perdurent au moins pendant 1 an après l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de données sur les effets à long terme des interventions cognitives dans le traitement des phobies spécifiques. La thérapie cognitive s'est avérée aussi efficace que l'exposition in vivo. Dans une série d'études, l'association de la thérapie cognitive à l'exposition in vivo n'a pas offert d'avantage sur l'exposition in vivo⁴⁹.

Les études portant sur la thérapie non médicamenteuse de la phobie sociale sont nombreuses, principalement chez les patients souffrant de phobie sociale généralisée⁴⁹. La thérapie cognitivo-comportementale est efficace^{32,48,49} par rapport au placebo ou un groupe de contrôle sans traitement^b. Des études comparatives ne révèlent pas de différences entre les différentes techniques utilisées dans le traitement comportemental cognitif⁸. Leur effet perdure au moins quelques mois après la fin du traitement^{32,55}.

- a. La recommandation du CBO⁴⁹ mentionne deux synthèses méthodiques réalisées par le même auteur dans un livre et 2 études originales.
- b. L'efficacité d'une thérapie cognitivo-comportementale a été évaluée dans une vingtaine d'études randomisées³². Dans la plupart des études, les patients étaient traités par sessions de groupe. Différentes méta-analyses et revues systématiques indiquent que la thérapie cognitivo-comportementale est efficace par rapport à un groupe contrôle recevant un placebo ou aucun traitement.

4.2.2. Efficacité des médicaments en cas de phobie

Dans le cas de la phobie spécifique, l'efficacité d'un traitement médicamenteux n'a pratiquement pas été étudiée, étant donné que la thérapie non-médicamenteuse est considérée comme la prise en charge de référence.

Les benzodiazépines sont efficaces en cas de phobie sociale généralisée, mais pas en cas de trac. En ce qui concerne le clonazépam, une étude limitée démontre également un effet à long terme (2 ans).

La buspirone n'a pas d'effet prouvé sur la phobie sociale.

Les antidépresseurs tricycliques n'ont pas été étudiés dans le cas de la phobie sociale. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, la mirtazapine et la venlafaxine se sont avérés efficaces; parmi les ISRS, la paroxétine et la sertraline ont été le plus étudiés. L'arrêt d'un traitement réussi peut provoquer une rechute. Le moclobémide s'est également avéré efficace. La phénelzine n'est pas conseillée en raison du régime indispensable et le risque d'effets indésirables graves.

Les β -bloquants ne sont pas efficaces en cas de phobie sociale généralisée. Ils offrent un bon résultat en cas de trac, mais leurs effets cardiovasculaires ne sont pas négligeables. Une administration unique est souvent suffisante.

Des études comparatives entre les différents médicaments sont quasi inexistantes. Le moclobémide serait moins efficace que les ISRS. Le meilleur résultat obtenu dans une étude avec la phénelzine par rapport à l'alprazolam doit être évalué en tenant compte des exigences diététiques spéciales de la phénelzine et du risque d'effets indésirables graves.

◆ EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX VERSUS PLACEBO

Étant donné qu'en cas de phobie spécifique, la prise en charge non médicamenteuse est considérée comme le traitement standard, il n'existe pratiquement pas d'études concernant le traitement médicamenteux^a.

- a. La recommandation CBO⁴⁹ signale une étude pilote portant sur 11 patients souffrant de phobie spécifique au cours de laquelle la paroxétine (20 mg par jour, 4 semaines de traitement) a été plus efficace qu'un placebo.

Benzodiazépines

Pour une information générale concernant les benzodiazépines, voir p. 8.

Dans des études contrôlées par placebo, les benzodiazépines clonazépam, alprazolam et bromazépam se sont avérées efficaces en cas de phobie sociale. Jusqu'à 80% des patients sont améliorés après le traitement. L'efficacité est notamment démontrée dans le sous-type de phobie sociale généralisée; une légère aggravation peut cependant apparaître en cas de trac^a. Pour le clonazépam l'efficacité à long terme a également été étudiée. Un effet a encore été retrouvé chez 56% des patients après deux ans de traitement. Aucune étude dose-efficacité n'a été effectuée⁴⁹.

- a. La recommandation du CBO⁴⁹ mentionne une étude contrôlée par placebo chez 33 étudiants en musique, réalisée en double aveugle. Le diazépam à 2 mg n'a pas montré d'amélioration de l'état d'anxiété et une faible aggravation des prestations a été constatée.

Buspirone

Selon les résultats d'une étude, la buspirone n'est pas efficace en cas de phobie sociale⁸.

Antidépresseurs

Aucune étude contrôlée par placebo n'a été effectuée sur l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (ATC) en cas de phobie sociale⁴⁸. Dans des études contrôlées par placebo^{4,31,47}, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) se sont avérés efficaces^a. La paroxétine et la sertraline sont les ISRS les plus étudiés⁴. Dans des études randomisées, l'efficacité dans la phobie sociale a également été démontrée avec les antidépresseurs mirtazapine et venlafaxine^{b,91}.

Il n'y a pas encore de réponse aux questions concernant l'arrêt des médicaments et le traitement à long terme⁹. Il ressort d'un nombre d'études limité que l'utilisation continue de paroxétine⁴², de sertraline⁴⁹ ou de l'escitalopram diminue le risque de rechute après un succès thérapeutique initial^f. L'IMAO phénelzine est efficace en cas de phobie sociale, mais le traitement exige un régime pauvre en tyramine et peut provoquer des effets indésirables graves^{4,32,55}. Des IMAO réversibles se sont également avérés efficaces en cas de phobie sociale^d.

- a. Dans une méta-analyse portant sur 8 études, la plupart avec une durée de traitement de 12 semaines (maximum 24 semaines), le pourcentage de répondeurs est de 53% sous ISRS versus 26% sous placebo⁴². Onze études (n= 2031) ont été reprises dans une revue systématique de la Cochrane Collaboration⁴. Les ISRS étudiés étaient les suivants: escitalopram, paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine et sertraline. Selon la «Clinical Global Impression Scale» (voir «Critères d'évaluation pertinents» p. 8), la différence absolue de réponse entre ISRS et placebo était de 0,26 (IC à 95% de 0,18 à 0,34) en faveur des ISRS, avec un NNT de 4.
- b. Une RCT en double aveugle portant sur 66 femmes atteintes de phobie sociale a comparé la mirtazapine 30 mg par jour à un placebo pendant 10 semaines⁹². Par rapport au placebo, la mirtazapine améliorait les symptômes et la qualité de vie. La venlafaxine 75 mg par jour a un effet comparable à celui de la paroxétine dans le traitement de la phobie sociale, mais d'autre part, elle présente un risque accru d'effets indésirables (en particulier le risque cardio-vasculaire)⁹³.
- c. Une étude randomisée réalisée en double aveugle (323 patients, 12 semaines de traitement par paroxétine dosée entre 20 et 50 mg par jour) est analysée dans la Revue Prescrire⁴². La poursuite du traitement par paroxétine a été comparée à une diminution progressive au moyen du placebo. Sur une période de suivi de 24 semaines, le nombre de rechutes était plus élevé chez les patients sous placebo (39%) que chez les patients sous paroxétine (14%). La rechute a été définie comme une aggravation selon l'échelle CGI (augmentation d'au moins 2 points, jusqu'à un score au moins égal à 4) ou comme un arrêt du traitement en raison de l'absence d'effet. Après un succès thérapeutique de 20 semaines avec la sertraline, une étude réalisée en double aveugle⁶⁵ et englobant 50 patients a comparé le passage immédiat au placebo avec une utilisation continue de la sertraline sur 24 semaines. Le pourcentage de patients avec rechute était respectivement de 36% sous placebo et de 4% sous sertraline. Une RCT en double aveugle portant sur 517 patients atteints de phobie sociale, a comparé un traitement prolongé pendant 24 semaines par l'escitalopram 10 ou 20 mg par jour par rapport à un placebo chez des patients ayant déjà répondu à cet antidépresseur dans une étude ouverte⁸. Le risque de récurrence était plus faible avec l'escitalopram (22%) par rapport au placebo (50%)⁹⁴.
- d. L'efficacité des IMAO réversibles, moclobémide (75 à 900 mg par jour) et brofaromine (50 à 150 mg par jour), a été examinée dans une méta-analyse de 6 études (n=1.186)⁴. Selon «Clinical Global Impression Scale», la différence absolue de réponse entre les IMAO réversibles et le placebo était de 0,19 (IC à 95% de 0,08 à 0,31) avec un NST de 5.

β-bloquants

Les β-bloquants ne se sont pas avérés efficaces en cas de phobie sociale généralisée^{32,43,49,55}. Ils peuvent cependant avoir un effet sur le trac^a. Pour cette indication, il ressort des études que les β-bloquants diminuent de façon significative la fréquence cardiaque en cas de trac et agissent sur les sentiments subjectifs d'anxiété et le fonctionnement technico-motrique⁴⁸. Sur la base des études et des expériences cliniques, les posologies conseillées sont de 10 à 25 mg pour le propranolol et de 10 à 50 mg pour l'aténolol. En général, l'effet est apparu rapidement (endéans les 30 minutes) et une administration unique est souvent suffisante⁴⁹. Les inconvénients des β-bloquants sont les effets cardio-vasculaires induits, tels que diminution de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.

- a. En cas de trac, huit études issues d'une revue de 11 études contrôlées par placebo ont montré une efficacité meilleure d'un β-bloquant par rapport au placebo⁴⁹.

Phytothérapie

Dans nos sources, aucune information n'est disponible sur l'efficacité de la phytothérapie en cas de phobie sociale.

Anti-épileptiques

Les antiépileptiques gabapentine et prégabaline ont fait l'objet de quelques études et ont semblé efficaces dans la phobie sociale^a.

- a. L'efficacité d'un traitement de 14 semaines par la gabapentine a été étudiée dans une étude randomisée contrôlée par placebo (69 patients)¹⁷. La dose a été augmentée jusqu'à une dose maximale de 3,6 mg par jour, lorsque les symptômes persistaient et qu'il n'y avait pas d'effet indésirable limitant. Chez les 60 patients traités au moins pendant 2 semaines, on a constaté un plus grand nombre de répondeurs (réduction de 50% au moins de symptômes) sous gabapentine (32%) que sous placebo (14%). Des vertiges et une sécheresse de la bouche ont plus souvent été rapportés chez les patients traités par la gabapentine.

Dans une RCT contrôlée par placebo s'étendant sur 11 semaines, l'antiépileptique prégabaline s'est avéré efficace contre la phobie sociale à une dose de 600 mg (une différence de 10 points sur une échelle de 0 à 144). La pertinence clinique du bénéfice trouvé est cependant douteuse⁸⁶.

◆ ETUDES COMPARATIVES ENTRE LES MÉDICAMENTS EN CAS DE PHOBIE

Antidépresseurs entre eux

Des études comparatives entre les différents antidépresseurs n'ont été retrouvées que pour le moclobémide, qui serait moins efficace que les ISRS⁹¹.

Benzodiazépines entre elles

Il n'existe aucune étude réalisée en double-aveugle comparant l'efficacité des différentes benzodiazépines en cas de phobie sociale⁴⁹.

Benzodiazépines versus buspirone

Aucune information n'a été trouvée sur une comparaison entre les benzodiazépines et la buspirone en cas de phobie sociale.

Benzodiazépines versus anti-épileptiques

Il n'existe aucune étude comparative entre les benzodiazépines et les anti-épileptiques chez des patients atteints de phobie sociale.

Benzodiazépines versus antidépresseurs

Aucune étude comparant les benzodiazépines et les ISRS n'a été effectuée en cas de phobie sociale. Une étude a comparé l'alprazolam et l'IMAO phénelzine: la phénelzine s'est avérée plus efficace⁴⁹. Cependant, comme mentionné auparavant, un risque d'effets indésirables graves existe lors de l'utilisation de la phénelzine et un régime pauvre en tyramine doit être suivi^{32,55}.

Buspirone versus antidépresseurs

Aucune étude comparative entre les antidépresseurs et la buspirone n'a été effectuée chez des patients souffrant de phobie sociale⁴⁹.

β-bloquants versus benzodiazépines

Aucune étude comparative n'a été trouvée entre les β-bloquants et les benzodiazépines chez des patients souffrant de phobie sociale généralisée. Une étude randomisée sur le nadolol à 40 mg et le diazépam à 2 mg chez des musiciens souffrant de trac, a montré une amélioration de la performance pour le traitement par nadolol, mais une légère aggravation pour le traitement par le diazépam⁴⁹.

β-bloquants versus antidépresseurs

Aucune étude comparative entre les β-bloquants et les antidépresseurs n'a été trouvée concernant des patients souffrant de phobie sociale.

Buspirone versus hydroxyzine

Aucune information n'a été trouvée sur la comparaison entre la buspirone et l'hydroxyzine en cas de phobie sociale.

4.2.3. Etudes comparatives entre thérapie non médicamenteuse et traitement médicamenteux

Dans des études limitées, il ne ressort pas systématiquement que la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie d'exposition sont moins ou plus efficaces que les antidépresseurs en cas de phobie sociale. L'efficacité de la thérapie d'exposition perdure même après l'arrêt du traitement, ce qui n'était pas le cas après que le traitement par ISRS avait été arrêté.

Dans quelques études, une thérapie non médicamenteuse a été comparée à un traitement par antidépresseur en cas de phobie sociale⁹. Tant la thérapie non médicamenteuse que le traitement par antidépresseur se sont avérés supérieurs au placebo. D'après une revue de la littérature parue dans le New England Journal of Medicine, les RCT dans lesquelles une thérapie comportementale cognitive a été comparée directement à un traitement médicamenteux, n'ont pas pu démontrer systématiquement une plus-value d'un des deux traitements, tandis qu'une méta-analyse d'études d'une durée de 6 à 16 semaines suggérait un effet plus bénéfique du traitement médicamenteux⁹¹.

L'effet a perduré après la fin du traitement uniquement dans le cas de la thérapie non médicamenteuse, au moins pendant 6 mois après que le traitement avait été arrêté^{10,66,91}.

- a. Une étude randomisée contrôlée par placebo¹⁰ a englobé 375 patients présentant une phobie sociale généralisée depuis au moins un an (durée moyenne de l'affection: 24 ans). Le nombre de patients suivis est de 87%. La sertraline ou un placebo ont été administrés pendant 24 semaines, avec ou sans 8 sessions de 20 minutes de thérapie d'exposition effectuée par des médecins ayant reçu une courte formation pour ce faire. Après l'arrêt de la thérapie, les patients ont encore été suivis pendant 28 semaines, avec possibilité d'un traitement secondaire donné par leur médecin. Pendant le traitement, aussi bien la monothérapie par sertraline que la monothérapie par l'exposition ont été associées à une diminution des symptômes selon l'échelle de phobie sociale. Pendant les 28 semaines après l'arrêt du traitement, l'état des patients traités uniquement par sertraline présentait une tendance à l'aggravation, alors que l'état des patients soumis uniquement à l'exposition continuait à s'améliorer (sur base d'un questionnaire ciblant l'état de santé général). Pour les résultats de la thérapie d'association, voir «Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie» p. 18.

Dans une étude randomisée contrôlée par placebo^{11,66} et englobant 133 patients âgés de 19 à 61 ans présentant une phobie sociale, les traitements suivants ont été comparés sur une période de 12 semaines: l'administration d'un IMAO, la phénelzine (dose de départ 15 mg augmentée jusque max. 90 mg), traitement médicamenteux par placebo, thérapie cognitivo-comportementale en groupe ou thérapie de soutien en groupe (comme thérapie non médicamenteuse par placebo). Evalué sur une échelle de phobie sociale spécifique, le pourcentage de répondeurs a été de 58% sous thérapie cognitivo-comportementale, 65% sous phénelzine, 33% sous traitement médicamenteux par placebo et 27% sous traitement par placebo non médicamenteux. Les deux traitements actifs étaient significativement plus efficaces qu'un placebo et aucune différence n'a été constatée entre ces deux traitements. Dans une seconde phase de l'étude, le traitement chez les patients qui réagissaient de manière positive à la phénelzine et au traitement de comportement cognitif, était pro-longé de 6 mois et suivi d'une période d'observation de 6 mois. A la fin de la période d'observation, 50% des patients qui avaient reçu auparavant de la phénelzine, ont eu des récives, comparé à 17% des patients qui avaient reçu un traitement comportemental cognitif.

4.2.4. Etudes comparatives entre traitements combinés et monothérapie

Dans le cas de la phobie spécifique, il y a des indications que la possibilité d'avoir recours à une médication d'urgence pendant la thérapie non médicamenteuse peut avoir des conséquences fâcheuses sur le processus d'apprentissage. En cas de phobie sociale, l'association thérapie non médicamenteuse à un traitement médicamenteux n'offre pas d'avantage et peut même à long terme avoir une influence fâcheuse sur les résultats de la thérapie non médicamenteuse.

L'utilité de l'ajout d'une benzodiazépine au début d'un traitement par antidépresseur n'a pas été étudiée.

Association benzodiazépines et antidépresseurs

Dans nos sources, aucune information n'est disponible concernant l'association d'une benzodiazépine à un traitement par antidépresseurs en cas de phobie sociale.

Association traitement médicamenteux et thérapie non médicamenteuse

En cas de phobie spécifique, l'administration d'un traitement médicamenteux d'urgence peut avoir un effet néfaste sur le traitement non médicamenteux. Les résultats d'une étude à petite échelle correspondent aux résultats d'études antérieures, montrant qu'un traitement de sécurité peut empêcher le processus d'apprentissage dans des situations déclenchant l'anxiété. La pratique courante d'une prescription de médicaments d'urgence (ex. benzodiazépines) doit donc être remise en question^a.

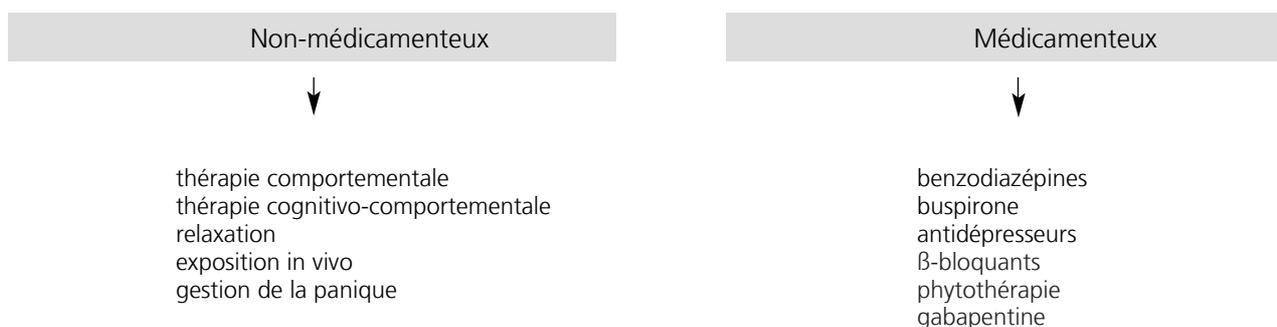
En cas de phobie sociale, l'association d'une thérapie d'exposition à un traitement médicamenteux n'a pas plus

d'effet que la seule thérapie d'exposition^b. L'utilité d'une association entre un traitement psychologique et un médicament doit donc être remise en question. Cette association thérapeutique augmente les coûts, sans nécessairement apporter d'amélioration à long terme¹⁰.

- a. Les 4 traitements suivants ont été comparés chez 72 patients claustrophobes: thérapie d'exposition, thérapie d'exposition + incitation à un comportement dit «de sécurité» (par ex. utilisation d'une médication d'urgence en cas de situation phobique), thérapie d'exposition + possibilité de comportement de sécurité sans incitation; placebo psychosocial; groupe contrôle sans intervention¹⁸. Dans le groupe recevant uniquement la thérapie d'exposition, 94% des patients atteignent un bon niveau de fonctionnement après le traitement par rapport à 45% dans le groupe avec incitation à un comportement de sécurité, 44% dans le groupe avec autorisation d'un comportement de sécurité, 25% dans le groupe placebo et 0% dans le groupe contrôle.
- b. Une synthèse méthodique de 4 études randomisées contrôlées⁸ n'a pas montré de différences d'efficacité entre la thérapie d'association et la seule thérapie non médicamenteuse. Dans une étude contrôlée randomisée, la thérapie d'exposition a été comparée à l'association sertraline¹⁰/thérapie d'exposition. Pour une description de l'étude, voir «Traitement médicamenteux versus thérapie non médicamenteuse» p. 25. Pendant le traitement, tant l'exposition que l'association ont entraîné une diminution des symptômes d'après l'échelle de phobie sociale. Cependant, après 52 semaines, les patients traités par l'association sertraline/thérapie d'exposition ont vu leur état s'aggraver significativement par rapport aux patients traités par exposition, (sur base d'un questionnaire visant à tester l'état de santé général). Une autre étude randomisée et contrôlée par placebo^{12,19}, englobant 60 patients présentant une phobie sociale généralisée, a comparé l'efficacité d'une thérapie cognitive, fluoxétine + exposition et placebo + exposition. Les patients ont été traités pendant 16 semaines et ensuite, par 3 sessions de répétition sur une période de 3 mois. Tous les traitements ont entraîné une amélioration sur l'échelle de phobie sociale, mais la thérapie cognitive a été nettement plus efficace que la fluoxétine ou le placebo en association avec l'exposition. Il n'y a pas eu de différence significative entre l'association fluoxétine + exposition et le placebo + exposition, toutefois le niveau de preuve de l'étude était limité par le nombre réduit de patients¹⁹. Les bénéfices d'une thérapie cognitive ont perduré après 12 mois. Bien que les auteurs de l'étude aient utilisé le terme de thérapie cognitive, il s'agissait plutôt d'une thérapie cognitivo-comportementale, puisque la technique d'exposition faisait partie du traitement. Une question non résolue dans cette étude est de savoir si un effet plus important aurait pu être obtenu si un traitement par antidépresseurs avait été ajouté à la thérapie cognitivo-comportementale¹².

4.3. Traitement du trouble panique

Les traitements mentionnés ci-dessous ont été retrouvés dans la littérature consultée.



4.3.1. Efficacité d'une thérapie non médicamenteuse en cas de trouble panique

La thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie comportementale, l'exposition in vivo et la gestion de la panique se sont révélées efficaces en cas de trouble panique. L'effet est perceptible à partir de 3 à 6 semaines de traitement et persiste pour la grande majorité des patients après l'arrêt du traitement.

La thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie comportementale se sont révélées efficaces en cas de trouble panique^{33,44,45,48}. La relaxation peut déclencher des attaques de panique chez certaines personnes³³. L'exposition in vivo est une intervention efficace en cas de troubles paniques avec agoraphobie^a. Pour tous les interventions non médicamenteuses, l'amélioration apparaît après 3 à 6 semaines de traitement et le pourcentage de rechute est bas (5 à 16%)³³. La gestion de la panique est efficace pour diminuer les attaques de panique et (dans une moindre mesure) le comportement d'évitement. Cette technique peut être associée à d'autres interventions telles que l'exposition in vivo, probablement nécessaire pour les patients atteints d'un

comportement d'évitement gravement agoraphobique. Les effets de la gestion de la panique perdurent un an minimum⁴⁹.

Dans une revue systématique sur la thérapie comportementale cognitive chez des patients présentant un trouble anxieux généralisé ou un trouble panique, la durée du traitement, la forme (traitement individuel ou en groupe) et l'expérience du thérapeute n'étaient pas des facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique. L'effet thérapeutique était moins important dans le trouble anxieux sévère, bien que les patients avec des troubles anxieux sévères montraient encore toujours une amélioration substantielle⁷⁸.

D'après les auteurs de Clinical Evidence, l'auto-traitement est probablement efficace en cas de trouble panique^b.

- a. *L'exposition in vivo entraîne une amélioration permanente chez 60% des patients présentant une agoraphobie et une guérison complète chez 25%⁴⁵. Selon les résultats d'une seule étude, en cas d'agoraphobie, l'exposition in vivo est plus efficace que la thérapie cognitive³².*
- b. *Une revue systématique a constaté que l'auto-traitement faisant usage de thérapies cognitivo-comportementales diminuait les contacts avec le thérapeute sans perte d'efficacité. Une autre revue systématique estimait que l'auto-traitement était moins efficace que la thérapie cognitivo-comportementale ou la thérapie comportementale. Une troisième revue trouvait la bibliothérapie (une forme de psychothérapie qui vise à donner au patient une meilleure compréhension de son trouble ou à changer son comportement en lui faisant lire des ouvrages sur son problème) aussi efficace que la thérapie cognitivo-comportementale pour diminuer les crises de panique⁹⁵.*

4.3.2. Efficacité des médicaments en cas de trouble panique

Les benzodiazépines se sont avérées efficaces à court terme en cas de trouble panique, mais leur efficacité à long terme n'a été étudiée que de manière limitée. Aucune information n'a été trouvée sur le risque de rechute à l'arrêt du traitement. Une étude comparative n'a pu montrer aucune différence au sein des benzodiazépines. La buspirone, les β -bloquants et la gabapentine ne sont pas plus efficaces que le placebo en cas de trouble panique. Les antidépresseurs sont efficaces, mais l'arrêt de la thérapie est lié à un risque de rechute. Des études comparatives entre antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs de la recapture à la sérotonine n'ont pu montrer de différence. Aucune étude comparative entre les benzodiazépines et les antidépresseurs n'a été retrouvée.

◆ EFFICACITÉ D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX VERSUS PLACEBO EN CAS DE TROUBLE PANIQUE

Benzodiazépines

Pour une information générale concernant les benzodiazépines, voir p. 8.

L'efficacité des benzodiazépines en cas de trouble panique, a été démontrée dans des études contrôlées par placebo, mais l'effet était limité^a. Les produits étudiés étaient: alprazolam, clonazépam, diazépam et lorazépam^{2,67}. Sous l'influence des benzodiazépines, la gravité et la fréquence des attaques de panique s'améliorent et les troubles anxieux diffus ainsi que le comportement d'évitement agoraphobique diminuent^b. Il n'existe que très peu d'études contrôlées disponibles concernant l'efficacité à long terme des benzodiazépines en cas de trouble panique et les résultats des études non contrôlées ne sont pas univoques^c. Les rechutes après l'arrêt du traitement ne sont pas mentionnées dans les sources consultées.

Deux études sur la relation dose - effet ont montré que 6 mg d'alprazolam sont plus efficaces que 2 mg. Aucune étude dose - effet n'existe pour les autres benzodiazépines⁴⁹.

- a. *Dans une synthèse méthodique (27 RCT, n=2348)², l'alprazolam a été comparé au placebo et à divers antidépresseurs. Plus de patients ont vu leur état amélioré (aucun chiffre) avec l'alprazolam qu'avec le placebo. Dans une RCT supplémentaire (n=181), l'alprazolam à 10 mg administré pendant 8 mois a été comparé à l'imipramine à 225 mg et le placebo. Le nombre d'attaques de panique a diminué avec chacun des médicaments par rapport au placebo (présentation graphique, aucun test de significativité statistique). Dans une méta-analyse de 13 études⁶³, l'ampleur de l'effet est de 0,40 pour les benzodiazépines (aucune information sur le nombre de patients, les produits analysés, la durée du traitement).*
- b. *Dans les études mentionnant le nombre de patients sans attaques de panique, le pourcentage de succès varie entre 46% et 75% pour les patients traités par les benzodiazépines étudiées versus 14% à 44% pour les patients traités par placebo. Dans ces études, la durée de traitement était de 5 à 8 semaines⁴⁹.*
- c. *Dans une étude contrôlée par placebo (85 patients présentant une réponse positive après 2 mois de traitement par l'alprazolam), l'effet des médicaments sur les attaques de paniques a perduré pendant les 6 mois qui ont suivi le traitement (sans tolérance). D'autre part, des études non contrôlées ont rapporté des résultats contradictoires au niveau de la tolérance⁶⁷.*

Buspirone

Dans des études randomisées, contrôlées, la buspirone ne s'est pas avérée plus efficace qu'un placebo en cas de trouble panique⁴⁹.

Antidépresseurs

Tant pour les antidépresseurs tricycliques (imipramine et clomipramine) que pour les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) et la venlafaxine, l'efficacité en cas de trouble panique a été démontrée^{2,38,39,40,48,49} dans des études contrôlées par placebo^a. Pour l'imipramine et la sertraline, il a également été démontré que l'arrêt du traitement est associé à une rechute^b.

- a. ATC: Clinical Evidence² mentionne une synthèse méthodique (27 études, 2.348 patients) et deux RCT supplémentaires sur l'imipramine. L'aperçu systématique a suggéré que le pourcentage de patients qui présentaient une amélioration avec l'imipramine était plus élevé qu'avec le placebo. D'après une des RCT complémentaires (312 patients, durée de 6 mois) il s'agissait, d'après le score sur une échelle de panique, de 38% de répondeurs avec l'imipramine versus 13% de répondeurs avec le placebo. D'après les autres RCT complémentaires (181 patients, durée de 8 mois), le nombre de crises de panique après 8 mois avait diminué avec l'imipramine, comparé au placebo (pas de chiffres).

La recommandation du CBO⁴⁹ mentionne une étude sur la clomipramine. Dans cette RCT réalisée en double aveugle (durée: 12 semaines; 367 patients présentant un trouble panique), la clomipramine (50 à 150 mg par jour) a été comparée à la paroxétine (voir «Comparaison des antidépresseurs entre eux» p. 31) et au placebo. A partir de 6 semaines de traitement, le nombre de patients sans attaques de panique dans le groupe sous clomipramine était significativement plus élevé que dans le groupe sous placebo (présentation graphique, après 12 semaines environ 50% de répondeurs sous clomipramine versus environ 30% sous placebo). ISRS: Clinical Evidence² mentionne deux synthèses méthodiques et une RCT supplémentaire pour la comparaison ISRS versus placebo. Les chiffres d'une seule synthèse sont rapportés (12 études, 1.741 patients): l'ampleur globale de l'effet versus placebo est de 0,55 (efficacité modérée), l'ampleur de l'effet en ce qui concerne la fréquence des attaques de panique est de 0,38 (efficacité limitée). Aucun test de significativité statistique n'a été rapporté pour la comparaison avec le placebo. Le pourcentage moyen des abandons a été de 19,9%. Les auteurs de la méta-analyse font remarquer que l'ampleur de l'effet trouvé pourrait être une surestimation de l'effet réel des ISRS, vu les indications concernant un biais de publication⁶⁸. La RCT complémentaire sur le citalopram (279 patients, durée 12 mois, dose journalière entre 10 et 90 mg), le nombre de répondeurs était plus élevé sous citalopram que sous placebo (présentation graphique des résultats).

- b. Une RCT a été retrouvée sur l'imipramine et une RCT sur la sertraline. Les patients avec une réponse favorable au traitement, ont vu leur état se dégrader dès que les médicaments étaient remplacés par un placebo. Dans la première RCT, un traitement continu a été comparé au passage au placebo chez 56 patients en rémission stable après 6 mois de traitement par imipramine (dose 2,25 mg/kg/jour). Au cours du suivi d'un an, une rechute est survenue (basée sur l'évaluation du médecin traitant et du patient) chez 3% des patients toujours traités par imipramine versus 37% des patients passés au placebo^{2,69}. La deuxième RCT reprend 183 répondeurs (fortement ou très fortement amélioré selon l'échelle CGI, voir «Critères d'évaluation pertinents» p. 8) au traitement d'un an par la sertraline (dose titrée jusque 200 mg par jour maximum). Des symptômes de trouble panique sont réapparus chez 13% des patients ayant à nouveau poursuivi le traitement par sertraline pendant une période de 28 semaines, par rapport à 33% des patients passés au placebo^{2,70}.

β-bloquants

Dans des études contrôlées par placebo, les β-bloquants ne se sont pas avérés plus efficaces qu'un placebo en cas de trouble panique⁴⁹.

Phytothérapie

Aucune information n'est disponible concernant l'efficacité de la phytothérapie en cas de trouble panique.

Anti-épileptiques

Une RCT examinant l'antiépileptique gabapentine chez 103 patients présentant un trouble panique, n'a pas trouvé de bénéfice pour la gabapentine par rapport au placebo⁸⁶.

Divers

Aucune information n'est disponible concernant l'efficacité d'autres produits que ceux mentionnés ci-dessus en cas de trouble panique.

Antidépresseurs entre eux

Il n'existe aucune preuve que les ISRS aient un effet supérieur aux antidépresseurs tricycliques (ATC)^a. Seul un nombre limité d'études a comparé directement l'efficacité d'un ISRS à celle d'un ATC. Peu d'études comparatives sont disponibles concernant l'efficacité des différents ISRS ou l'efficacité des ISRS par rapport à la venlafaxine⁴⁹. Aucune différence d'efficacité n'a pu être démontrée entre l'escitalopram et le citalopram³⁸.

- a. Il ressort d'une méta-analyse⁷² que l'efficacité des ATC et des ISRS était semblable: le pourcentage des patients sans attaques de panique après un traitement par ATC (16 études portant sur 510 patients, produits étudiés: imipramine, clomipramine, désipramine ou nortriptyline) est de 60% et de 55% après un traitement par ISRS (18 études portant sur 985 patients, produits étudiés: fluvoxamine, fluoxétine, paroxétine, citalopram ou sertraline). Cette méta-analyse a repris des études non randomisées, ouvertes et a inclus principalement des études comparant un ISRS ou un ATC à un placebo⁴⁸. Dans une autre méta-analyse, les ISRS étaient plus efficaces que les ATC. Dans cette méta-analyse, la clomipramine a été considérée comme un ISRS; le critère d'évaluation «amélioration» n'a pas été défini de manière plus précise². Dans une synthèse méthodique comparant l'efficacité des ISRS à celle des ATC, une seule étude (81 patients, 8 semaines) a été retrouvée comparant la paroxétine à l'imipramine, sans différence entre les deux traitements⁶. Dans une RCT (475 patients), le citalopram a été comparé à un traitement par clomipramine³⁹. Le pourcentage de patients fortement améliorés après 8 semaines a été: 21% sous placebo, 42% sous citalopram, 27% sous citalopram et 38% sous clomipramine. Aucun test statistique n'a été mentionné quant à la comparaison du citalopram versus clomipramine. Dans une RCT (367 patients), la paroxétine (20 à 60 mg par jour) a été comparée à la clomipramine (50 mg à 150 mg par jour). Après 12 semaines de traitement, aucune différence n'a été constatée entre les deux médicaments^{40,71}.

Benzodiazépines entre elles

Des études comparatives sur les benzodiazépines n'ont pu montrer de différence d'efficacité en cas de trouble panique⁴⁹.

Benzodiazépines versus buspirone

Aucune information n'a été trouvée concernant la comparaison des benzodiazépines versus la buspirone en cas de trouble panique.

Benzodiazépines versus anti-épileptiques

Aucune étude comparative n'a été retrouvée entre les benzodiazépines et les antiépileptiques chez des patients atteints de trouble panique.

Benzodiazépines versus antidépresseurs

Bien que les benzodiazépines et les antidépresseurs soient le plus utilisés dans le traitement du trouble panique, aucune information n'a été trouvée concernant la comparaison entre les benzodiazépines et les antidépresseurs en cas de trouble panique.

Buspirone versus antidépresseurs

Aucune information n'a été trouvée concernant la comparaison entre la buspirone et les antidépresseurs en cas de trouble panique.

β-bloquants versus benzodiazépines

En ce qui concerne le trouble panique avec agoraphobie, le nombre d'études comparatives sur l'efficacité du β-bloquant propranolol d'une part et celle des benzodiazépines ou des antidépresseurs d'autre part, est limité⁴¹. Sur la base de ces études, diazépam et alprazolam ont été plus efficaces que propranolol dans la réduction des attaques de panique. Le nombre de patients dans les études disponibles est cependant trop limité pour en tirer des conclusions définitives⁹.

- a. Dans ces études, le propranolol (80 à 320 mg par jour) a été comparé au diazépam (5 à 40 mg par jour: 21 patients) ou à l'alprazolam (3,6 mg par jour: 64 patients).

β-bloquants versus antidépresseurs

Dans une étude effectuée à petite échelle, l'imipramine a été comparée au propranolol chez des patients atteints de troubles panique. Aucune différence d'efficacité n'a pu être démontrée⁹.

- a. Dans cette étude (38 patients), le propranolol (80 à 320 mg par jour) a été comparé à l'imipramine 50 à 300 mg par jour. Le nombre d'abandons dans cette étude était particulièrement élevé (39%)⁴¹.

4.3.3. Etudes comparatives entre le traitement non médicamenteux et les médicaments utilisés en cas de trouble panique

La thérapie cognitivo-comportementale s'est avérée aussi efficace que les médicaments en cas de troubles paniques. Les médicaments étudiés étaient surtout des ISRS et des antidépresseurs tricycliques, mais également des benzodiazépines.

Une thérapie non médicamenteuse est au moins aussi efficace qu'un traitement médicamenteux en cas de trouble panique et l'effet persiste plus longtemps. Il n'existe aucune preuve convaincante d'un bénéfice de l'association d'un traitement non médicamenteux à un traitement médicamenteux^a.

- a. Une première revue systématique (date de recherche 2002) a inclus 11 études comparant une thérapie comportementale cognitive à un traitement médicamenteux chez des patients atteints de trouble panique avec ou sans agoraphobie. Les médicaments étudiés étaient principalement des ISRS et des antidépresseurs tricycliques, mais également des benzodiazépines. Une deuxième revue systématique (date de recherche 2005) de 10 études comparatives a conclu que l'effet d'une psychothérapie subsiste plus longtemps que l'effet d'un traitement médicamenteux⁹⁵.

4.3.4. Etudes comparatives entre la thérapie d'association et la monothérapie en cas de trouble panique

Il existe quelques études réalisées à petite échelle sur l'avantage éventuel d'ajouter une benzodiazépine au début du traitement par antidépresseur chez des patients atteints de trouble panique. Les résultats varient selon la benzodiazépine et la durée de l'administration. En raison du risque de dépendance, la durée du traitement d'association doit être la plus courte possible. Il n'y a pas de preuve convaincante que l'association standardisée thérapie cognitivo-comportementale-antidépresseur n'offre un avantage par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale seule en cas de trouble panique. Il n'existe aucune preuve convaincante que l'association standardisée d'une thérapie comportementale cognitive à un antidépresseur rapporte un bénéfice par rapport à une thérapie comportementale cognitive en cas de trouble panique. A terme, la thérapie médicamenteuse peut même avoir une influence fâcheuse sur le bénéfice d'une thérapie non médicamenteuse.

Association des benzodiazépines à des antidépresseurs

Pour une information générale concernant l'association des benzodiazépines à des antidépresseurs, voir p.... Dans une petite étude, aucun bénéfice en début de traitement n'a été démontré pour l'association d'alprazolam + imipramine en cas de trouble panique, comparé à un traitement par l'imipramine seule. Bien que les patients traités par cette association se soient améliorés plus rapidement que les autres (sous imipramine seule), la diminution progressive de l'alprazolam leur a posé beaucoup de problèmes. Contrairement aux attentes des auteurs, une aggravation initiale de l'anxiété n'a pas pu être évitée. Les auteurs mentionnent qu'une étude supplémentaire devrait prouver si un traitement par l'association constitue bien un bénéfice lorsqu'une benzodiazépine à longue durée d'action est administrée sur une période plus réduite et est suivie par une diminution encore plus progressive^a. Une étude à petite échelle, réalisée plus tard par les mêmes chercheurs, a révélé que des patients qui recevaient une thérapie d'association de sertraline et de clonazépam réagissaient plus rapidement que les patients qui n'avaient reçu que de la sertraline. La diminution progressive du clonazépam sur une période de 3 semaines n'a pas provoqué de problèmes majeurs^b.

- a. Une étude en double aveugle (48 patients, durée 8 semaines) a analysé si l'association d'alprazolam (moyenne 3 mg par jour) à l'imipramine (moyenne 132 mg par jour) pouvait contrecarrer une aggravation éventuelle des symptômes d'anxiété au début du traitement par un antidépresseur. Après administration de l'alprazolam pendant 4 à 6 semaines, ce médicament a été diminué progressivement (jusqu'à l'arrêt) sur une période de 2 semaines³⁷.
- b. Dans une étude portant sur 50 patients (durée de 12 semaines), tenant compte des imperfections de l'étude précédente, on a constaté que l'association de la sertraline (dose désirée 100 mg par jour) au clonazépam (3 x 1,5 mg par jour) avait donné lieu à une réponse thérapeutique plus rapide pendant les 4 premières semaines de traitement (réduction de $\geq 50\%$ dans le score sur le Panic Disorder Severity Scale, voir «Critères d'évaluation pertinents») par rapport à un traitement par la sertraline et placebo. Après une semaine, le taux de répondeurs était de 41% sous clonazépam versus 4% sous placebo (dans l'analyse en intention de traiter). Après 3 semaines, les pourcentages de succès thérapeutique ont été resp. de 63% et de 32%. A partir de 4 semaines de traitement, aucune différence d'efficacité entre les groupes n'a pu être constatée. Selon l'évaluation du médecin traitant, qui ne correspondait pas à l'évaluation du patient lui-même, la fréquence des attaques de panique était significativement inférieure au cours des premières semaines du traitement²⁰.

Association traitement médicamenteux et thérapie non médicamenteuse

Les auteurs d'une méta-analyse concernant l'effet de l'association d'une thérapie comportementale à des antidépresseurs et à une psychothérapie dans le trouble panique (avec ou sans agoraphobie) concluent qu'il n'existe aucune preuve convaincante d'un bénéfice d'une thérapie combinée à long terme par rapport à une psychothérapie seule^a.

L'association d'une thérapie cognitivo-comportementale à un traitement médicamenteux peut, à long terme, même influencer défavorablement les effets obtenus par la thérapie cognitivo-comportementale^b. Une explication possible est que les symptômes somatiques liés à l'anxiété, comme la tachycardie et les vertiges, sont atténués par le médicament, alors que le traitement cognitivo-comportemental veut faire ressortir ces symptômes pour corriger les attentes erronées du patient quant aux conséquences de ces symptômes. Le patient attribue alors le succès du traitement au médicament et ses conceptions erronées demeurent⁷³.

L'association d'antidépresseurs et de psychothérapie donne par contre de meilleurs résultats à plus long terme que les antidépresseurs seuls^a. On ne connaît pas l'effet des deux thérapies appliquées de manière consécutive et on ignore quelle stratégie serait la mieux adaptée à chaque type de patient⁹⁷.

Les résultats issus des études disponibles sur l'efficacité de l'association de la thérapie cognitivo-comportementale à la buspirone sont contradictoires^c.

Une prise en charge coordonnée selon laquelle un traitement médicamenteux est associé à une thérapie comportementale cognitive a semblé réalisable et efficace en première ligne^d.

a. -Association psychothérapie + antidépresseurs vs antidépresseurs. Le risque relatif du critère d'évaluation « amélioration substantielle », (p.ex. une forte à très forte amélioration selon l'avis général du médecin traitant, une diminution de > 40% du « Panic Disorder Severity Score », une diminution de > 50% de la fréquence des crises de panique ou du score sur la sous-échelle du « Fear Questionnaire - Agoraphobia ») avec la thérapie combinée comparée aux seuls antidépresseurs est comme suit:

- au terme du traitement immédiat: 1,24 (IC 95% 1,02 à 1,52; 11 RCT, n = 669),
- en traitement poursuivi: 1,63 (IC 95% 1,21 à 2,19; nombre de RCT non mentionné),
- au suivi après arrêt du traitement: 1,61 (IC 95% 1,23 à 2,11; 5 RCT, n = 376)^{97,98}.

-Association psychothérapie + antidépresseurs vs psychothérapie. Le risque relatif du critère d'évaluation « amélioration substantielle » avec la thérapie combinée comparée à la psychothérapie seule est comme suit:

- au terme du traitement immédiat: 1,16 (IC 95% de 1,03 à 1,30; 11 RCT, n=1257),
- en traitement poursuivi: 1,23 (IC 95% de 1,00 à 1,51),
- au suivi après arrêt du traitement: 0,96 (IC 95% de 0,79 à 1,16; 9 RCT, n=658).

En phase aiguë, l'abandon en raison d'effets indésirables était plus fréquent avec la thérapie combinée qu'avec la psychothérapie (RR = 3,01, IC 95% de 1,61 à 5,63)^{9,10}.

b. Une synthèse méthodique⁷ reprend 3 études pourcentage contrôlées. L'analyse se base sur les patients ayant terminé le traitement et donne donc des pourcentages de réussite nettement plus élevés que l'analyse en intention de traiter.

Dans la première étude⁵⁹, le nombre de réponders a été analysé selon une échelle pour trouble panique et selon l'évaluation générale du médecin à la fin de la phase de traitement de 3 mois. La thérapie d'association «thérapie cognitivo-comportementale- imipramine» (64% réponders selon l'évaluation générale du médecin) n'a pas donné de résultat significativement meilleur que l'imipramine (48% réponders) ou la thérapie cognitivo-comportementale (54% réponders) séparée. Après six mois de traitement d'entretien, les patients traités par l'association obtiennent un meilleur score sur les deux échelles (56% réponders selon l'évaluation générale du médecin) par rapport aux patients uniquement sous imipramine (38% réponders) ou sous thérapie cognitivo-comportementale (42% réponders), mais celui-ci n'est pas meilleur que celui des patients sous association thérapie cognitivo-comportementale + placebo (50% réponders). 6 mois après l'arrêt du traitement d'entretien, aucune différence significative n'a été démontrée entre les groupes selon une analyse en intention de traiter chez 295 patients. Le pourcentage de réponders selon une échelle d'évaluation globale était à ce moment de 41% sous thérapie cognitivo-comportementale en association avec un placebo, 32% sous thérapie cognitivo-comportementale, 20% sous imipramine, 13% sous placebo et 26% sous thérapie comportementale associée à l'imipramine^{30,59}.

Une deuxième étude inclut 154 patients et évalue les traitements suivants: l'exposition + alprazolam, relaxation + alprazolam, l'exposition + placebo, relaxation + placebo. Tous les traitements ont duré 8 semaines et le médicament a été arrêté progressivement dans les 8 semaines suivantes. Le suivi se situe immédiatement après le traitement (n=129) et 5 mois après (n=76). Le pourcentage de réponders (CGI score 1 ou 2, voir «Critères d'évaluation pertinents» p. 8) après le traitement était: 71% pour l'exposition + alprazolam, 71% pour l'exposition + placebo, 51% pour la relaxation + alprazolam, 25% pour la relaxation + placebo. Suivant un test de significativité statistique, les patients du groupe traitement d'exposition, avaient un score supérieur à celui des autres groupes. Durant la période de suivi, les pourcentages étaient resp. de 36%, 62%, 29% et 18%, avec un résultat supérieur pour l'association thérapie d'exposition + placebo en comparaison avec les autres groupes.

Une troisième étude chez 77 patients n'a pas montré de meilleur résultat d'une association de buspirone avec un traitement cognitivo-comportemental durant 16 semaines par rapport à un traitement cognitivo-

comportemental isolé. Le pourcentage de répondeurs (au moins 50% de réduction dans le comportement d'évitement agoraphobique) atteignait, après traitement, 67% en cas d'association traitement cognitivo-comportementale + buspirone versus 74% en cas de traitement cognitivo-comportemental + placebo (pas de différences significatives); durant la période de suivi, ces pourcentages étaient resp. de 44% et de 68% (pas de différence significative).

- c. Dans une RCT (48 patients) l'association de la buspirone (jusqu'à 60 mg par jour) à une thérapie cognitivo-comportementale pendant 16 semaines, a résulté en une amélioration du score panique et agoraphobie après un an, par rapport à un traitement comportemental cognitif unique. Dans une autre RCT (41 patients) l'association d'une thérapie cognitivo-comportementale à la buspirone (30 mg par jour pendant 16 semaines) n'a pas entraîné d'augmentation du nombre de répondeurs, comparé à une thérapie comportementale cognitive unique. Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 50% des symptômes d'agoraphobie après 68 semaines est de 44% chez les patients traités par l'association versus 68% chez les patients traités par une thérapie cognitivo-comportementale seule². Une synthèse méthodique⁷ mentionne encore une autre étude réalisée chez 77 patients. L'association d'une thérapie comportementale cognitive à la buspirone n'a pas mené à une augmentation du nombre de répondeurs, comparé à une thérapie comportementale cognitive unique (voir b).
- d. Une RCT ouverte portant sur 232 patients souffrant de trouble panique a été réalisée dans une clinique de première ligne avec une durée de suivi de 2 ans. Les soins coordonnés consistaient en une thérapie comportementale cognitive donnée par un thérapeute spécialisé en thérapie comportementale, associée à un traitement médicamenteux (sans autre précision) prescrit par le médecin traitant après avis d'un psychiatre. Le groupe contrôle recevait les soins habituels (traitement médicamenteux administré par le médecin traitant et référence éventuelle à un centre de santé mentale). Un nombre plus important de patients a répondu dans le groupe d'intervention que dans le groupe traité de façon habituelle (29% versus 16%)⁹⁹.

5. Troubles anxieux chez les enfants et les adolescents

Dans différentes études portant sur l'ensemble de la population, on a constaté que des troubles anxieux apparaissent chez 10% des enfants environ. Des enfants très jeunes présentent surtout l'anxiété de la séparation; en outre, des enfants plus âgés présentent des surinquiétudes et des phobies spécifiques. Des adolescents souffrent plus souvent de troubles paniques et de phobies, tels agoraphobie et phobie sociale. Les troubles paniques sont inhabituels avant la puberté⁴⁶.

Un traitement non médicamenteux est efficace chez les enfants présentant des troubles d'anxiété et est à préférer au traitement initial en raison des risques limités. L'efficacité des benzodiazépines n'a pas été clairement démontrée. L'association de la psychothérapie à un ISSR entraîné un effet favorable sur les symptômes d'anxiété et sur l'état général, selon quelques études.

5.1. Efficacité d'une thérapie non médicamenteuse

La thérapie cognitivo-comportementale s'est avérée efficace chez des enfants présentant des troubles anxieux^a. Aucune différence ne peut être démontrée entre les différentes formes de thérapie comportementale cognitive (individuelle, en groupe ou famille)¹⁰⁰. Etant donné les risques limités, la thérapie non médicamenteuse constitue le premier choix pour le traitement initial des troubles anxieux chez les enfants.

Une étude randomisée sur l'effet de la bibliothérapie appliquée aux parents d'enfants atteints de troubles anxieux, constate que la bibliothérapie est plus efficace que la mise sur liste d'attente, mais est moins efficace que la thérapie comportementale cognitive. Pour l'instant, cette forme d'auto-traitement ne peut pas être considérée comme une alternative valable à la thérapie comportementale cognitive¹⁰¹.

- a. La méta-analyse a recherché l'efficacité de la thérapie comportementale cognitive chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans, présentant des troubles d'anxiété de gravité légère à modérée. La thérapie comportementale cognitive a été comparée à un traitement placebo (uniquement de l'attention, sans élément comportemental cognitif) ou une liste d'attente. Les troubles anxieux inclus étaient: troubles anxieux généralisés, anxiété excessive, anxiété de séparation, phobie sociale ou trouble panique. La thérapie comprenait au moins 8 sessions avec un thérapeute expérimenté. Dans la méta-analyse, 12 études portant sur un total de 765 patients ont été incluses, avec comme critère d'évaluation la rémission. D'après une analyse «intention-to-treat», le taux de rémission était de 56% chez les enfants traités par thérapie comportementale cognitive versus 28,2% dans le groupe contrôle, avec un NNT de 3 (IC à 95%, de 2,5 à 4,5). Le taux d'abandons lors du suivi s'élevait à 12,4% dans le groupe traité versus 13,5% dans le groupe contrôle¹⁰⁰.

5.2. Efficacité des médicaments

Trois groupes de médicaments ont été étudiés chez des enfants et adolescents présentant de troubles anxieux: benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

L'efficacité des **benzodiazépines** n'a pas été clairement démontrée^a. Ce manque de preuves quant à l'effet, et le risque d'effets indésirables, d'abus et de dépendance, rendent l'usage des benzodiazépines chez les enfants et adolescents discutables⁴⁶.

Des études contrôlées par placebo sur l'efficacité des **antidépresseurs tricycliques** chez des enfants avec absentéisme scolaire lié à l'anxiété, ont été retrouvées. Les résultats contradictoires de ces études pourraient s'expliquer par des différences dans la posologie, la pharmacocinétique, la durée de la thérapie, l'âge et la comorbidité ainsi que par l'influence des co-interventions. Le risque d'effets indésirables graves est la raison pour laquelle la prudence est recommandée lors de l'emploi des antidépresseurs tricycliques chez des enfants⁴⁶.

En ce qui concerne l'efficacité des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (ISRS) chez les enfants atteints de trouble anxieux, la sertraline, la fluvoxamine et la paroxétine (voir «Thérapie d'association versus monothérapie» p. 26), ont été évaluées et jugées efficaces^b.

Dans la pratique clinique, les ISRS sont le plus souvent utilisés lorsque le choix est porté sur un traitement médicamenteux des troubles anxieux chez les enfants, malgré des preuves plutôt limitées de leur efficacité. Chez les enfants souffrant de dépression, un risque accru de tentatives de suicide et d'automutilation a été signalé avec l'emploi de ISRS (à l'exception de fluoxétine). Ceci est également le cas pour la venlafaxine^{45,75}. La FDA américaine a mentionné qu'un risque plus élevé de pensées suicidaires ne pouvait être exclu avec aucun antidépresseur¹⁰². Il en résulte qu'on conseille d'utiliser des antidépresseurs chez les enfants uniquement sous accompagnement et évaluation continue ainsi qu'en association avec la thérapie cognitivocomportementale²⁷.

a. L'efficacité des benzodiazépines alprazolam et clonazépam a été étudiée séparément dans une étude contrôlée par placebo en double aveugle. Ces études souffrent d'insuffisances méthodologiques (études à petite échelle, pas de répartition randomisée, correction insuffisante des différences dans la comorbidité psychiatrique,...) et il y a eu une réponse élevée au placebo (ca. 50%), qui correspond pratiquement à la réponse thérapeutique au médicament étudié⁴⁶.

b. Dans une RCT réalisée chez 22 enfants (5 à 17ans) souffrant de troubles anxieux généralisés, la sertraline (dose initiale 25 mg, augmentée jusqu'à 50 mg) a été comparée au placebo sur une période de 9 semaines. Une plus grande amélioration a été constatée avec la sertraline qu'avec le placebo selon le score sur l'échelle «Hamilton Anxiety Rating Scale» et selon l'évaluation clinique globale du médecin. 10 des 11 enfants sous sertraline étaient globalement améliorés en comparaison avec 1 des 11 enfants sous placebo. D'autre part, il a été question d'une nette amélioration chez seulement 2 enfants issus du groupe sertraline⁷⁴.

Une autre RCT contrôlée par placebo portait sur 322 enfants et adolescents entre 8 et 17 ans atteints de phobie sociale. La durée de l'étude était de 16 semaines; la dose quotidienne de paroxétine était de 10 mg au cours de la première semaine et a ensuite été augmentée chaque semaine de 10 mg, jusqu'à atteindre 50 mg/j au maximum. 78% des enfants s'étaient fortement ou très fortement améliorés selon l'avis global du médecin traitant versus 38% pour le placebo. La paroxétine a plus souvent entraîné des insomnies que le placebo (14% vs. 6%) et a entraîné des pensées suicidaires ou de l'automutilation chez 5 enfants ($p=0.06$)¹⁰³.

5.3. Traitement médicamenteux versus thérapie non médicamenteuse

Etant donné l'absence d'études comparant un traitement médicamenteux et une thérapie cognitivocomportementale et les risques limités de la thérapie cognitivocomportementale, le choix se portera sur cette dernière thérapie pour le traitement initial des troubles anxieux chez les enfants^{25,76}.

5.4. Traitement en association versus monothérapie

L'association d'une thérapie cognitivocomportementale à l'antidépresseur tricyclique imipramine peut conduire à une amélioration plus rapide de la dépression chez les enfants refusant l'école et présentant une comorbidité d'anxiété et de dépression majeure, mais n'a aucun effet sur l'anxiété^a. Aucune étude n'a été retrouvée sur l'utilité de l'association d'une thérapie cognitivocomportementale à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Les résultats des études limitées suggèrent que, selon l'évaluation du médecin, l'association d'une psychothérapie de soutien à la fluvoxamine peut avoir un effet favorable sur les symptômes d'anxiété et sur l'état général^b. Cependant, les études disponibles ont englobé uniquement des enfants chez lesquels la psychothérapie n'avait pas été efficace. On ne peut donc pas se prononcer sur l'efficacité de la fluvoxamine lorsque associée à une thérapie efficace non médicamenteuse.

- a. Dans une étude randomisée, contrôlée (63 adolescents; âges: 12 à 18 ans), l'association de l'imipramine (dose augmentée jusqu'à 3 mg/kg/jour après 2 semaines) et une thérapie cognitivo-comportementale (8 sessions hebdomadaires) a été comparée à une thérapie cognitivo-comportementale seule pendant 8 semaines. Outre un effet favorable sur la dépression, une évolution plus favorable de l'absentéisme scolaire a également été constatée avec la thérapie d'association par rapport à la monothérapie¹⁴.
- b. Une RCT¹⁷ a été effectuée chez 128 enfants et adolescents de 6 à 17 ans, présentant une phobie sociale, une anxiété de la séparation ou une anxiété généralisée. La fluvoxamine (250 mg par jour chez les enfants et 300 mg par jour chez les adolescents) a été comparée avec le placebo, tous deux en association à une psychothérapie de soutien pendant 8 semaines. Les enfants sous fluvoxamine ont présenté significativement plus d'amélioration à une échelle pédiatrique d'anxiété (score allant de 0 à 25) en ce qui concerne les symptômes d'anxiété (baisse moyenne de 9,7 points) par rapport aux enfants sous placebo (baisse moyenne de 3,1 points). Le score d'anxiété moyen après traitement par fluvoxamine est resté au niveau des symptômes légers mais cliniquement pertinents¹⁵. Selon l'échelle «Clinical Global Impression», voir «Critères d'évaluation pertinents» p. 8, le nombre de répondants (améliorés ou libres de tout symptôme) était de 76% sous fluvoxamine par rapport à 29% sous placebo. Les auteurs ont énuméré les limites suivantes de leur étude: les enfants ne pouvaient présenter d'autres troubles (bien qu'ils existent souvent simultanément aux troubles anxieux), la durée de l'étude était courte (8 semaines) et les médecins avaient enregistré aussi bien l'efficacité des médicaments que leurs effets indésirables, ce qui pourrait avoir faussé la mesure des résultats en double aveugle, et conduire à un avantage pour la fluvoxamine, puisqu'il y a eu significativement plus de plaintes abdominales sous fluvoxamine que sous placebo. Les autres remarques sur cette étude sont que les résultats des paramètres rapportés par les enfants n'ont été mentionnés nulle part¹⁵ et que différents types de troubles anxieux ont été étudiés. De plus, les enfants ayant été inclus dans l'étude n'ont pas réagi à la psychothérapie de soutien pendant 3 semaines, mais cette thérapie a néanmoins été poursuivie, ce qui a pu interférer avec les résultats de l'étude. Cette étude ne nous permet pas de conclure que la fluvoxamine en monothérapie a un effet plus favorable que le placebo.

A l'instar des données provenant de recherches antérieures, deux études cas-témoin de pharmacovigilance menées récemment, suggèrent que le risque de malformations liées à l'utilisation de ISRS en période de grossesse est peut-être accru, mais qu'il reste néanmoins minime en termes absolus¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. L'innocuité pendant la grossesse n'a été prouvée pour aucun des antidépresseurs¹⁰⁷.

6. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes*

	Effets indésirables	Contra-indications / précautions	Interactions
Buprhone	<p>Les plus fréquents: vertiges, nausées, céphalées, nervosité, paresthésies</p> <p>Rares: symptômes extra-pyramidaux, réactions psychotiques, manie, réactions allergiques, angioedème</p>	<p>Insuffisance rénale ou hépatique grave, épilepsie</p> <p>Précautions en cas de grossesse et allaitement, conduite de véhicules ou de machines, glaucome</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ les effets sédatifs peuvent être potentialisés en cas de consommation d'alcool ou d'administration concomitante d'autres substances déprimant le SNC ▪ hypertension en combinaison avec les IMAO ▪ syndrome sérotoninergique en cas d'association avec d'autres substances sérotoninergiques (fluvoxamine) ▪ concentration (plasmatique) augmentée par les inhibiteurs du CYP3A4, tels que diltiazem, vérapamil, itraconazole, érythromycine, jus de pamplemousse
Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ au début du traitement: somnolence diurne, émotion figée, faiblesse musculaire, vertiges, confusion, fatigue, diplopie ▪ risques d'abus, de dépendance, d'intolérance ; effet de rebond et symptômes de sevrage en cas d'arrêt du traitement ▪ en cas de dosage élevé, chez les enfants et les personnes âgées: réactions paradoxales ▪ parfois: amnésie antérograde, manifestation d'une dépression masquée 	<p>Myasthénie grave pseudo-paralytique, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnées du sommeil, insuffisance hépatique sévère</p> <p>Prudence chez les personnes âgées à cause du risque de potentialisation et de plus grande sensibilité aux effets sédatifs</p> <p>Grossesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ l'administration pendant le premier trimestre peut provoquer des anomalies congénitales ▪ l'administration pendant le dernier trimestre peut entraîner des risques de syndrome de sevrage chez le nouveau-né 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ effet potentialisé par l'alcool et d'autres substances déprimant le SNC ▪ augmentation possible du taux plasmatique en cas d'administration concomitante de substances inhibant les enzymes hépatiques (inhibiteurs du CYP3A4), notamment la fluvoxamine, fluoxétine, sertraline, et aussi cimétidine, dextropropoxyphène, contraceptifs oraux, diltiazem, antibiotiques du groupe des macrolides et jus de pamplemousse
Antidépresseurs du premier et du deuxième groupe	<p>Symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ premier groupe: <ul style="list-style-type: none"> - hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque - la désipramine et la nortriptyline provoquent parfois de l'anxiété, de l'agitation et de l'insomnie ▪ premier groupe et certaines substances du deuxième groupe: propriétés anticholinergiques ▪ trazodone: troubles sexuels – priapisme, sédation 	<p>Infarctus du myocarde récent et troubles de conduction</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ la plupart de antidépresseurs du 1er et du 2ème groupe contrecarrent l'action des antihypertenseurs à action centrale et potentialisent l'effet des sympathicomimétiques ▪ l'association avec un IMAO peut provoquer des effets indésirables graves tels des crises hypertensives et hyperpyrétiques ▪ associés à un ISRS, certains antidépresseurs (p.ex. clomipramine, désipramine, imipramine, trazodone, venlafaxine) peuvent déclencher un syndrome sérotoninergique

ISRS	<p>Symptômes de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement</p> <p>Fréquents: troubles gastro-intestinaux (nausées), troubles sexuels</p> <p>Rares mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ syndrome sérotoninergique en cas de dose élevée d'ISRS, symptômes extra-pyramidaux ▪ hémorragies ▪ hyponatrémie, surtout chez les personnes âgées 	<p>Infarctus du myocarde aigu</p> <p>Chez les enfants atteints de troubles de l'humeur, certains ISRS mais aussi d'autres antidépresseurs (p.ex. venlafaxine) augmenteraient le risque de tentative de suicide</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ apparition du syndrome sérotoninergique en cas d'administration concomitante d'IMAO ou d'autres substances à action sérotoninergique, tels que certains antidépresseurs du 1^{er} groupe, la buspirone, certains neuroleptiques, le millepertuis ▪ les ISRS diffèrent par leur effet sur les CYP-iso-enzymes et la pertinence clinique de certaines interactions n'est pas claire (voir Répertoire Commenté des Médicaments p. 170) ▪ avec des médicaments qui influencent la coagulation : augmentation possible du risque d'hémorragie ▪ lors du passage d'un ISRS à un autre antidépresseur, surtout un IMAO, la longue durée de demi-vie des ISRS peut poser des problèmes; c'est pourquoi, selon le temps de demi-vie, il est préférable de prévoir un intervalle sans médicament de 1 à 2 semaines (pour la fluoxétine: 5 semaines)
prégabaline	<p>Très souvent (>= 10%): somnolence, vertiges</p> <p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fatigue, confusion, tremblements, troubles de la coordination, difficultés de concentration et de mémorisation ▪ troubles digestifs, sécheresse de la bouche ▪ prise de poids <p>Peu fréquents (0,1-1%), mais graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dépression, pensées suicidaires, agitation, hallucinations, attaques de panique ▪ - altération du champ visuel, nystagme 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grossesse et allaitement <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque accru d'altération de l'aptitude à conduire un véhicule ou utiliser une machine. ▪ La prudence est de mise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, d'insuffisance rénale modérée ou les patients sous hémodialyse. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la réduction de la dose doit être déterminée de manière individuelle. ▪ Eviter l'arrêt brutal. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de l'effet sédatif d'autres médicaments sédatifs (oxycodone, benzodiazépines, ...).

* : Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions les plus fréquents ou graves. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées.

Sources: Martindale, Farmacotherapeutisch Kompas, Répertoire Commenté des Médicaments.

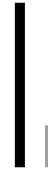
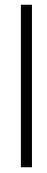
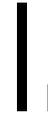
7. Comparaison de prix des médicaments utilisés en cas de trouble anxieux

Étant donné que pour beaucoup de produits aucune dose standard n'est disponible, il est difficile de faire une comparaison de prix. Afin de pouvoir quelque peu comparer les nombreuses options entre elles, la dose journalière maximale mentionnée dans le Répertoire Commenté des Médicaments a été retenue. Il va de soi que des doses plus faibles suffisent chez beaucoup de patients. Pour les produits ayant plusieurs formes disponibles, le tableau ne reprend que les plus grands conditionnements pour usage ambulatoire.

Produit / dose maximale par jour	Nom déposé / conditionnement / dosage ²	Prix public (coût d'un traitement quotidien) ¹ Ticket modérateur assurés ordinaires (coût d'un traitement quotidien) ¹
BENZODIAZEPINES		
	prix de la présentation la moins chère ³	
	prix de la présentation la plus chère ³	
BUSPIRONE	Buspar 20 compr. (séc.) à 10 mg	
ANTIDEPRESSIVA: tricycliques, substances apparentées et ISRS		
1^{er} groupe		
clomipramine 250 mg	Anafranil 150 compr. à 25 mg	
	Anafranil 150 compr. à 10 mg	
imipramine 200 mg	Tofranil 200 compr. à 25 mg	
2^{eme} groupe		
mirtazapine ⁴ 30 mg	Merck-mirtazapine 50 compr. à 15 mg	
	Merck-Mirtazapine 50 compr. à 30 mg	
	Mirtazapine EG 60 compr. (séc.) à 15 mg	

	Mirtazapine EG 60 compr. (séc.) à 30 mg	
	Mirtazapine EG 60 compr. (séc.) à 30 mg	
	Mirtazapine Ratiopharm 60 compr. (séc.) à 30 mg	
	Mirtazapine Sandoz 100 compr. (séc.) à 15 mg	
	Mirtazapine Sandoz 100 compr. (séc.) à 30 mg	
	Mirtazapine Teva 60 compr. (fondant) à 15 mg	
	Mirtazapine Teva 30 compr. (fondant) à 30 mg	
	Remergon 30 compr. SolTab (fondant) à 30 mg	
	Remergon 30 compr. SolTab (fondant) à 15 mg	
	Remergon 66 sol. (oral) à 15 mg	
trazodone	400 mg	
	Doc Trazodone 90 compr. (séc.) à 100 mg	
	Nestrolan 90 compr. (séc.) à 100 mg	
	Trazodone Teva 90 compr. (séc.) à 100 mg	
	Trazolan 90 compr. (séc.) à 100 mg	
venlafaxine	150 mg	
	Efexor 28 caps. Exel (lib. prolongée) à 75 mg	

	Efexor	28 caps. Exel (lib. prolongée) à 150 mg		
3^{eme} groupe ISRS citalopram	Cipramil	28 compr. (séc.) à 20 mg		
	Doc-Citalopram	28 compr. (séc.) à 20 mg		
	Citalopram Teva	56 compr. (séc.) à 20 mg		
	Citalopram EG	98 compr. (séc.) à 20 mg		
	Citalopram-Ratiopharm	28 compr. (séc.) à 20 mg		
	Citalopram Sandoz	28 compr. (séc.) à 20 mg		
	Merck-Citalopram	30 compr. (séc.) à 20 mg		
	Citalopram Sandoz	100 compr. (séc.) à 30 mg		
	Citalopram Sandoz	28 compr. (séc.) à 60 mg		
	Sipralaxa	56 compr. (séc.) à 10 mg		
	fluoxétine	Docfluoxétine	60 caps. à 20 mg	
		Fluox	28 caps. à 20 mg	
		Fluoxemed	56 caps. à 20 mg	
Fluoxétine EG		56 caps. à 20 mg		
escitalopram		20 mg		

	Fluoxetine Sandoz 56 caps.	à 20 mg	
	Fluoxone 100 compr. Divule	à 20 mg	
	Fontex 28 caps.	à 20 mg	
	Fontex 28 compr. Disp. (sol., séc.)	à 20 mg	
	Merck-Fluoxetine 28 caps.	à 20 mg	
	Prosimed 56 caps.	à 20 mg	
	Prozac 28 caps.	à 20 mg	
	Prozac Aktuapharma 28 caps.	à 20 mg	
	Prozac 28 compr. Disp. (sol., séc.)	à 20 mg	
fluvoxamine	Floxyfral 30 compr. (séc.)	à 100 mg	
	Fluvoxamine EG 30 compr. (séc.)	à 100 mg	
	Fluvoxamine Sandoz 30 compr. (séc.)	100 mg	
	Fluvoxamine Teva 30 compr. (séc.)	à 100 mg	
paroxétine	Aropax 56 compr. (séc.)	à 20 mg	
	Merck-paroxétine 56 compr. (séc.)	à 20 mg	

	<p>Paroxetine EG 56 compr. (séc.) à 20 mg</p> <p>Paroxetine Sandoz 100 compr. (séc.) à 20 mg</p> <p>Paroxetine Topgen 60 compr. (séc.) à 20 mg</p> <p>Seroxat 28 compr. (séc.) à 10 mg</p> <p>Seroxat 56 compr. (séc.) à 20 mg</p> <p>Aropax 30 sir. à 10 mg</p> <p>Seroxat 30 sir. à 10 mg</p>	
<p>sertraline 200 mg</p>	<p>Serlain 60 compr. (séc.) à 50 mg</p> <p>Serlain 30 compr. (séc.) à 100 mg</p> <p>Serlain 60 sol. (oral) à 20 mg</p> <p>Doc-Sertraline 60 compr. (séc.) à 50 mg</p> <p>Doc-Sertraline 60 compr. (séc.) à 100 mg</p> <p>Merck-Sertraline 60 compr. (séc.) à 50 mg</p> <p>Merck-Sertraline 60 compr. (séc.) à 100 mg</p> <p>Sertraline EG 60 compr. (séc.) à 50 mg</p>	

	Sertraline EG 60 compr. (séc.) à 100 mg	
	Sertraline Ratiopharm 60 compr. (séc.) à 50 mg	
	Sertraline Sandoz 100 compr. (séc.) à 50 mg	
	Sertraline Sandoz 100 compr. (séc.) à 100 mg	
Inhibiteurs des monoamine-oxydases		
modobéamide 600 mg	Aurorix 100 compr. (séc.) à 150 mg	
	Merck-moclobémide 100 compr. (séc.) à 150 mg	
	Moclobémide Sandoz 100 compr. (séc.) à 150 mg	
Antiépileptiques		
prégabaline 600 mg	Lyrica 56 caps. à 150 mg	
	Lyrica 56 caps. à 300 mg	
	Lyrica 56 caps. à 75 mg	

1. Source des prix : site web CBIP (www.cbip.be: prix juillet 2008).

2. Les dosages qui ne correspondent pas à la dose journalière et dont les comprimés ne sont pas sécables, ne sont pas repris dans le tableau.

3. Dans les études cliniques on ne trouve pas de différence entre l'effet des benzodiazépines entre-elles. On cherchera à atteindre la dose effective la moins élevée d'un produit de durée d'action moyenne, où le prix a également une importance. A titre d'information: le tableau reprend seulement les formes les moins chères et les formes les plus coûteuses pour la dose journalière maximale des plus grands conditionnements pour usage ambulatoire.

4. Des troubles de l'anxiété (anxiété généralisée, troubles de panique ou phobie sociale) ne sont pas mentionnés comme indication dans la notice scientifique belge.

REFERENCES

1. Clinical Evidence. Gale C, Oakly-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2004;12:1435-57.
2. Clinical Evidence. Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *Clin Evid* 2004;12:1474-81.
3. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003592. DOI:10.1002/14651858.CD003592.
4. Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub2.
5. Centre for Reviews and Dissemination. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder (structured abstract). Original article: Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;1599-105. CRD database number: DARE-20003680
6. Centre for Reviews and Dissemination. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications (structured abstract). Original article: Casacalenda N, Boulenger JP. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43:722-30. CRD database number: DARE-981749
7. Centre for Reviews and Dissemination. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination (structured abstract). Original article: Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination. *Biological Psychiatry* 2002;52:987-997. CRD database number: DARE-20026727.
8. Centre for Reviews and Dissemination. The treatment of social phobia: a critical assessment (structured abstract). Original article: Stravynski A, Greenberg D. The treatment of social phobia: a critical assessment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98171-181. CRD database number: DARE-981694.
9. Sertraline was effective and well tolerated for generalised social phobia. Pieters G. Commentary on: Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR et al. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatr* 2001;158:81. *EBMH* 2001;4:91.
10. The benefits of exposure therapy alone may last longer than sertraline alone or sertraline plus exposure therapy in social phobia. Walker JR. Commentary on: Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312-8. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:90.
11. Cognitive behavioural group therapy and phenelzine were both effective in social phobia. Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia. 12 week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41. *Evidence-Based Mental Health* 1999;2:80.
12. What is the efficacy of cognitive therapy or fluoxetine in people with generalised social phobia? Taylor S. Commentary on: Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia. Clark DM, Ehlers A, McManus F et al. Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2004;7:75.
13. Cognitive behavioural therapy improved symptoms in children with anxiety disorders. Kendall PC, Flannery-Schroeder E, Panichelli-Mindel DSM et al. Therapy for youths with anxiety disorders: a second randomized clinical trial. *Consult Clin Psychol* 1997;65:366-80. *Evidence-Based Mental Health* 1998;1:43.
14. Imipramine plus cognitive behavioural therapy (CBT) was more effective than placebo plus CBT in adolescents with comorbid anxiety and depression who refused to attend school. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:276-83. *Evidence-Based Mental Health* 2000;3:107.
15. Fluvoxamine reduced symptoms of social phobia, separation anxiety disorder, and generalised anxiety disorder in children. Hazell P. Commentary on: The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85. *Evidence-Based Mental Health* 2001;4:116.
16. Brett AS. Paroxetine for generalized anxiety. *Journal Watch*, april 29, 2003. Commentary on: Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.
17. Roy-Byrne P. Treating social phobia with gabapentin. *Journal Watch Psychiatry* October 1, 1999. Commentary on: Treatment of social phobia with gabapentin. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.
18. Otto MW. A cost to playing safe! *Journal Watch Psychiatry*, June 24, 2004. Commentary on: Powers MB et al. Disentangling the effects of safety-behavior utilization and safety-behavior availability during exposure-based treatment: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:448-54.
19. Otto MW. Cognitive therapy vs. fluoxetine for social phobia. *Journal Watch Psychiatry* December 23, 2003. Commentary on: Clark DM et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a

- randomised placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1058-67.
20. Stotland NL. Faster relief for panic disorder. *Journal Watch Psychiatry*, October 2001. Commentary on: Goddard AW et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681-6.
 21. Roy-Byrne P. Paroxetine plus cognitive therapy for panic disorder. *Journal Watch Psychiatry*, November 1, 1995. Commentary on: Oehrberg S et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 1995;167:374-9.
 22. Brett AS. Medication plus brief psychotherapy for panic disorder. *Journal Watch*, August 30. Commentary on: Wiborg IM, Dahl AA. Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:689-94.
 23. One-time treatment is effective for phobias in children. *Journal Watch Psychiatry*, October 31, 2001. Commentary on: Ost LG et al. One-session treatment of specific phobias in youths: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:814-24.
 24. Paroxetine was effective for reducing symptoms in social phobia. Wilson SA. Commentary on: Baldwin D, Bobes J, Stein J et al, on behalf of the Paroxetine Study Group. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6. *Evidence Based Medicine* 2000;5:86.
 25. Anonymous. Traitement médicamenteux du trouble anxieux généralisé. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:88-90.
 26. Folia. Anonymous. Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:82-90.
 27. Folia. Anonymous. Kava-kava et hepatotoxicité. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:27.
 28. Folia. Anonymous. Avertissement à propos de certains antidépresseurs utilisés chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:7.
 29. De Meyere M. Cognitieve gedragstherapie of imipramine bij paniekstoornissen. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:464-7.
 30. De Meyere M. Venlafaxine bij gegeneraliseerde angst. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:468-71.
 31. Anonymous. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
 32. Anonymous. La phobie sociale. *La Revue Prescrire* 2003;23:214-6.
 33. Anonymous. Le trouble panique. *La Revue Prescrire* 1993;13:37-8.
 34. Anonymous. Paroxétine dans l'anxiété généralisée: une efficacité trop incertaine. *La Revue Prescrire* 2003;23:328-31.
 35. Anonymous. L'anxiété généralisée en bref. *La Revue Prescrire* 2001;21:328-9.
 36. Anonymous. Venlafaxine et anxiété généralisée. *La Revue Prescrire* 2001;21:325-9.
 37. Anonymous. Trouble panique. *La Revue Prescrire* 1992;12:572.
 38. Anonymous. Escitalopram. Un isomère du citalopram sans aucun avantage thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2004;24:325-8.
 39. Anonymous. Citalopram dans les attaques de panique. *La Revue Prescrire* 1998;18:493-6.
 40. Anonymous. Paroxétine. *La Revue Prescrire* 1997;17:153-5.
 41. Anonymous. Propranolol et troubles anxieux: un bilan décevant. *La Revue Prescrire* 1993;13:320.
 42. Anonymous. Paroxétine. Nouvelle indication dans la phobie sociale: une évaluation à minima. *La Revue Prescrire* 2003;23:167-170.
 43. Therapeutics Letter. Anonymous. Management of anxiety disorders in primary care. *Therapeutics Letter*, 18, March/April 1997.
 44. Anonymous. Stopping panic attacks. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1997;35:58-62.
 45. Anonymous. Psychological treatment for anxiety – an alternative to drugs? *Drug Ther Bull* 1993;31:73-5.
 46. Gebu. Semmekrot BA, Schlooz WAJM. Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kinderleeftijd. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33:115-22.
 47. Gebu. Bijl D. SSRI's en kinderen met depressie: verhoogd risico van suicidaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:81-4.
 48. Terluin B, Van Heest FB, Van der Meer K, Neomagus GIH, Hekman J, Aulbers LPI, Starreveld JS, Grol MH. NHG-Standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 2004;47:26-37.
 49. CBO. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het Trimbos-instituut.
 50. ANAES. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Mars 2001.
 51. NICE. Clinical guidelines for the management of panic disorder and generalized anxiety disorder. Draft for second consultation, January 2004.
 52. Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Intego, Leuven 2001.
 53. Gezondheidsenquête. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 2001.
 54. Répertoire Commenté des Médicaments. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. 2004.
 55. Schneier FR. Social anxiety disorder. *BMJ* 2003;327:515-6.

56. Bruffaerts R, Bonnewyn A, Van Oyen H, Demarest S, Demyttenaere K. Zorggebruik voor mentale stoornissen in België. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2004;60:790-9.
57. Gale C. Commentary: Putting research into practice. *BMJ* 2003;326:702.
58. Tonks A. Treating generalised anxiety disorder. *BMJ* 2003;326:700-2.
59. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
60. Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic and generalized anxiety disorder. An empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:875-99.
61. Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Eng J Med* 2004; 351:675-82.
62. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK; Paroxetine generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
63. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioural and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behaviour Therapy* 1997;28:285-305.
64. Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Pharmacology* 2000;15:99-105.
65. Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, Johnston DC, Lavallie YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Lane RM. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-44.
66. Heimberg RG. Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl1):36:42.
67. Burrows GD, Judd FK, Norman TR. Long-term drug treatment of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(suppl 1):111-25.
68. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RYS, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989-92.
69. Mavissakalian MR, Perel JM. Long term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
70. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:289-98.
71. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R and the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-52.
72. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163-7.
73. Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987-97.
74. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trials of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.
75. Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004;329:809-10.
76. Coyle JT. Drug treatment of anxiety disorders in children. *N Engl J Med* 2001;344:1326-7.
77. Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Pine DS, Greenhill L, Klein R, Davies M, Sweeney M, Abikoff H, Hack S, Klee B, McCracken J, Bergman L, Piacentini J, March J, Compton S, Robinson J, O'Hara T, Baker S, Vitiello B, Ritz L, Roper M, for the Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Eng J Med* 2001;344:1279-85.
78. Gaudiano BA. Review: cognitive behavioural therapy is an effective treatment for depression, panic disorder, and generalised anxiety disorder, but may be less effective in severe cases. Commentary on: Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;40:9-19. *Evidence-based Mental Health* 2006;9;80.
79. Hunot V, Churchill R, Teixeira V, Silva de Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001848. DOI: 10.1002/14651858.CD001848.pub4.
80. Chessick CA, Allen MH, Thase ME, Batista Miralha da Cunha ABC, Kapczinski FFK, de Lima MSML, dos Santos Souza JSS. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006115. DOI: 10.1002/14651858.CD006115.
81. Gale C, Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2006;15:1407-1423.
82. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006;368:2156-66.
83. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004518. DOI: 10.1002/14651858.CD004518.pub2.

84. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Valerian for anxiety disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD004515. DOI: 10.1002/14651858.CD004515.pub2.]
85. Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771–82. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23.
86. Anonymous. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
87. Gale C. Escitalopram 10 mg daily is more effective than paroxetine and placebo for generalised anxiety disorder. Commentary on: Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder—randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264–72. *Evid. Based Ment. Health* 2007;10:45.
88. Anonymous. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
89. Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771–82. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23.
90. Bagby RM and Quilty LC. Review: Cognitive-behavioural therapy is more effective than control and similarly effective to pharmacotherapy for generalised anxiety disorder. Commentary on: Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:43.
91. Schneier FR. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006;355:1029-36.
92. Mortberg E. Mirtazapine reduces social anxiety and improves quality of life in women with social phobia. Commentary on: Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:580-3. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:75.
93. Anonymous. Venlafaxine. Phobie sociale: pas mieux que la paroxétine. *La Revue Prescrire* 2006;26:7.]
94. Stein DJ. Continued escitalopram reduces risk of relapse in people with generalised social anxiety disorder. Commentary on: Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebocontrolled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270-8. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:52.
95. Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *BMJ Clin Evid* (online) 2007 (cited March 23). www.clinicalevidence.com.
96. Katon WJ. Panic disorder. *N Engl J Med* 2006;354:2360-7.
97. Mitte K. Review: psychotherapy plus antidepressant therapy increases response rate in people with panic disorder more than either treatment alone. Commentary on Furukawa TA et al. Psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:98.
98. Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI: 10.1002/14651858.CD004364.pub2.
99. Kumar S. Coordinated care consisting of cognitive behavioural therapy plus medication improves panic disorder. Commentary on: Roy Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:290-8. *Evidence-based Mental Health* 2005;8:110.
100. James A, Soler A, Weatherall R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004690. DOI:10.1002/14651858.CD004690.pub2.
101. Bögels SM. Bibliotherapy is more effective than waiting list for reducing childhood anxiety disorder, but not as effective as group cognitive behavioural therapy. Commentary on: Rapee RM, Abott MJ, Lyneham HJ. Bibliotherapy for children with anxiety disorders using written materials for parents: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:436-44. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:22.
102. Anonymous. Utilisation d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression: état de la question. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004;31:100-3.
103. Manassis K. Paroxetine improves social anxiety disorder in children and adolescents. Commentary on: Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-62. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:43.
104. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-Trimester Use of Selective Serotonin-

- Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. *New Engl J Med* 2007;356:2675-83.
105. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-92.
 106. Green MF. Teratogenicity of SSRI's – serious concern or much ado about little? *N Engl J Med* 2007;356:2732-3.
 107. Verduijn MM en Bijl D. Antidepressiva tijdens zwangerschap en borstvoeding. *Geneesmiddelen Bulletin* 2007;41:59-67.
-