

# Le traitement des troubles anxieux

## 1<sup>re</sup> partie: Trouble panique, agoraphobie, anxiété généralisée, phobie sociale, phobies spécifiques<sup>1</sup>

Martin E. Keck<sup>a</sup>, Axel Ropohl<sup>a</sup>, Michael Rufer<sup>b</sup>, Ulrich Michael Hemmeter<sup>a</sup>, Guido Bondolfi<sup>a</sup>, Martin Preisig<sup>a</sup>, Stefan Rennhard<sup>a</sup>, Martin Hatzinger<sup>c</sup>, Edith Holsboer-Trachsler<sup>a</sup>, Josef Hättenschwiler<sup>a</sup>, Erich Seifritz<sup>a</sup>

### Introduction

Les présentes recommandations thérapeutiques sont les guidelines internationales de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [1] et résumé les stratégies fondées sur les preuves (état actuel des connaissances scientifiques selon les critères de la médecine basée sur les preuves) dans le domaine du traitement des troubles paniques, de l'agoraphobie, de l'anxiété généralisée, de la phobie sociale et des phobies spécifiques selon les critères de l'International Classification of Disease (CIM 10, OMS 1992), ainsi que du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (tab. 1 ↩).

La théorie et la pratique de la psychiatrie s'appuient en Suisse sur une approche bio-psycho-sociale du diagnostic et du traitement des troubles psychiques (voir programme de formation postgraduée et guideline de la SSPP). C'est dans cet esprit qu'ont été élaborées, avec la collaboration des sociétés savantes concernées, des recommandations pour le traitement somatique et la psychothérapie fondés sur les preuves. Il n'existe toutefois pour l'heure que des critères fondés sur l'empirisme et donc largement insuffisants pour les affections complexes, résistantes aux traitements et les maladies combinées. Celles-ci peuvent donc nécessiter le recours à des stratégies thérapeutiques personnalisées, par ex. différentes formes de psychothérapie appliquées selon l'expérience et dirigées en fonction de leurs effets spécifiques. Il serait souhaitable pour ces cas que soit établie à l'avenir une base d'évidence du niveau du consensus d'experts pour les approches thérapeutiques et les thérapies combinées, sous la forme d'arbres décisionnels et d'alternatives thérapeutiques. Les troubles anxieux ont souvent un caractère de chronicité et impliquent dès lors des traitements de longue durée. La recommandation thérapeutique sous-entend de la part du médecin un travail diagnostique préalable très soigneux, comportant l'exclusion d'autres affections somatiques et psychiques, ainsi que de facteurs déclenchants (par ex. des facteurs de stress psychosociaux ou des médicaments tels que des extraits thyroïdiens). Tous les outils de base de la thérapie psychiatrique (accompagnement expectatif actif, médicaments, psychothérapie, traitements combinés) doivent être utilisés pendant toute la durée du traitement, en fonction des facteurs cliniques, tels que sévérité des symptômes, évolution de la maladie et préférences

du patient. Le niveau d'évidence des différents traitements est indiqué par degrés (niveau A–D selon les WFSBP) (tab. 2 ↩). Les critères relatifs aux méthodologies utilisées déterminent l'évidence; en d'autres termes, l'appréciation de l'efficacité d'une intervention est en règle générale basée sur des essais cliniques randomisés (RCT). On ne pourra cependant déduire de l'absence de RCT pour certains traitements que ces derniers sont inefficaces. A l'inverse, sur le plan méthodologique, des RCT peuvent ne refléter que de manière limitée l'utilité réelle dans les conditions du terrain (effectiveness) de certaines pharmacothérapies et thérapies psychiatriques spécifiques.

On notera que certains des médicaments recommandés en Suisse ne disposent pas de l'indication officielle pour les troubles anxieux.

### Traitement médicamenteux

On envisagera la prescription d'un médicament pour un trouble anxieux (tab. 3 ↩) en présence d'une symptomatologie modérée à sévère chez le patient, apparemment non accessible à une psychothérapie ou lorsque celle-ci ne semble pas souhaitable ou n'a pas apporté le bénéfice escompté. Bien que diverses stratégies thérapeutiques efficaces, bien tolérées et sans risque de dépendance, aient été développées, la pharmacothérapie des troubles anxieux devrait toujours être intégrée à une thérapie multimodale incluant des mesures psycho-éducatives et psychothérapeutiques. On établira pour chaque patient un plan de traitement personnalisé, tenant notamment compte des maladies

<sup>a</sup> Société suisse pour les troubles anxieux et de dépression (SSAD)

<sup>b</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UniversitätsSpital Zürich

<sup>c</sup> Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB)

Avec la collaboration des représentants de la SSPPYvette Attinger-Andreoli, Anouk Gehret, Daniel Bielinski, Hans Kurt, Werner Strik

1 La 2<sup>e</sup> partie, en collaboration de la SSAD avec la Société suisse des troubles obsessionnels compulsifs, la SSPP et la SSPB, sera publiée au début 2012.

L'établissement de cette recommandation thérapeutique de la SSAD, de la SSPB et de la SSPP n'a bénéficié d'aucun sponsoring de la part d'un organisme commercial.

Recommandations thérapeutiques de la Société suisse pour les troubles anxieux et de la dépression (SSAD), de la Société suisse de psychiatrie biologique (SSPB), en collaboration avec la Société suisse de psychiatrie et de psychothérapie (SSPP) et fondées sur les guidelines de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

concomitantes, des essais thérapeutiques antérieurs et du degré de sévérité de la maladie. Les troubles anxieux nécessitent souvent une prise en charge thérapeutique au long cours. L'expérience clinique montre qu'il faut le plus souvent au moins 6 mois à un an de

traitement (même jusqu'à deux ans en cas de trouble panique) pour obtenir la disparition ou du moins une régression de la symptomatologie et on conseille ensuite un sevrage médicamenteux très progressif sur plusieurs mois supplémentaires. La durée du traite-

**Tableau 1. Aperçu des principales caractéristiques des différents troubles anxieux; définition CIM 10 (OMS 1991).**

#### **Trouble panique**

Le trouble panique est caractérisé par de fréquentes crises aiguës de panique. Les crises de panique sont des états s'accompagnant d'une peur intense et d'un sentiment de fort malaise, accompagnés de 4 au moins sur 14 symptômes somatiques et psychiques (13 dans le DSM-IV). Une crise de panique atteint son paroxysme en 10 minutes le plus souvent et dure en moyenne 30–45 minutes. Le patient a souvent peur de souffrir d'une maladie physique grave, telle qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Développement fréquent de comportements d'évitement/agoraphobie et de peurs anticipatoires (peur d'avoir peur).

#### **Agoraphobie**

Environ deux tiers des patients qui souffrent d'un trouble panique présentent en même temps une agoraphobie caractérisée par la peur de certains lieux ou de certaines situations dont il est difficile de s'échapper ou dans lesquels un secours médical serait difficile à obtenir dans l'éventualité d'une attaque de panique. Des exemples de telles situations sont les grandes foules, les attentes dans des files de personnes, les absences loin du domicile ou les voyages en transports publics. Ces situations sont souvent évitées ou péniblement supportées, moyennant des états d'anxiété et des malaises importants.

#### **Phobies sociales**

Cette affection est marquée par une crainte exagérée et durable du patient, qui craint le regard ou le jugement négatif des autres dans certaines situations en société. Elle est associée à des symptômes physiques et cognitifs. Ces situations sont souvent évitées ou péniblement supportées, moyennant des états d'anxiété et des malaises importants. Typiquement, les sujets atteints craignent de parler en public, de parler avec des inconnus ou de s'exposer au jugement critique des autres.

#### **Phobies spécifiques**

Une phobie spécifique désigne une peur excessive et exagérée de certains objets ou certaines situations (par ex. voyager en avion, peur du vide, peur d'animaux, vision du sang ou de blessures, etc.).

#### **Anxiété généralisée**

Les principales caractéristiques de l'anxiété généralisée sont des peurs disproportionnées et une inquiétude permanente. Les patients souffrent de symptômes physiques de peur et d'agitation, d'irritabilité, de troubles de la concentration, de contractures musculaires, de troubles du sommeil et de fatigabilité. Les patients tendent par ex. à craindre qu'un proche tombe gravement malade ou puisse être victime d'un accident.

**Tableau 2. Catégories d'évidence. Ces catégories (WFSBP) sont fondées sur l'efficacité des médicaments, sans prise en compte de leurs avantages ni de leurs inconvénients dans l'optique d'éventuels effets indésirables ou interactions.**

#### **A. Evidence positive**

fondée sur:

Au minimum 2 études cliniques randomisées en double aveugle ayant démontré une supériorité versus placebo

*plus*

au minimum 1 étude en double aveugle ayant démontré une supériorité ou une équivalence versus une substance de référence.

Les éventuelles études négatives (études n'ayant pas montré de supériorité en matière d'efficacité versus placebo ou une ayant trouvé une moins bonne efficacité par rapport à une substance de référence) doivent être compensées par au moins 2 études positives supplémentaires.

Les études doivent remplir certains critères standards en ce qui concerne la méthodologie appliquée (critères diagnostics standardisés, taille d'échantillon optimale, scores psychométriques adéquats, méthodes statistiques appropriées, substances de comparaison appropriées, etc.).

#### **B. Evidence possiblement positive**

fondée sur:

B1. Au minimum 1 étude clinique randomisée en double aveugle ayant démontré une supériorité versus placebo

*ou*

B2. Au minimum 1 étude ouverte naturaliste avec plusieurs patients

*ou*

B3. Au minimum 1 rapport de cas positif

*et*

pas d'études négatives

#### **C. Résultats contradictoires**

Le nombre d'études positives est contrebalancé par un nombre pratiquement équivalent d'études négatives

#### **D. Evidence négative**

La majorité des études contrôlées n'a pas trouvé de supériorité versus placebo ou a même mis en évidence une infériorité par rapport à une substance de comparaison

#### **E. Absence d'évidence**

Il n'y a pas d'études adéquates démontrant une efficacité ou l'absence d'efficacité

**Tableau 3. Recommandations pour le traitement médicamenteux des troubles anxieux. Les substances sont classées dans l'ordre alphabétique. Les catégories d'évidence sont basées sur l'efficacité des médicaments, sans tenir compte de leurs autres propriétés, par ex. les effets indésirables. Seuls l'examen clinique et une consultation médicale personnalisée permettent cependant le choix du médicament approprié. Notes de bas de page: enregistrement de l'indication mentionnée (si la substance en question n'est pas approuvée en Suisse dans un trouble anxieux donné selon ICD-10).**

Diagnostic	Traitement	Exemples	Catégorie d'évidence	Dose recommandée chez l'adulte
<b>Trouble panique et agoraphobie</b>	<i>Dans les attaques de panique aiguës:</i>			
	Benzodiazépines, par ex.	Alprazolam* <sup>1</sup> (par ex. Xanax <sup>®</sup> )	A	0,5–2 mg
		Lorazépam <sup>2</sup> (par ex. Temesta <sup>®</sup> )	B1	1–2,5 mg
	<i>Traitement d'entretien:</i>			
	ISRS, par ex.	Citalopram* (par ex. Seropram <sup>®</sup> )	A	20–60 mg (60 mg)
		Escitalopram* (Cipralex <sup>®</sup> )	A	10–20 mg (20 mg)
		Paroxétine* (par ex. Deroxat <sup>®</sup> )	A	20–60 mg (60 mg)
		Sertraline* (par ex. Zoloft <sup>®</sup> )	A	50–150 mg (200 mg)
	IRSN	Venlafaxine* (par ex. Efexor <sup>®</sup> )	A	75–375 mg (225 mg)
	ADT, par ex.	Clomipramine <sup>3</sup> (Anafranil <sup>®</sup> )	A	75–250 mg (250 mg)
		Imipramine <sup>4</sup> (Tofranil <sup>®</sup> )	A	75–200 mg (ambulatoire 200 mg, hospitalier 300 mg)
	<i>Lorsque d'autres alternatives thérapeutiques n'ont pas été efficaces ou n'ont pas été tolérées:</i>			
	Benzodiazépines, par ex.	Alprazolam <sup>5</sup> (par ex. Xanax <sup>®</sup> )	A	1,5–8 mg
		Clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> ), n.a.	A	1–4 mg
		Diazépam <sup>6</sup> (par ex. Valium <sup>®</sup> )	A	5–20 mg
		Lorazépam <sup>7</sup> (par ex. Temesta <sup>®</sup> )	A	2–8 mg
	ISRN	Reboxétine (Edronax <sup>®</sup> ), n.a.	B1	4–8 mg (10 mg)
	IRSN	Duloxétine (Cymbalta <sup>®</sup> ), n.a.	B2	60–120 mg (120 mg)
	NASSA	Mirtazapine (Remeron <sup>®</sup> ), n.a.	B2	45 mg (45 mg)
	IRMAO	Moclobémide (par ex. Aurorix <sup>®</sup> ), n.a.	C	300–600 mg (600 mg)
<b>Anxiété généralisée</b>	IRSN	Duloxétine* (Cymbalta <sup>®</sup> )	A	60–120 mg (120 mg)
		Venlafaxine* (par ex. Efexor <sup>®</sup> )	A	75–375 mg (75 mg)
	ISRS, par ex.	Escitalopram* (Cipralex <sup>®</sup> )	A	10–20 mg (20 mg)
		Paroxétine* (par ex. Deroxat <sup>®</sup> )	A	20–50 mg (50 mg)
		Sertraline (par ex. Zoloft <sup>®</sup> ), n.a.	A	50–150 mg (200 mg)
	SARI	Trazodone <sup>8</sup> (Trittico <sup>®</sup> ), n.a.	B1	100–300 mg (ambulatoire 300 mg, hospitalier 600 mg)
	ADT, par ex.	Imipramine (Tofranil <sup>®</sup> ), n.a.	A	75–200 mg (ambulatoire 200 mg, hospitalier 300 mg)
	Modulateur des canaux calciques	Prégabaline* (Lyrica <sup>®</sup> )	A	150–600 mg (600 mg)
	Azapirone	Buspirone* (Buspar <sup>®</sup> ) <sup>9</sup>	C	15–60 mg (60 mg)

Suite de tableau 3.

Diagnostic	Traitement	Exemples	Catégorie d'évidence	Dose recommandée chez l'adulte
<b>Anxiété généralisée (suite)</b>	<i>Lorsque d'autres alternatives thérapeutiques n'ont pas été efficaces ou n'ont pas été tolérées:</i>			
	Benzodiazépines, par ex.	Diazépam <sup>10</sup> (par ex. Valium <sup>®</sup> ), n.a.	A	5–15 mg
		Lorazépam <sup>11</sup> (par ex. Temesta <sup>®</sup> )	A	2–8 mg
	Anxiolytiques tricycliques	Opipramol <sup>12</sup> (Insidon <sup>®</sup> )	B	50–150 mg (300 mg)
Antihistaminique	Hydroxyzine <sup>13</sup> (Atarax <sup>®</sup> )	B1	37,5–75 mg (100 mg)	
<b>Phobies sociales</b>	ISRS, par ex.	Escitalopram* (Ciprallex <sup>®</sup> )	A	10–20 mg (20 mg)
		Paroxétine* (par ex. Deroxat <sup>®</sup> )	A	20–50 mg (50 mg)
		Sertraline* (par ex. Zoloft <sup>®</sup> )	A	50–150 mg (200 mg)
	IRSN	Venlafaxine* (par ex. Efexor <sup>®</sup> )	A	75–375 mg (225 mg)
	Modulateur des canaux calciques	Prégabaline (Lyrica <sup>®</sup> ), n.a.	B1	300–600 mg (600 mg)
	RIMA	Moclobémide* (par ex. Aurorix <sup>®</sup> )	C	300–600 mg (600 mg)
	<i>Lorsque d'autres alternatives thérapeutiques n'ont pas été efficaces ou n'ont pas été tolérées:</i>			
	Benzodiazépines, par ex.	Clonazépam (Rivotril <sup>®</sup> ), n.a.	B1	1,5–8 mg
	Antiépileptiques	Gabapentine (par ex. Neurontin <sup>®</sup> ), n.a.	B1	600–3600 mg (2400 mg)
	ISRS, par ex.	Citalopram (par ex. Seropram <sup>®</sup> ), n.a.	B2	20–60 mg (60 mg)

\* enregistré en Suisse avec l'indication trouble panique/anxiété généralisée/phobie sociale. n.a.: non approuvé. Entre parenthèses: dose enregistrée en Suisse, pouvant, le cas échéant, différer de la dose recommandée.

- 1 indication enregistrée «névroses d'angoisse»
- 2 indication enregistrée «états anxieux»
- 3 indication enregistrée «phobies» et «attaques de panique»
- 4 indication enregistrée «attaques de panique»
- 5 indications enregistrées «névroses d'angoisse, états anxieux et dépressions»
- 6 indication enregistrée «traitement symptomatique des états anxieux»
- 7 indication enregistrée «traitement symptomatique des états anxieux»
- 8 indication enregistrée «dépressions avec ou sans trouble anxieux»
- 9 retirée du marché suisse
- 10 indications enregistrées «traitement symptomatique des états anxieux, agitation et tension à la suite d'états psychonévrotiques et troubles circonstanciels passagers»
- 11 indication enregistrée «traitement symptomatique des états anxieux»
- 12 indications enregistrées «dysthymies s'accompagnant d'anxiété, de nervosité, de tension, de troubles du sommeil et de tendance dépressive»
- 13 indications enregistrées «troubles végétatifs d'origine psychologique, tels qu'hyperexcitation, tension, nervosité, insomnie, anxiété liée à une appréhension»

ment dépend néanmoins fortement de facteurs individuels et peut être beaucoup plus courte (par ex. lors de l'utilisation avec succès de certaines stratégies de thérapie comportementales visant à la maîtrise de l'anxiété), mais parfois aussi nettement plus longue (par ex. en cas de persistance de troubles psychosociaux sévères). Les antidépresseurs sont privilégiés en raison de l'absence de risque de dépendance. Leur effet anxiolytique est complètement indépendant de leur action antidépressive. Pour prévenir les déceptions, le patient doit avoir été clairement informé de l'entrée en action retardée de ces médicaments. Le délai peut atteindre 3–5 semaines dans les troubles anxieux ou même plus dans certains cas, en particulier dans l'agoraphobie.

## Antidépresseurs

### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*

Les ISRS sont les substances les mieux étudiées et leur efficacité est reconnue. Des effets indésirables sont possibles lors de l'instauration du traitement. Des symptômes tels qu'agitation, nervosité, troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées), augmentation de l'anxiété ou insomnies peuvent compromettre la compliance dès les premiers jours de traitement. Cette hyperstimulation est due à l'effet sérotoninergique primaire et ces effets indésirables peuvent être atténués par le recours à une titration très lente des doses (voir aussi «Autres substances»). On tiendra en outre compte de la faible

augmentation du risque d'hémorragies gastro-intestinales chez les patients à risque. Le profil d'effets indésirables est globalement favorable au cours du traitement à long terme, mais une dysfonction sexuelle peut poser problème. Un syndrome de sevrage avec par ex. des vertiges, des nausées, des céphalées et/ou des troubles de la sensibilité ou du sommeil peut survenir, en particulier après un arrêt brusque du traitement. C'est pourquoi un sevrage progressif est toujours de mise. Dans de très rares cas, surtout chez des patients âgés, des cas de syndromes de sécrétion inadéquate d'ADH (SIADH) avec hyponatrémie ont été rapportés.

#### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)*

L'efficacité de la venlafaxine, un IRSN, dans l'anxiété généralisée, les phobies sociales et le trouble panique, ainsi que de la duloxétine dans l'anxiété généralisée, a été démontrée par plusieurs essais contrôlés. L'instauration du traitement peut s'accompagner d'effets indésirables de type nausées, agitation ou insomnie et compromettre la fiabilité des prises. Une élévation modérée mais durable de la tension artérielle a été signalée.

#### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN)*

La réboxétine, le seul ISRN disponible à ce jour, n'a été testé que dans une seule étude contrôlée qui s'est penchée sur son efficacité dans le traitement du trouble panique et elle n'est pas enregistrée dans cette indication en Suisse.

#### *Antagonistes de la sérotonine (5-HT<sub>2</sub>) et inhibiteurs de la recapture (SARI)*

La trazodone est approuvée dans le traitement des formes de dépression avec ou sans trouble anxieux. Deux études ont démontré son efficacité dans l'anxiété généralisée. L'un de ses avantages tient à la rareté des prises de poids et des dysfonctions sexuelles.

#### *Antidépresseurs tricycliques (ADT)*

Les ADT sont efficaces. La fréquence globale des effets indésirables est cependant deux fois plus importante avec les ADT qu'avec les antidépresseurs modernes, tels que les ISRS et les IRSN, si bien qu'on privilégiera ces derniers dans le traitement de première ligne. L'opipramol constitue une forme particulière d'ADT. En Suisse, l'opipramol est enregistré dans le traitement des «dysthymies s'accompagnant d'anxiété, de nervosité, de tension, de troubles du sommeil et de tendance dépressive». Les ADT n'ont pas été suffisamment étudiés dans les phobies sociales.

#### *Inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A (IRMAO)*

Les données de la littérature actuelle sont inconsistantes. L'efficacité du moclobémide dans les phobies sociales a été établie par trois études contrôlées par placebo. L'absence de troubles de la fonction sexuelle dans la plupart des essais cliniques constitue un avantage en faveur du moclobémide. Le moclobémide ne sera pas administré avec un autre agent sérotoninergique en raison du risque de syndrome sérotoninergique central.

## **Autres substances**

### *Benzodiazépines*

L'action anxiolytique est immédiate. Contrairement aux antidépresseurs, les benzodiazépines n'induisent pas d'agitation ni de nervosité en début de traitement. Les benzodiazépines imposent en revanche une appréciation soigneuse du rapport bénéfice-risque en raison de leur risque de dépendance et on essaie de limiter leur application à de courtes phases de traitement. Les benzodiazépines peuvent être données durant quelques jours sur 3–4 semaines au maximum pour combler le délai d'entrée en action des ISRS/ADT ou pour atténuer les états d'anxiété/nervosité accompagnant parfois le début de la mise en route de ces derniers [2, 3]. Dans certains cas, on peut donner des benzodiazépines pour le traitement de manifestations phobiques ponctuelles (par ex. voyages en avion).

### *Agonistes partiels de la 5-HT<sub>1A</sub>*

La buspirone est un agoniste partiel de la 5-HT<sub>1A</sub> efficace dans l'anxiété généralisée. Il n'existe pas de preuve de son efficacité dans les autres troubles anxieux. La dose doit être titrée de façon très progressive et il faut tenir compte d'un délai d'entrée en action de 10 à 14 jours. La buspirone a été retirée du marché suisse en septembre 2010.

### *Antihistaminiques*

L'antihistaminique hydroxyzine est utilisé dans le traitement de l'anxiété généralisée [1]. Son puissant effet sédatif à fortes doses et son action anticholinergique en limite néanmoins l'usage.

### *Barbituriques*

L'utilisation des barbituriques est déconseillée en raison de la dépendance qu'ils engendrent et des graves syndromes de sevrage qu'ils induisent. De plus, leur marge thérapeutique est très étroite.

### *Antipsychotiques*

L'utilisation des antipsychotiques dans les troubles anxieux doit être abordée de façon critique. Le recours aux antipsychotiques typiques est déconseillé. Certains antipsychotiques atypiques sont peut-être (pas d'évidence suffisante à ce jour) efficaces dans l'anxiété généralisée ou dans le cadre d'une stratégie d'augmentation dans le traitement d'autres troubles anxieux.

### *Bêtabloquants*

Les bêtabloquants peuvent dans certains cas être efficaces à court terme pour traiter des phobies sociales non généralisées – par ex. lors de symptômes d'anxiété marqués avant des conférences ou d'autres apparitions en public (artistes, surtout musiciens, examens, etc.) – ou pour atténuer des symptômes neurovégétatifs, tels que sudations, érythèmes, tremblements. Ils se prennent 30–60 minutes avant l'événement en question (par ex. propranolol 10–60 mg, off-label). Ces résultats ne peuvent cependant pas être extrapolés aux patients avec phobie sociale généralisée.

### *Antiépileptiques*

La prégabaline est indiquée dans l'anxiété généralisée et les phobies sociales. Elle est enregistrée en Suisse dans l'anxiété généralisée. La sédation et les vertiges comptent parmi les effets indésirables possibles. On ne peut pas tirer de conclusions définitives en l'état actuel des connaissances quant au risque d'abus ou de dépendance, mais ceci mérite une observation attentive.

### *Phytothérapeutiques*

Les extraits de millepertuis se sont montrés équivalents à l'imipramine dans les dépressions légères à modérées avec des avantages en cas de peurs associées à la dépression [4]. Les indications enregistrées en Suisse pour les produits de phytothérapie sont les suivantes: millepertuis dans les états anxieux, les états de nervosité interne et les états de tension; pétalesite/valériane/fleur de passion/extraits de mélisse en cas de nervosité, d'états de tension et d'agitation ou en cas d'appréhension avant des examens. Le coqueret somnifère (*Withania somnifera*) est approuvé exclusivement dans le canton d'Appenzell Rhodes-Intérieures contre la nervosité et les états anxieux.

## **Recommandations pharmacothérapeutiques spéciales dans différentes affections**

### **Trouble panique avec ou sans agoraphobie**

Les ISRS et la venlafaxine comptent parmi les médicaments de premier choix en cas de trouble panique (niveau A). Les ADT sont aussi efficaces (niveau A), mais sont moins bien tolérés. Dans le cas résistant au traitement, on peut recourir à des benzodiazépines, telles que l'alprazolam (niveau A), pour autant qu'il n'y ait pas d'indice dans l'anamnèse du patient qui suggère une tendance à la dépendance ou à l'accoutumance. Elles peuvent aussi être combinées avec des antidépresseurs pour passer le cap des premières semaines avant l'entrée en action de ces derniers. Le moclobémide entre en ligne de compte en tant que substance de troisième choix (niveau C). En cas de résistance, on peut essayer d'augmenter un traitement de ISRS par un antagoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>/bêtabloquant pindolol (7,5–10 mg, off-label) ou un traitement d'ADT par ISRS ou d'associer valproate avec une benzodiazépine (clonazépam). Cette approche requiert cependant une évaluation soignée du rapport bénéfice-risque dans le cas d'un usage «off-label», y-compris un examen attentif de la documentation et un travail d'information préalable. Les études disponibles parlent en faveur d'une combinaison des traitements pharmacologiques avec une psychothérapie, en particulier une thérapie cognitivo-comportementale.

### **Phobies sociales**

Les ISRS et la venlafaxine peuvent être considérés comme substances de premier choix dans le traitement des phobies sociales (niveau A, sauf le citalopram). Le moclobémide n'a qu'une efficacité moyenne (niveau C). Les benzodiazépines ne sont pas recommandés comme substances de premier choix dans les phobies sociales, mais peuvent avoir leur place dans le cadre des traite-

ments combinés ou chez les patients réfractaires (clonazépam – niveau B1). Elles peuvent être utilisées au cours des premières semaines comme adjuvants en complément d'un traitement antidépresseur. Les patients ne répondant pas à un traitement de ISRS ou de venlafaxine peuvent être traités par des médicaments de second choix, en particulier le moclobémide. Les études disponibles parlent en faveur d'une combinaison des principes pharmacologiques avec une psychothérapie, notamment une thérapie cognitivo-comportementale.

### **Phobies spécifiques**

Les psychotropes ne sont pas recommandés en standard. Les études montrent que la thérapie cognitivo-comportementale constitue le traitement de premier choix.

### **Anxiété généralisée**

La venlafaxine et la paroxétine sont recommandées en tant que médicaments de premier choix (niveau A), dans la mesure où on peut s'appuyer sur des essais sur le long terme. L'efficacité de la duloxétine, ainsi que de l'escitalopram et de la sertraline repose aussi sur une bonne base d'évidence (niveau A), la sertraline n'étant cependant pas approuvée en Suisse dans cette indication. La prégabaline est une nouvelle option thérapeutique chez les patients avec anxiété généralisée (niveau A, étude au long terme actuellement en cours). Pour la buspirone, les résultats actuellement disponibles sont peu consistants (niveau C, n'est plus commercialisée en Suisse). L'ADT imipramine est efficace dans l'anxiété généralisée (niveau A), mais n'est qu'un médicament de second choix en raison de son profil d'effets indésirables moins favorable. Dans les cas réfractaires au traitement, on peut recourir à une benzodiazépine telle que l'alprazolam (niveau A). Les benzodiazépines peuvent être combinées avec les antidépresseurs dans la phase aiguë du traitement pour passer le délai d'entrée en action de ces derniers. L'antihistaminique hydroxyzine (niveau B1) est efficace, mais la sédation peut être gênante. Lorsque les médicaments de premier choix – venlafaxine, paroxétine, sertraline, escitalopram, duloxétine ou prégabaline – ont échoué, on engagera les substances de second choix, telles que l'imipramine, la mirtazapine, la buspirone ou l'hydroxyzine. Les études disponibles parlent en faveur d'une combinaison du traitement pharmacologique avec une psychothérapie, en particulier une thérapie cognitivo-comportementale.

### **Psychothérapie**


Les RCT sont la méthode de choix pour tester l'efficacité des mesures pharmacologiques et psychothérapeutiques (efficacy) dans les conditions des études cliniques. Leur portée est néanmoins limitée lorsqu'il s'agit des traitements de patients dans les conditions réelles du terrain (effectiveness). La SSPP reconnaît fondamentalement les méthodes psychothérapeutiques scientifiquement fondées suivantes: traitements psy-

**Tableau 4. Modèle pour l'indication à une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et à une pharmacothérapie en fonction du degré de sévérité des troubles anxieux (d'après Rufer [10]).**

Degré de sévérité du trouble anxieux	Type de thérapie
<b>Léger</b> , autrement dit sans handicap significatif dans les activités de la vie quotidienne	Littérature d'autogestion (www.sgad.ch) Conseil professionnel <i>En l'absence de réponse ou en cas de chronicisation:</i> TCC de courte durée, orientée sur les symptômes, éventuellement dans le cadre de groupes
<b>Modéré</b> , c'est-à-dire avec des limitations dans les activités quotidiennes, par ex. sous forme de comportements d'évitement	Littérature d'autogestion (www.sgad.ch) TCC de courte durée, orientée sur les symptômes, éventuellement dans le cadre de groupes Evt pharmacothérapie adjuvante <i>En l'absence de réponse, en cas de chronicisation ou de trop longue liste d'attente pour une TCC:</i> pharmacothérapie adjuvante (transitoire)
<b>Sévère</b> , autrement dit avec isolement social marqué ou handicap sévère pour les activités de la vie quotidienne	Littérature d'autogestion (www.sgad.ch) TCC au long cours, multimodale, seul et/ou éventuellement dans le cadre de groupes Evt pharmacothérapie adjuvante <i>Si les états anxieux limitent trop fortement la TCC</i> <i>ou en l'absence de réponse:</i> pharmacothérapie adjuvante

La TCC est citée ici à titre d'exemple. Pour ne pas opérer un choix préconçu et pour ne pas privilégier unilatéralement une méthode, nous parlons dans ces recommandations (voir tab. 5) de psychothérapie au sens général du terme et non de méthodes spécifiques.

**Classement par degrés de sévérité:** L'échelle du trouble panique et de l'agoraphobie (PAS; 13 critères) peut être utilisée pour évaluer la sévérité des troubles paniques avec ou sans agoraphobie. Dans sa version d'évaluation par un tiers, un score de 7 à 17 points indique une atteinte légère, un score de 18 à 28 points une atteinte modérée et un score de 29 à 52 points une atteinte sévère. L'échelle de Hamilton (HAMA; 14 items) pour l'anxiété est souvent utilisée dans l'appréciation d'une anxiété généralisée: 9–17 points représentent une affection légère, 18–24 une affection modérée et 25–56 un trouble sévère.

cho-analytiques, thérapies cognitivo-comportementales, thérapie systémique. Le choix d'un traitement psychothérapeutique spécifique dépend de facteurs tels que la préférence du patient. L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale dans les troubles anxieux a été démontrée par de nombreux RCT et donne d'ailleurs de bons résultats à long terme en tant que monothérapie. Les mesures psychoéducatives comportant des informations sur la symptomatologie, l'étiologie et le traitement des troubles anxieux, les expositions avec gestion des réactions, les interventions cognitives, ainsi que des mesures de soutien psychosocial sont des éléments essentiels de la prise en charge. Les mesures pharmacothérapeutiques et psychothérapeutiques doivent être vues comme des partenaires synergiques plutôt que comme des concurrents (tab. 4 et 5 )

Dans le *trouble panique*, le traitement de premier choix est la psychothérapie isolée fondée sur les preuves ou la combinaison d'une psychothérapie isolée fondée sur les preuves avec une pharmacothérapie [5, 6]. Le traitement médicamenteux ne constitue pas un premier choix, car ses résultats à long terme sont clairement in-

férieurs à ceux d'une psychothérapie «evidence based» et à ceux du traitement combiné [7]. Dans l'*anxiété généralisée*, elle est un peu moins efficace que dans les autres troubles anxieux [8]. La thérapie cognitivo-comportementale est efficace dans la *phobie sociale*. Dans ces deux affections, la combinaison d'une psychothérapie fondée sur les preuves et d'une pharmacothérapie n'a pas été suffisamment étudiée versus la psychothérapie fondée sur les preuves seule (anxiété généralisée) ou n'a pas présenté d'avantages par rapport à la thérapie cognitivo-comportementale seule (phobie sociale). Dans les *phobies spécifiques* nécessitant un traitement, la thérapie cognitivo-comportementale seule constitue, comme relevé précédemment, le traitement de premier choix. Les formes de thérapies psychodynamiques sont utilisées chez les patients souffrant de troubles anxieux, mais on ne dispose guère de preuves aujourd'hui démontrant l'efficacité de ces approches, pas plus d'ailleurs que pour d'autres techniques psychothérapeutiques, selon les critères de la médecine fondée sur les preuves. On a pu montrer sur un petit groupe de patients qu'une psychothérapie psycho-analytique centrée sur la panique est efficace chez des sujets souffrant de trouble panique simultanément traité par un ISRS [9]. Un facteur clinique déterminant est la présence concomitante fréquente d'une ou de plusieurs comorbidités psychiques, par ex. une dépression sévère rendant indispensable un traitement pharmacologique. Ces patients ne sont actuellement pas représentés au sein des RCT. Lors de troubles anxieux sévères, les patients ne sont souvent accessibles aux mesures psychothérapeutiques qu'après l'instauration d'une intervention pharmacologique. Pour la psychothérapie aussi, il convient de réévaluer la situation en l'absence de réponse à une thérapie isolée après 4–6 semaines.

## Pharmacothérapie des troubles anxieux dans des situations particulières

### Patients âgés

Il faut tenir compte des spécificités suivantes: plus grande sensibilité aux effets anticholinergiques (par ex. sous ADT ou certains ISRS, par ex. paroxétine), symptômes extrapyramidaux, risque accru d'hypotension orthostatique, modifications de l'ECG et possibles réactions paradoxales aux benzodiazépines. Les ADT et les benzodiazépines sont donc moins appropriés, tandis que les ISRS, les ISRN, la buspirone et le moclobémide paraissent sûrs. Les changements physiologiques liés à l'âge entraînent des modifications du métabolisme et de la pharmacocinétique des médicaments. Globalement, il n'existe que très peu d'études cliniques sur le traitement des troubles anxieux chez les personnes âgées: l'escitalopram, le citalopram, la venlafaxine et la prégabaline étaient efficaces et sûrs [1]. La prescription de ISRS et de ISRN doit toujours faire penser au risque de SIADH avec hyponatrémie.

### Grossesse et allaitement

Pour s'assurer de la sécurité des médicaments durant la grossesse et au cours de l'allaitement, il vaut mieux

**Tableau 5. Combinaison d'une psychothérapie et d'une pharmacothérapie (d'après Rufer [10]).**

Indication à la combinaison d'une psychothérapie et d'une pharmacothérapie	Démarche thérapeutique
Symptômes d'anxiété sévères empêchant une approche psychothérapeutique seule (par ex. trop peu prêt(e) à la prise de risque)	Traitement médicamenteux durant quelques semaines avant le début de la psychothérapie ou en parallèle avec celle-ci
Comorbidité (en particulier une dépression)	Indication dépendant de la sévérité des comorbidités; par ex. dans les dépressions modérées à sévères, indication fréquente à un traitement médicamenteux complémentaire à la psychothérapie
File d'attente pour la psychothérapie	Dans l'attente de pouvoir démarrer la psychothérapie de soutien, en cas de symptômes d'anxiété sévères, pharmacothérapie complémentaire, à diminuer éventuellement de façon progressive à l'instauration de la psychothérapie
Absence de motivation pour une psychothérapie chez un patient correctement informé	Médication seule avec un schéma antidépresseur approprié; planification d'une psychothérapie en parallèle Si toujours pas de motivation suffisante pour la psychothérapie: poursuite d'abord de la pharmacothérapie seule; favoriser par la suite la motivation pour l'application de stratégies d'autogestion active A l'arrêt du traitement médicamenteux, proposer la psychothérapie ou du moins donner des informations de base, y compris de la littérature pour l'autogestion
Pharmacothérapie préexistante au début d'une psychothérapie	Arrêt progressif de la pharmacothérapie dans le cadre de la psychothérapie, pour autant qu'il n'y ait pas d'autre indication à un traitement combiné
Echec d'une psychothérapie	On commencera par vérifier l'adéquation de la démarche psychothérapeutique, le cas échéant on la modifiera et/ou l'intensifiera. A-t-on suffisamment pris en compte les facteurs de stress psychosociaux? A-t-on suffisamment pris en compte les souhaits du patient? Une autre approche psychothérapeutique pourrait-elle être utile? En l'absence de réponse malgré tout: traitement médicamenteux supplémentaire
Symptomatologie légère d'apparition récente, avec agent déclenchant identifiable ou limité dans le temps (par ex. perspective d'examens)	Informations de base de type thérapie comportementale à court terme, ouvrages d'autogestion et éventuellement pharmacothérapie transitoire pour permettre une atténuation des symptômes et un changement au niveau de la situation déclenchante En l'absence de réponse et/ou de changement: psychothérapie
Symptomatologie anxieuse sévère avec important état de nervosité («urgence – état anxieux»)	Benzodiazépine à dose adéquate sur une courte période (quelques jours à 3–4 semaines au maximum) En présence d'autres éléments en faveur d'un traitement combiné: instauration simultanée d'une médication appropriée

consulter une base de données en ligne régulièrement tenue à jour, par ex. [www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch) ou [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de). Durant la grossesse, il convient de se limiter de toute manière à des indications strictes et on évaluera toujours soigneusement le rapport bénéfice-risque. D'après la plupart des travaux de revue, l'administration de ISRS et d'ADT au cours de la grossesse n'augmente pas le risque pour l'enfant, bien que des anomalies discrètes, des naissances prématurées et des complications néonatales aient été observées. Les ISRS et les ADT passent dans le lait maternel à faible concentration; de faibles concentrations de principes actifs ont été trouvées dans le sérum des nourrissons. Si la situation requiert l'administration de doses élevées sur une période prolongée ou qu'un traitement supplémentaire est nécessaire, on recommandera l'arrêt de l'allaitement [1].

#### Comorbidité avec d'autres maladies psychiques

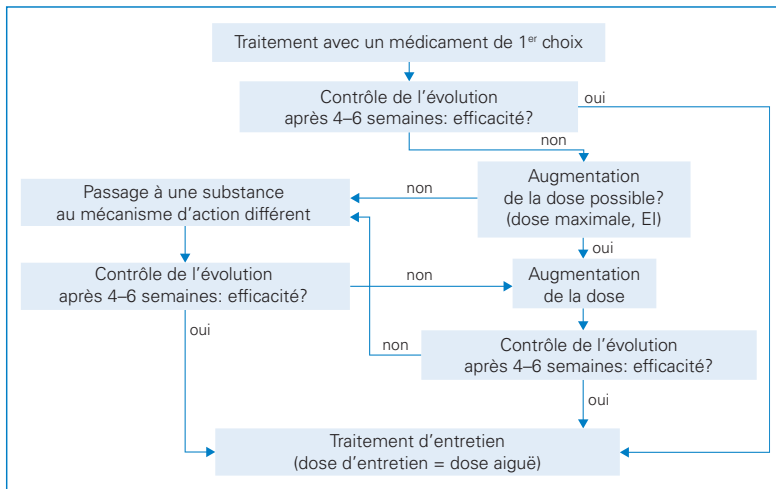
Les troubles anxieux apparaissent souvent avec d'autres problèmes psychiques, notamment des états dépressifs, des troubles somatoformes, une dépendance à l'alcool ou d'autres formes de troubles anxieux. La comorbidité survient souvent plusieurs années après le début du trouble anxieux. Le risque de ce type de complication est particulièrement marqué dans l'anxiété généralisée et le trouble panique. Il existe aussi, dans de nombreux troubles anxieux, un trouble de la

personnalité, sous sa forme dépendante ou anxieuse-évitante. En présence de comorbidités psychiatriques, le traitement se fera à plusieurs niveaux. Outre la comorbidité souvent plus visible, il faut s'attacher à traiter le trouble anxieux de base avec l'intensité requise. Il n'est pas rare de passer à côté des symptômes moins prononcés de l'une des deux affections et donc de ne pas les traiter de façon suffisante. Un trouble anxieux méconnu ou insuffisamment traité peut aboutir à la réapparition des symptômes ou simuler une non-réponse au traitement, par ex. en cas de dépression concomitante. L'évolution de la maladie est alors globalement moins favorable et le risque suicidaire augmente.


#### Résistance au traitement

Il n'existe pas de définition générale du terme de «résistance au traitement». Avant de décider qu'un patient est «résistant au traitement», il faut s'assurer d'un certain nombre de points: le diagnostic est-il correct? Le patient prend-t-il régulièrement ses médicaments? La dose est-elle dans la fourchette thérapeutique? La durée du traitement est-elle suffisante? La psychothérapie est-elle adéquate? Des traitements médicamenteux concomitants (par ex. inducteurs et inhibiteurs du système du cytochrome P450) peuvent fortement influencer l'action des anxiolytiques. Certains facteurs psychosociaux et certaines comorbidités peuvent rendre la thérapie plus dif-





**Figure 1**  
Schéma de pharmacothérapie par étapes.

ficile; les troubles de la personnalité, les abus de substances, ainsi que les dépressions assombrissent le pronostic. On conseille d'une manière générale de modifier la médication lorsque le patient ne manifeste pas une réponse après 4–6 semaines de traitement à doses adéquates (fig. 1 ). En cas d'amélioration partielle à cette échéance, il reste néanmoins encore une chance d'obtenir une réponse dans les 4–6 semaines qui suivent, raison pour laquelle il vaut la peine, dans ces cas, de tenter de poursuivre le traitement, le cas échéant en augmentant les doses. Comme il manque des études contrôlées sur cette question, on ne peut pas émettre actuellement des règles scientifiquement fondées quant à d'éventuels changements des médicaments. Chez les patients âgés, cela peut durer plus longtemps jusqu'à la survenue d'une rémission. La combinaison de plusieurs médicaments est peu étudiée et impose le recours à un avis spécialisé. Elle requiert, notamment en cas d'usage off-label, une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, y compris une bonne connaissance de la littérature et un travail d'information extensif.

### Mise à jour des guidelines thérapeutiques

Les spécificités cliniques de ces guidelines thérapeutiques sont régulièrement mises à jour en conformité

avec les guidelines WFSBP et publiées sur les sites de la SSAD ([www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)), de la SSPB ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)) et de la SSPP ([www.sgpp.ch](http://www.sgpp.ch)).

La SSPP élabore à l'intention de ses membres et dans le cadre de ses efforts pour l'assurance-qualité des recommandations pour les traitements psychiatriques et psychothérapeutiques et d'autres guidelines consacrées à des situations importantes en pratique clinique. Ces recommandations se fondent sur l'état actuel des connaissances scientifiques et sur les expériences pratiques ayant fait leurs preuves. Dans certains cas, d'autres formes de traitement et d'autres méthodes peuvent naturellement aussi mener au but. Les recommandations de la SSPP font régulièrement l'objet de processus de validation. La SSPP publie ses recommandations avec le plus grand soin et dans une forme appropriée pour ses membres et d'autres intéressés éventuels. La décision de se conformer ou non à ces guidelines n'engage pas la responsabilité du médecin, mais ne l'affranchit pas non plus.

### Correspondance:

Prof. Dr méd. Dr rer. nat. Martin E. Keck  
Clienia Privatklinik Schlössli  
Schlösslistrasse 8  
CH-8618 Oetwil am See/Zürich  
[martin.keck@sec.clenia.ch](mailto:martin.keck@sec.clenia.ch)

### Références

- 1 Bandelow B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:248–312.
- 2 Goddard AW, et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:681–6.
- 3 Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002. CD001026.
- 4 Woelk H. Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;321:536–9.
- 5 Ruhmland M, Margraf J. Effektivität psychologischer Therapien von generalisierter Angststörung und sozialer Phobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie*. 2001;11:27–40.
- 6 Ruhmland M, Margraf J. Effektivität psychologischer Therapien von Panikstörung und Agoraphobie: Meta-Analysen auf Störungsebene. *Verhaltenstherapie*. 2001;11:41–53.
- 7 Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Psychotherapy plus antidepressant for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2006;188:305–12.
- 8 Rynn MA, Brawman-Mintzer O. Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS Spectrums*. 2004;9:716–23.
- 9 Milrod B, et al. A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164:265–72.
- 10 Rufer M. Kombination von Psycho- und Pharmakotherapie bei Angststörungen: Gibt es additive Effekte? Forschungsstand und Praxisempfehlungen. *Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie*. 2006;3:30–4.