

ACTUALITES DANS LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DES TROUBLES ANXIEUX

NEWS IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

W. Pitchot¹

ABSTRACT : ANXIETY DISORDERS ARE VERY COMMON IN THE GENERAL POPULATION. THEY ARE ASSOCIATED WITH A CONSIDERABLE PERSONAL SUFFERING AND AN IMPORTANT ECONOMIC BURDEN. COMORBIDITY WITH MENTAL DISORDER AND PHYSICAL ILLNESS IS FREQUENT. THE TREATMENT INCLUDE PHARMACOLOGICAL AND PSYCHOTHERAPEUTICAL INTERVENTIONS THAT HAVE BEEN WELL VALIDATED IN SCIENTIFIC STUDIES. UNFORTUNATELY, MANY PATIENTS REMAIN UNDIAGNOSED AND UNDERTREATED. MOREOVER, THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE AVAILABLE PHARMACOLOGICAL AND PSYCHOLOGICAL TREATMENTS ARE DISAPPOINTING. THAT'S THE REASON WHY PREVENTION HAS TO BE A REAL PRIORITY FOR THE MEDICAL COMMUNITY AND FOR OUR AUTHORITIES.

Key-words : Anxiety disorders – Diagnosis – DSM-5 – Prevention - Treatment

INTRODUCTION

L'anxiété est un affect normal incluant des éléments émotionnels, cognitifs, comportementaux et physiques. Elle ressemble à la peur, mais survient généralement en l'absence d'une menace extérieure clairement identifiable. Si son intensité est modérée, l'anxiété est souvent une bonne chose car elle améliore la performance. Un niveau très élevé d'anxiété peut aussi être considéré comme normal et finalement adaptatif quand il constitue une réponse cohérente et transitoire à une situation. Quand l'anxiété survient sans facteur de stress évident et/ou quand elle perdure malgré la disparition du contexte déclencheur, un diagnostic de trouble anxieux peut alors être envisagé.

Les patients souffrant de troubles anxieux ne sont pas simplement des individus trop anxieux trop souvent. Ils souffrent généralement d'inquiétudes persistantes et irrationnelles, ainsi que de comportements d'évitement de situations qui sont les objets de leurs préoccupations. Ces troubles anxieux sont particulièrement fréquents dans la population générale. Ils ont souvent un début précoce et une évolution chronique. Le handicap associé à ces pathologies est énorme et la souffrance tant sur le plan personnel que familial est considérable. En outre, les troubles anxieux sont associés à une comorbidité importante avec d'autres troubles mentaux comme la dépression, le trouble bipolaire ou l'abus de substance, mais aussi avec des affections somatiques.

La prise en charge de ces patients est loin d'être facile. D'abord, les sujets souffrant de troubles anxieux font rarement la démarche de consulter un spécialiste. Le recours à un professionnel est souvent déclenché par l'apparition d'un trouble

comorbide. Ensuite, l'établissement d'un diagnostic précis est considéré comme assez complexe. Beaucoup de patients atteints d'un trouble anxieux seront traités pour une anxiété excessive ou uniquement pour la pathologie associée qui aura justifié la démarche de demande de soins. Enfin, les approches thérapeutiques sont toujours assez peu structurées, mal coordonnées voire incohérentes.

Aujourd'hui, malgré une meilleure connaissance des circuits neuronaux impliqués dans l'anxiété pathologique, le développement de la psychopharmacologie et de la psychothérapie, l'efficacité et l'acceptabilité des traitements proposés en pratique clinique restent décevantes. Le but de cet article est d'aborder les changements nosographiques apportés par le DSM-5 (APA 2013) et les nouvelles lignes directrices dans le traitement médicamenteux des troubles anxieux en se basant notamment sur l'actualisation du consensus de la Société Britannique de Psychopharmacologie (Baldwin et al. 2014).

PREVENTION

Aujourd'hui, la prise en charge des troubles anxieux doit aller au-delà du curatif et envisager la mise en place d'une stratégie de prévention (Vazquez-Bourgon et al. 2013). Cette idée d'un dépistage et d'un traitement précoce a été largement négligée dans le champ de la santé mentale alors qu'elle est l'objet de toutes les priorités dans la pratique médicale. En fait, seul le domaine de la psychose a vu émerger des initiatives structurées d'interventions précoces. L'impact thérapeutique de cette stratégie en termes de rémission et de récupération fonctionnelle

⁽¹⁾ Professeur, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège

est aujourd'hui évident. Malheureusement, dans le domaine des troubles anxieux, les structures permettant un dépistage précoce et des soins adaptés sont très limitées. Or, les troubles anxieux apparaissent généralement avant l'âge de 30 ans.

En fait, dépister un trouble anxieux au stade de l'enfance, de l'adolescence ou au début de l'âge adulte est loin d'être facile. En effet, il est particulièrement ardu de distinguer un trouble anxieux débutant d'une évolution psychopathologique bénigne et transitoire. Le danger est de mettre en place des thérapeutiques inadéquates et surtout inutiles. L'enjeu est notamment de faire la différence entre une anxiété pathologique et une réaction émotionnelle normale. Le développement d'un modèle d'intervention précoce doit donc prendre en considération les frontières du normal et du pathologique et définir des stades d'évolution de la maladie de manière à mieux caractériser les possibilités thérapeutiques.

Ce modèle d'intervention précoce se base sur l'idée que l'évolution d'un trouble anxieux ira d'une phase de « risque de développer la maladie » à l'entité diagnostique clairement établie en passant par un stade prodromique (McGorry et al. 2006). Plusieurs éléments cliniques et pronostics peuvent permettre de caractériser ces différentes phases. Le stade le plus précoce est logiquement associé au meilleur pronostic et nécessite généralement des interventions thérapeutiques peu invasives. La psychothérapie seule est sans doute le choix le plus adéquat au début du processus d'évolution d'un trouble anxieux.

L'objectif le plus ambitieux et donc le plus difficile à atteindre est sans doute de repérer les personnes asymptomatiques, mais à risque de développer la maladie. Ce type de projet nécessite la définition de facteurs prédictifs de la pathologie. Classiquement, on considère que l'apparition d'un trouble anxieux résulte d'une interaction entre des éléments génétiques et des facteurs environnementaux. La pathogénie d'un trouble anxieux est associée à une héritabilité comprise entre 20 et 50 %. Cela montre l'importance des facteurs extérieurs et notamment des événements de vie. Au cours de ces dernières années, on s'est particulièrement intéressé au rôle des expériences traumatiques précoces comme les abus physiques et sexuels. En effet, l'exposition à un stress important dans l'enfance ou l'adolescence augmente la réactivité au stress à l'âge adulte notamment par l'entretien d'une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Heim et al 1999). En particulier, l'interaction prédisposition génétique – événement stressant au cours des phases critiques du développement favorise une vulnérabilité au stress et accentue le risque de développer un trouble anxieux.

L'intérêt majeur d'un dépistage précoce est d'éviter la résistance au traitement et donc un mauvais pronostic. En santé mentale, le délai entre l'apparition des premiers signes d'une maladie, le diagnostic et le traitement est habituellement long. Les troubles anxieux n'échappent à cette observation.

DIAGNOSTIC DES TROUBLES ANXIEUX (DSM-5)

TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

La caractéristique principale du trouble anxieux généralisé (TAG) est cette tendance à l'anticipation anxieuse, à l'appréhension. La personne souffrant d'un TAG décrit une anxiété véritablement excessive et surtout une inquiétude disproportionnée et difficile à contrôler. Ces soucis excessifs concernent de nombreux domaines de la vie. Cependant, ces patients consultent prioritairement leur médecin traitant, non pas pour ces préoccupations permanentes, mais pour des symptômes somatiques comme la tension musculaire, l'insomnie, la fatigue, l'irritabilité, ou des troubles digestifs. Ces symptômes physiques associés aux distorsions cognitives vont avoir un impact significatif sur le fonctionnement de l'individu sur le plan social, professionnel et familial. Le TAG augmente aussi le risque de développer un épisode dépressif majeur ainsi qu'une affection somatique (troubles cardio-vasculaires) et entraîne souvent des phénomènes d'auto-médication (principalement avec des benzodiazépines) et d'alcoolisation.

La prévalence sur la vie du TAG est de 4,3 % avec un rapport H:F de 1:1.8 avec un âge moyen de début de la maladie de 30 ans (Kessler et al. 2005). En 2004, Anseau et al. ont rapporté une prévalence de 10,3 % dans un échantillon de patients suivis en médecine générale (sur base des critères DSM-IV). Une étude Britannique utilisant les critères ICD-10 a mis en évidence que 3 % des personnes interrogées souffraient d'un TAG, mais que seuls 8 % des sujets diagnostiqués étaient traités soit par psychothérapie, soit par médicaments (Bebbington et al. 2000). Dans l'immense majorité des cas, le TAG est diagnostiqué grâce à la présence d'une comorbidité.

TROUBLE PANIQUE

Selon le DSM-5, une attaque de panique est une période bien délimitée marquée par l'occurrence soudaine d'une appréhension intense, d'une peur ou d'une terreur souvent associée à des sensations de catastrophe imminente. Elle est accompagnée par au moins 4 parmi 13 symptômes somatiques ou cognitifs parmi lesquels on retrouve notamment des douleurs ou une gêne thoracique, une sensation de souffle coupé, une accélération du rythme cardiaque, des douleurs ou une gêne thoracique ou une sensation d'étranglement. L'attaque de panique a un début soudain et atteint rapidement son acmé (habituellement en dix minutes ou moins) ; elle est souvent accompagnée d'une sensation de danger ou de catastrophe imminente et d'un besoin urgent de s'échapper. Dans le DSM-5, au moins une des attaques doit avoir été accompagnée pendant un mois (ou plus) de un (ou deux) des symptômes suivants : 1) crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique ou préoccupations à propos des conséquences possibles de l'attaque ; 2) changement de comportement important en relation avec les attaques (évitement de situations potentiellement déclenchantes).

Les personnes souffrant d'attaques de panique décrivent souvent une impression de mort imminente, une peur de perdre le contrôle d'eux-mêmes, d'avoir une crise cardiaque, ou de « devenir fou ». Ils ressentent habituellement le besoin urgent de fuir l'endroit où l'attaque est survenue.

Les attaques de panique peuvent survenir dans plusieurs troubles anxieux comme le trouble panique, la phobie sociale, la phobie simple, ou l'état de stress post-traumatique. Le diagnostic différentiel entre ces différents troubles anxieux nécessite la prise en compte du contexte dans lequel survient l'attaque de panique.

Les complications psychiatriques sont fréquentes dans le trouble panique et en particulier la dépression majeure et l'abus de substances (alcool, cannabis, benzodiazépines).

Le trouble panique est souvent associé à des pathologies somatiques. En pratique, faire le diagnostic différentiel entre une attaque de panique et une affection somatique est assez difficile. L'anxiété peut être un élément symptomatique d'une affection physique. Les manifestations anxieuses peuvent contribuer à l'aggravation ou à la décompensation d'une pathologie organique préexistante. Les troubles endocriniens comme l'hyperthyroïdie, les affections cardio-vasculaires et certains troubles neurologiques (maladie de Parkinson, épilepsies partielles, tumeurs cérébrales) sont les diagnostics les plus fréquents.

La prévalence sur la vie du trouble panique est de 3,8 % avec un rapport H:F de 1:1,8 et un âge moyen de début de la maladie de 23 ans (Kessler et al. 2005).

TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE

La caractéristique principale de l'anxiété sociale est la peur intense, persistante et irraisonnée d'être exposé à l'observation attentive d'autrui. Elle correspond aussi à la crainte d'être évalué par d'autres personnes dans des situations sociales ou de performance. En général, les personnes qui en souffrent craignent d'agir de façon embarrassante ou humiliante. Les situations anxiogènes sont évitées ou vécues avec une anxiété et une détresse intenses. Le trouble anxiété sociale va avoir un impact important sur le fonctionnement de l'individu perturbant sérieusement ses relations avec les autres, sa vie professionnelle et familiale.

Dans le DSM-5, la caractéristique « type généralisé » a été supprimée pour mettre en évidence que le caractère envahissant du trouble est plutôt la norme que l'exception. On peut par contre spécifier le sous-type « performance uniquement » pour désigner une forme moins sévère et moins handicapante. Un autre changement important est que le sujet ne doit pas obligatoirement reconnaître le caractère excessif ou irraisonné de la peur. Enfin, si une autre affection médicale est présente (maladie de Parkinson, obésité, bégaiement), la peur, l'anxiété ou l'évitement ne doivent pas être liés ou expliqués par la pathologie (p. ex. avoir peur de montrer qu'on a des tremblements dû à la maladie de Parkinson).

Le diagnostic du trouble anxiété sociale isolé n'est pas forcément difficile. Cependant, repérer la maladie chez des patients souffrant de dépression majeure, d'une schizophrénie, d'un trouble alimentaire ou d'un trouble obsessionnel-compulsif sera beaucoup plus problématique. Une personnalité évitante pourra être diagnostiquée indépendamment de l'anxiété sociale. En fait, la comorbidité psychiatrique (dépression, dépendance à l'alcool, abus de cannabis) est également très fréquente dans l'anxiété sociale.

La prévalence sur la vie du trouble anxiété sociale est de 10,7 % avec un rapport H:F de 1:1,4 et un âge moyen de début de la maladie de 15 ans (Kessler et al. 2005).

ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

Dans le DSM-5, le trouble de stress post-traumatique a été placé dans un nouveau chapitre appelé « Troubles liés au traumatisme ou au stress » dans lequel on retrouve également le stress aigu, le trouble d'adaptation, le trouble d'engagement social désinhibé et le trouble réactif de l'attachement. La création d'un chapitre distinct des troubles anxieux permet de mettre en exergue la diversité des présentations cliniques susceptibles d'apparaître à la suite d'une expérience traumatique.

Dans le DSM-5, pour poser le diagnostic d'état de stress post-traumatique, la personne doit avoir été exposée à un événement traumatique. À côté des événements traumatiques qu'on retrouve dans le DSM-IV (la mort ou la menace de mort, les blessures graves ou la menace de blessures et la menace pour l'intégrité physique), le DSM-5 a ajouté de manière spécifique l'agression sexuelle ou la menace d'une telle agression. La nouvelle version du DSM accepte qu'un individu puisse être traumatisé de par sa proximité émotionnelle avec une victime (famille, amis) ou parce qu'il a été confronté de manière répétée à des récits sordides en raison de ses activités professionnelles (policier, pompier, ambulancier). En outre, dans le DSM-5, il n'est plus nécessaire que la réaction du sujet à l'événement se soit traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

Dans le DSM-IV, on reprend un ensemble de 17 symptômes répartis dans 3 catégories (reviviscences, évitements persistants et émoussement de la réactivité générale, et l'activation neurovégétative). Le DSM-5 propose 4 groupes reprenant 20 symptômes. Le critère C du DSM-IV a été scindé en 2 clusters : les comportements d'évitement et les altérations négatives dans les cognitions et l'humeur. Parmi les nouveaux symptômes, on retrouve notamment les états émotionnels négatifs persistants (peur, horreur, colère, culpabilité ou honte), et le comportement imprudent et/ou auto-destructeur. Dans le cadre du diagnostic, on peut préciser si le patient présente des symptômes dissociatifs de dépersonnalisation et/ou de déréalisation. La distinction entre l'état de stress post-traumatique aigu (la durée des symptômes est de moins de 3 mois) et chronique (persistance des symptômes au-delà de 3 mois) est supprimée dans le DSM-5. Enfin, une catégorie « préscolaire » appliquée aux enfants jusqu'à l'âge de 6 ans a été introduite.

La prévalence sur la vie de l'état de stress post-traumatique est de 6,8 % avec un rapport H:F de 1:2 (Kessler et al. 2005). Seuls 5 à 9 % des personnes exposées à un événement traumatique développeront le trouble.

TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

Dans le DSM-5, le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est classé dans une catégorie spécifique appelée « Troubles obsessionnel-compulsif et connexes ». On y trouve de nouveaux troubles comme le trouble d'accumulation compulsive ou le trouble d'excoriation compulsive et des troubles qui étaient classés ailleurs dans le DSM-IV. Les troubles qui ont été changés de catégorie sont le trouble dysmorphie corporelle qui était reprise auparavant dans les troubles somatoformes et la trichotillomanie qui était reprise dans les troubles de contrôle des impulsions.

Le TOC est toujours caractérisé par la présence d'obsessions et/ou de compulsions. Les obsessions sont des pensées répétitives, non-désirées qui impliquent généralement des thèmes de menace et/ou de danger. Les obsessions les plus courantes comprennent la peur d'une contamination, le doute pathologique, des pensées intrusives à caractère sexuel, une recherche de symétrie. Les compulsions sont des comportements répétitifs (lavage des mains, ordonner, vérifier, prier, compter, répéter des mots en silence) en réponse à la détresse générée par le contenu des obsessions.

Dans le DSM-5, on peut spécifier si le patient a une bonne prise de conscience, peu de prise de conscience ou aucune prise de conscience/délinant. Ce dernier spécificateur permet de mieux définir les cas où les croyances du TOC ont un caractère véritablement délirant. On peut également spécifier si l'individu souffre d'un tic ou a des antécédents de tic.

La comorbidité est fréquente, deux patients sur trois ayant au moins une autre affection psychiatrique, la dépression majeure étant le trouble le plus fréquent. On retrouve aussi souvent un autre trouble anxieux, un trouble alimentaire ou une dépendance à une substance.

La prévalence sur la vie est entre 1,9 et 3,3 % avec un rapport H:F de 1:1 et un âge moyen de début de la maladie de 21 ans (Kessler et al. 2005). Un début précoce (avant la puberté) se rencontre dans environ 21 % des cas.

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DES TROUBLES ANXIEUX

TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

Les médicaments approuvés par les autorités de régulation Européennes sont l'escitalopram (Sipralaxa[®]), la venlafaxine (Efexor[®]), la duloxétine (Cymbalta[®]), la paroxétine (Serostat[®]) et la prégabaline (Lyrica[®]).

Cependant, d'autres antidépresseurs ont également fait la preuve de leur efficacité comme le citalopram (Cipramil[®]), la sertraline (Serlain[®]), l'imipramine (Tofranil[®]), la trazodone (trazolan[®]) et l'agomélatine (Valdoxan[®]) (Baldwin 2011a ; 2011b). Parmi les produits évalués dans des études contrôlées versus placebo, on retrouve également d'autres substances comme les benzodiazépines (alprazolam, diazépam, lorazépam), la buspirone (Buspar[®]), des antipsychotiques (quétiapine (Séroquel[®])), ou l'antihistaminique hydroxyzine (Atarax[®]). En 2007, Hidalgo et coll. ont montré que l'ampleur de l'effet des traitements pharmacologiques du TAG était de 0.39. Les médications avec l'ampleur de l'effet le plus important étaient la prégabaline, l'hydroxyzine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Globalement, les études n'ont pas démontré une relation dose-efficacité pour les antidépresseurs (Baldwin et al. 2011). Par contre, une telle relation existerait pour la prégabaline.

Les antidépresseurs de type IRSN et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ainsi que la prégabaline sont considérés comme les traitements de première intention. L'idéal est de combiner ces traitements pharmacologiques avec une approche psychothérapeutique de type thérapie cognitivo-comportementale (TCC). En cas d'inefficacité, on augmentera d'abord la dose de ces médications et en particulier de la prégabaline. On peut aussi changer de traitement en envisageant une autre molécule reprise dans les thérapeutiques de première intention. Dans certains cas, on peut associer une benzodiazépine, un ISRS ou un IRSN et la prégabaline (Rickels et al 2012). Aujourd'hui, c'est également assez classique d'ajouter un antipsychotique atypique comme la quétiapine, l'olanzapine (Zyprexa[®]) ou l'aripiprazole (Abilify[®]) généralement à de faibles doses. En Belgique, le clinicien utilise volontiers des alternatives comme le sulpiride (Dogmatil[®]) ou l'amisulpride (Solian[®]).

La médication doit être maintenue pendant minimum 18 mois chez les patients ayant répondu au traitement. L'arrêt devra se faire très progressivement (souvent sur une période de 3 mois) notamment pour éviter un syndrome d'interruption et un rebond symptomatique (Baldwin et al. 2014).

TROUBLE PANIQUE

Les ISRS sont considérés comme les traitements de première intention. L'efficacité de tous les ISRS a été démontrée dans des études randomisées réalisées en double-aveugle et contrôlées versus placebo (Batelaan et al. 2012). Globalement, ces antidépresseurs sont équivalents en termes d'efficacité, les différences se marquant au niveau du profil d'effets secondaires. Cependant, une étude suggère une plus grande efficacité de l'escitalopram comparée au citalopram (Bandelow et al. 2007). D'autres produits ont également prouvé leur efficacité comme la venlafaxine, des tricycliques (clomipramine (Anafranil[®]), imipramine, désipramine (Pertofran[®])), un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (réboxétine (Edronax[®]), des inhibiteurs de la monoamine oxydase (phénelzine (Nardelzine[®])) et des benzodiazépines (alprazolam, diazépam, lorazépam, clonazépam).

(Batelaan et al. 2012). La mirtazapine pourrait aussi avoir une certaine efficacité (Ribeiro et al. 2001). Par contre, le bupropion (Wellbutrin[®]), les beta-bloquants (propranolol (Indéral[®])) et la buspirone ne sont pas efficaces.

Habituellement, l'effet anxiolytique se manifeste après 2 à 4 semaines mais chez certains patients il peut être nécessaire d'attendre 6 à 8 semaines (Bandelow et al. 2013). Des phénomènes de sur-stimulation avec des symptômes de type nervosité, agitation, insomnie ou une augmentation de l'anxiété sont fréquents chez les patients traités par antidépresseurs pour un trouble panique. Idéalement, on débutera le traitement par une faible dose ou on prescrira pendant les premiers jours ou les premières semaines de petites doses de benzodiazépine (p. ex. 0.5 à 2 mg d'alprazolam) ou de sulpiride (2 à 3 fois 50 mg). Quand la médication est efficace, elle doit être maintenue pendant minimum 6 mois. L'arrêt devra être planifié sur une longue période (environ 3 mois). Les conditions de l'arrêt du médicament seront d'autant meilleures qu'on aura privilégié une approche thérapeutique mixte médicamenteuse et psychothérapeutique (TCC).

Dans 20 à 40 % des patients traités avec une thérapeutique adaptée restent symptomatique. Avant d'envisager un changement de traitement, on doit d'abord évaluer le niveau d'observance thérapeutique, la dose de la médication prescrite et la durée du traitement. La seconde étape consiste à changer de molécule. Si la monothérapie se révèle inefficace, une stratégie de potentialisation peut être envisagée. Dans une étude randomisée contrôlée versus placebo, l'association fluoxétine-Pindolol était supérieure au maintien de la fluoxétine seule (Hirschmann et al. 2000). Un traitement associant le valproate de sodium (Dépakine[®]) et le clonazépam (Rivotril[®]) est également apparu efficace chez des patients résistants à de nombreuses options thérapeutiques (Ontiveros et Fontaine 1992). Des rapports de cas ont suggéré une efficacité pour l'olanzapine (Hollifield et al. 2005) et la quétiapine (Pitchot et Ansseau 2012). Des médicaments utilisés dans le traitement d'autres troubles anxieux comme la duloxétine, la buspirone ou la prégabaline peuvent être envisagés.

TROUBLE ANXIÉTÉ SOCIALE

La plupart des antidépresseurs ISRS (escitalopram, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) ainsi que la venlafaxine sont les traitements de première intention. L'escitalopram pourrait se révéler supérieure à la paroxétine (Lader et al. 2004). L'IMAO phénelzine et l'inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A le moclobémide (Aurorix[®]) ont également fait la preuve de leur efficacité. Les données sont plus limitées pour les tricycliques ou la mirtazapine. Des benzodiazépines (clonazépam, bromazépam), des antiépileptiques (gabapentine (Neurontin[®]), prégabaline) et l'olanzapine semblent également efficaces dans le traitement aigu.

Le traitement par ISRS ou IRSN doit idéalement être continué pendant une période de 12 à 24 semaines avant de pouvoir évaluer sérieusement l'efficacité de la médication. En effet,

une analyse post hoc des données cliniques sur la paroxétine montre que des patients ne répondant pas après 8 semaines peuvent devenir répondeurs après 4 semaines supplémentaires (Stein et al. 2002). Si la thérapeutique est efficace, elle doit être continuée pendant au moins 6 mois.

En cas de résistance au traitement, on peut envisager d'augmenter la dose de la médication initiale. Cependant, les données scientifiques ne sont pas en faveur d'une relation dose-efficacité (Simon et al. 2010). Un changement de traitement peut aussi être intéressant (Blanco et al 2013). Par contre, très peu de données scientifiques sont disponibles sur l'utilité d'une association de différentes molécules. En pratique, les antipsychotiques atypiques sont de plus en plus utilisés en clinique, mais en l'absence de preuves scientifiques leur prescription devrait rester limitée.

ÉTAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

Prévenir l'apparition d'un état de stress post-traumatique chez les personnes exposées à des événements traumatiques importants est un enjeu essentiel. Différentes stratégies ont été évaluées scientifiquement. La prescription précoce de benzodiazépines ne prévient pas l'émergence de symptômes post-traumatiques (Gelpin et al. 1996). L'administration aiguë de propranolol (160 mg/j) est apparue supérieure au placebo dans la réduction de symptômes post-traumatiques et de l'hyperactivité physiologique, mais pas dans l'apparition du syndrome de stress post-traumatique (Pitman et al. 2002). L'injection intraveineuse d'hydrocortisone s'est aussi révélée supérieure au placebo dans la prévention des symptômes post-traumatiques, notamment chez des personnes présentant des réactions de stress après avoir été exposées à des situations traumatiques (Zohar et al. 2011). Dans une petite étude randomisée versus placebo, la sertraline est apparue efficace (Stoddard et al. 2011). Cependant, la technique de prévention la plus adaptée est sans doute la thérapie cognitivo-comportementale focalisée sur le trauma (Roberts et al. 2009). Le debriefing psychologique recommandé pendant de nombreuses années est associé à une efficacité limitée (Debabèche et al. 2012).

Des études randomisées contrôlées versus placebo ont démontré l'efficacité de plusieurs ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline), de la venlafaxine, de l'amitriptyline, de l'imipramine, de la mirtazapine, et de la phénelzine (Ipser et Stein 2012). Deux antipsychotiques atypiques (rispéridone (Risperdal[®]), olanzapine) ont également fait preuve de leur efficacité (Padala et al 2006 ; Carey et al 2012). Par contre, les résultats se sont avérés négatifs pour l'alprazolam, le citalopram et l'acide valproïque (Ipser et Stein 2011).

Dans le stress post-traumatique, la plupart des études longitudinales sont rétrospectives. On dispose donc d'assez peu de données concernant le traitement à long terme. Comme pour les autres troubles anxieux, la médication doit être maintenue pendant au moins 12 semaines avant d'évaluer le niveau d'efficacité. En cas de réponse, le traitement doit être prolongé pendant minimum 6 mois. Idéalement, la thérapeutique médi-

camenteuse sera associée à une psychothérapie de type TCC ou à l'EMDR (désensibilisation et reprogrammation par mouvements des yeux) (Bisson et Andrew 2007).

Dans l'ESPT, un nombre important patients ne répond pas au traitement médicamenteux ou à la psychothérapie. Le passage à un traitement dont l'efficacité a été démontrée est la première stratégie à envisager. La potentialisation avec une autre médication comme un antipsychotique atypique s'est révélée décevante (Krystal et al. 2011).

TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (TOC)

Sur base des études d'enregistrement et des méta-analyses, on peut dire que la clomipramine et les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine) sont les traitements les plus efficaces (Soomro et al 2008). L'efficacité de la clomipramine pourrait être supérieure à celle de la plupart des ISRS (Ackerman et Greenland 2002). Une plus grande efficacité serait associée aux dosages les plus élevés. En pratique clinique, dans la prise en charge du TOC, on n'hésite pas à augmenter la dose de clomipramine au-delà de 200 mg. On doit évidemment être particulièrement prudent avec des doses dépassant les 250 mg. Les doses seront également assez éle-

vées pour les ISRS (p.ex. 200 mg pour la sertraline, ou 80 mg pour la fluoxétine).

Dans le TOC, le délai d'action des traitements pharmacologiques est généralement assez long dépassant bien souvent les 2 à 3 mois. En cas d'efficacité, le traitement médicamenteux sera maintenu pendant minimum 1 an et bien souvent pendant toute la vie du patient. En effet, le taux de récurrence est particulièrement élevé.

Chez les patients résistants aux ISRS, l'adjonction d'un antipsychotique (halopéridol, aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) est apparue efficace dans 30% des cas (Fineberg et al. 2006). Une méta-analyse a montré que la présence de tics était un indice prédictif de la réponse à une potentialisation avec un antipsychotique et que la rispéridone semblait avoir un avantage sur les autres (Bloch et al. 2006). Une autre alternative consiste à utiliser des doses très élevées (au-delà des recommandations reprises dans la notice) de ISRS. Enfin, on peut changer de molécule, notamment essayer un autre ISRS et/ou passer à la clomipramine. Quand la pharmacologie et la psychothérapie échouent, on peut alors envisager la stimulation cérébrale profonde.

CONCLUSION

Les troubles anxieux représentent un véritable problème de santé publique. Pourtant, en dépit de leur fréquence, de leur impact en termes d'invalidité et de souffrance, et le coût économique qui y est associé, les troubles anxieux sont toujours sous-diagnostiqués et sous-traités. Les traitements médicamenteux et psychothérapeutiques restent d'une efficacité trop limitée. Peu de recherches spécifiques sont réalisées dans le domaine de l'anxiété. En outre, la prévention est largement sous-financée. On continue à privilégier le curatif aux dépens du préventif.

Le développement d'initiatives favorisant le dépistage et une prise en charge adéquate des troubles anxieux est une priorité. La détection de ces pathologies doit se faire au niveau de la médecine générale, de la médecine interne, de la psychiatrie, mais aussi de la médecine scolaire et de la médecine du travail. L'objectif est non seulement la mise en place d'un traitement adapté pour des troubles anxieux clairement identifiés mais également d'éviter la prescription de psychotropes pour des symptômes anxieux légers et transitoires.

Cet article a été rédigé avec le soutien de Pfizer sans intervention de Pfizer dans son contenu.

RÉSUMÉ

Les troubles anxieux sont très fréquents dans la population générale. Ils sont associés à une souffrance personnelle considérable et un impact économique important. La comorbidité avec un autre trouble mental et/ou une affection physique est fréquente. Le traitement comprend des interventions pharmacologiques et psychothérapeutiques bien validées sur le plan scientifique. Malheureusement, beaucoup de patients sont toujours sous-diagnostiqués et sous-traités. En outre, l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux et psychologiques sont souvent décevants. C'est la raison pour laquelle la prévention doit devenir une véritable priorité pour le monde médical comme pour nos autorités.

Mots-clés : Troubles anxieux – Diagnostic – DSM-5 – Prévention – Traitement

SAMENVATTING

Angst syndromen zijn zeer vaak in de algemene bevolking. Zij worden verenigd met een aanzienlijk persoonlijk lijden en belangrijke economische last.

Comorbiditeit met een andere psychische onrust en/of een lichamelijke aandoening is frequent. De behandeling omvat goed gevalideerde farmacologische en psychotherapeutische acties op wetenschappelijk niveau. Jammer genoeg, blijven vele patiënten niet gediagnostiseerd en onderaangenomen.

Trouwens zijn de doeltreffendheid en de tolerantie van de beschikbare farmacologische en psychologische behandelingen teleurstellend. Daarom moet de preventie de reële prioriteit voor de geneeskundige gemeenschap en onze autoriteiten zijn.

RÉFÉRENCES

1. Ackerman DL et Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22, 309-317 (2002).
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders. Washington DC : American Psychiatric Pub (2013).
3. Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Aff Disord* 78, 49-55 (2004).
4. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder : Systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 342, d1199 (2011a).
5. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder : A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 28, 403-439 (2014).
6. Bandelow B, Stein DJ, Dolberg OT, et al. Improvement of quality of life in panic disorder with escitalopram, citalopram, or placebo. *Pharmacopsychiatry* 40, 152-156 (2007).
7. Bandelow B, Baldwin DS, Zwanzger P. Pharmacological treatment of panic disorder. In Baldwin DS, Leonard BE (eds) : *Anxiety disorders*, Basel Karger, vol 29, pp 128-143 (2013).
8. Batelaan NM, Van Balkom AJLM, Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder : An update. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, 403-415 (2012).
9. Bebbington PE, Brugha TS, Meltzer H, et al. Neurotic disorders and the receipt of psychiatric treatment. *Psychol Med* 30, 1369-1376 (2000).
10. Bisson J et Andrew M. Psychological treatment of post-traumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : CD003388 (2007).
11. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, et al. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 235-249 (2013).
12. Bloch MH, Weisenberger AL, Kelmendi B, et al. A systematic review : anti-psychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11, 622-632 (2006).
13. Carey P, Suliman S, Ganesan K, et al. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder : Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Human Psychopharmacol* 27, 386-391 (2012).
14. Debabeche C, Anseau M, Pitchot W. Post-traumatic stress disorder and psychological debriefing : a controversial topic. *Rev Méd Liège* 67, 11-15 (2012).
15. Fineberg NA, Stein DJ, Premkumar P, et al. Adjunctive quetiapine for serotonin reuptake inhibitor-resistant obsessive-compulsive disorder : a meta-analysis of randomized controlled treatment trials. *Int Clin Psychopharmacol* 21, 337-343 (2006).
16. Gelpin E, Bonne O, Peri T, et al. Treatment of recent trauma survivors with benzodiazepines : A prospective study. *J Clin Psychiatry* 57, 390-394 (1996).
17. Heim C et Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain system involved in pathophysiology of anxiety and affective disorders ; *Biol Psychiatry* 46, 1509-1522 (1999).
18. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 21, 864-872 (2007).
19. Hirschmann S, Dannon PN, lancu I, et al. Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder : A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 20, 556-559 (2000).
20. Hollifield M, Thompson PM, Ruiz JE, et al. Potential effectiveness and safety of olanzapine in refractory panic disorder. *Depress Anxiety* 21, 33-40 (2005).
21. Ipser JC et Stein DJ. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int j Neuropsychopharmacol* 15, 825-840 (2012).
22. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 62, 593-602 (2005).
23. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, et al. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD : A randomized trial. *JAMA* 306, 493-502 (2011).
24. Lader M, Stender K, Burger V, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder : Randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 19, 241-248 (2004).
25. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et al. Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 40, 616-622 (2006).
26. Ontiveros A et Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 17, 78-80 (1992).
27. Padala PR, Madison J, Monahan M, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *Int Clin Psychopharmacol* 21, 275-280 (2006).
28. Pitchot W, Anseau M. efficacy of quetiapine in treatment-resistant panic disorder : a case report. *Asian J Psychiatry* 5, 204-205 (2012).
29. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 51, 189-192 (2002).
30. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol res* 34, 1303-1307 (2001).
31. Rickels K, Shiovit TM, Ramey TS, et al. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder with partial response to SSRI or SNRI treatment. In *Clin Psychopharmacol* 27, 142-150 (2012).
32. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, et al. Multiple sessions early psychological interventions for the prevention of post-traumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 3 : CD006869. DOI : 10.1002/14651858.CD006869.pub2 (2009).
33. Simon NM, Worthington JJ, Moshier SJ, et al. Duloxetine for the treatment of generalized social anxiety disorder : A preliminary randomized trial of increased dose to optimize response. *CNS Spectr* 15, 367-373 (2010).
34. Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive-compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD001765. DOI : 10.1002/14651858.CD001765.pub3 (2008).
35. Stein DJ, Stein MB, Pitts CD, et al. Predictors of response to pharmacotherapy in social anxiety disorder : An analysis of 3 placebo-controlled paroxetine trials. *J Clin Psychiatry* 63, 152-155 (2002).
36. Stoddard FJ Jr, Luthra R, Sorrentino EA, et al. A randomized controlled trial of setraline to prevent posttraumatic stress disorder in burned children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21, 469-477 (2011).
37. Vazquez-Bourgon J, Herran A, Vazquez-Barquero JL. The early phases of anxiety disorders : from prevention to treatment. In Baldwin DS, Leonard BE (eds) : *Anxiety disorders*, Basel Karger, vol 29, pp 98-110 (2013).
38. Zohar J, Yahalom H, Kozlovsky N, et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma alter trajectory of PTSD : Interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 21, 796-809 (2011).