

## Mise à jour dans le traitement des troubles anxieux

Jean-Pierre Bernier, Isabelle Simard

### Résumé

**Objectif :** Discuter de la place des traitements pharmacologiques dans les troubles anxieux les plus fréquents, soit le trouble d'anxiété généralisé, le trouble panique et l'anxiété sociale.

**Source des données :** Les lignes directrices de l'Association des psychiatres du Canada publiées en juillet 2006 ont été révisées. Une recherche orientée sur le traitement des troubles anxieux a également été effectuée dans Medline sur une période allant de 1995 à 2006, en utilisant les mots clés suivants : *anxiety disorder*, *panic disorder*, *social phobia*, antidépresseur, benzodiazépine.

**Analyse de données :** Le traitement de l'anxiété peut être complexe. Il nécessite un diagnostic approprié, et le choix de la thérapie repose sur les facteurs de risque du patient, ses antécédents et la présence de comorbidités. Il importe de bien soulager les patients atteints puisque, de par leur nature invalidante, ces troubles ont un impact majeur sur leur qualité de vie.

Après avoir abordé la classification et l'étiologie de l'anxiété, nous mettrons en lumière les lignes directrices de traitement pour ces différents troubles anxieux, en précisant la place de chacune des options thérapeutiques, la durée de traitement et les médicaments à éviter. L'utilisation des benzodiazépines sera également traitée et leur place dans la thérapie sera précisée.

**Conclusion :** Les troubles anxieux sont parmi les troubles mentaux les plus répandus. Un diagnostic approprié est très important, puisque le choix d'un médicament devra être fait en fonction du trouble d'anxiété présenté par le patient. Des études futures devraient guider le développement de nouvelles approches thérapeutiques et préciser la durée optimale de la thérapie.

**Mots clés :** troubles anxieux, trouble d'anxiété généralisé, trouble panique, anxiété sociale, traitement pharmacologique.

### Introduction

Les troubles anxieux, tels qu'ils sont définis dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM-IV-TR), constituent le groupe de désordres psychiatriques dont la prévalence est la plus élevée dans notre

population, puisqu'elle s'étend de 10,4 à 28,8 % selon le type de trouble anxieux<sup>1-3</sup>. Ils peuvent constituer un grand fardeau pour les patients et leurs proches, en plus d'entraîner des coûts importants pour la société en termes d'utilisation accrue des services de santé et de diminution de la productivité au travail<sup>1</sup>. Dans le présent article, nous discuterons de l'anxiété et des médicaments qui permettent de lutter contre cette condition. Les principaux troubles anxieux qui seront abordés sont le trouble d'anxiété généralisée (TAG), l'anxiété sociale (AS) et le trouble panique (TP). Le syndrome de stress post-traumatique et le trouble obsessionnel compulsif ne seront pas pris en considération ici.

### Définition de l'anxiété

L'anxiété est une émotion normale qui se manifeste lorsqu'on se sent menacé. L'anxiété peut être à la fois bénéfique et néfaste selon la situation où elle survient. Ainsi, au-delà de la réponse à une menace réelle, l'anxiété devient pathologique lorsqu'elle est excessive en intensité ou dans sa durée et qu'elle interfère avec le fonctionnement de la personne.

Les manifestations cliniques de l'anxiété se regroupent en deux composantes majeures, soit physiques ou somatiques (accélération du rythme cardiaque, souffle court, tremblements, etc.) et mentales (inquiétude, peur, difficulté de concentration, etc.)<sup>3,4</sup>.

Certains facteurs de risque sont associés aux troubles anxieux. Les plus importants sont la présence d'antécédents familiaux ou encore d'antécédents personnels d'anxiété ou de timidité marquée au cours de l'enfance ou de l'adolescence. Le fait d'avoir vécu des événements stressants ou traumatisants, comme des mauvais traitements, peut également précipiter un trouble anxieux. Enfin, la présence d'un trouble psychiatrique et le fait d'être une femme sont identifiés comme étant des facteurs augmentant le risque de souffrir d'un trouble anxieux<sup>1</sup>.

---

*Jean-Pierre Bernier, B. Pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital du Saint-Sacrement du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec*

*Isabelle Simard, B. Pharm, M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital du Saint-Sacrement du Centre hospitalier affilié universitaire de Québec*

## **Classification des troubles anxieux**

Le diagnostic différentiel des troubles anxieux offre un défi de taille. Un diagnostic précis permettra de mieux orienter le traitement. L'évaluation du patient doit comprendre l'examen physique et mental, puisque les symptômes d'anxiété peuvent être une manifestation d'une condition médicale (angine, hypothyroïdie, démence, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), anémie, etc.) ou psychiatrique (schizophrénie, troubles affectifs, abus de substances, etc.). Près de 75 % des patients ayant reçu un diagnostic de troubles anxieux souffriront d'un autre trouble psychiatrique concomitant<sup>1</sup>.

Les désordres liés à l'anxiété peuvent être primaires (troubles anxieux) ou secondaires à une maladie (liés aux médicaments, etc.)<sup>4</sup>.

Le DSM-IV-TR établit la classification des désordres anxieux primaires de la façon suivante<sup>2</sup> :

- 
- Le trouble panique (avec ou sans agoraphobie)
  - L'agoraphobie sans attaque de panique
  - Les phobies spécifiques
  - Le trouble d'anxiété sociale ou phobie sociale (généralisée ou non)
  - Le trouble obsessionnel compulsif
  - Le syndrome de stress post-traumatique
  - Le syndrome d'anxiété aigu
  - Le trouble d'anxiété généralisée
  - Le désordre d'anxiété non spécifique
- 

## **Neurobiologie de l'anxiété**

Un circuit neuronal en provenance du noyau central et de l'amygdale est soupçonné être à l'origine de la peur et de l'anxiété. Certaines dysfonctions liées à ce circuit seraient communes dans les désordres anxieux. Non clairement élucidée à ce jour, la neurobiologie de l'anxiété semble impliquer différents systèmes de neurotransmetteurs, dont l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate, les neuropeptides, tels que la cholécystokinine, le facteur de relâchement de la corticotrophine (CRF), le neuropeptide Y et la substance P.

Davantage de recherches ainsi qu'une meilleure compréhension de la pathophysiologie des troubles anxieux sont nécessaires pour permettre des interventions pharmacologiques plus ciblées et de meilleurs résultats cliniques.

L'étiologie des troubles anxieux, quant à elle, semble multifactorielle et aurait des composantes héréditaires et environnementales, comme des événements stressants survenant pendant l'enfance<sup>3,4</sup>.

## **Facteurs influençant le choix de la thérapie**

Plusieurs options thérapeutiques s'offrent aux praticiens lorsqu'un traitement doit être instauré. Le choix de la thérapie peut être facilité par l'identification des buts

recherchés par le traitement. Les principaux objectifs visés sont la diminution de l'intensité et de la fréquence des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution du risque de récurrence et le soulagement des comorbidités, comme la dépression<sup>5,6</sup>. Enfin, les caractéristiques du patient, comme son âge, ses antécédents médicaux et psychiatriques, la gravité de sa maladie, sa réponse antérieure aux traitements, la prise d'autres médicaments (les interactions médicamenteuses) et son potentiel d'abus vont guider le professionnel dans le choix du traitement.

## **Mesures non pharmacologiques**

Une bonne hygiène de vie est à conseiller à tous les patients atteints d'un trouble anxieux. Il leur est recommandé de pratiquer une activité physique régulière, d'avoir une bonne alimentation, d'éviter tout stimulant, comme le tabac et la caféine, et de maintenir des heures de sommeil régulières<sup>3,4</sup>. D'autres thérapies, comme la psychothérapie, la relaxation et la méditation, peuvent être utiles. Toutes ces options peuvent aider les patients à soulager leur condition, mais elles ne suffiront généralement pas à elles seules à soulager tous les symptômes physiques et mentaux de leurs troubles anxieux. Elles sont donc un complément au traitement pharmacologique.

À ce jour, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est la forme de psychothérapie la plus étudiée<sup>7,8</sup>. Elle consiste à apprendre aux patients à reconnaître comment leurs pensées contribuent à l'anxiété et à percevoir leurs inquiétudes de façon plus rationnelle. La TCC peut se dérouler selon différentes formes, soit individuelles ou en groupe, et selon différentes approches, soit l'approche par exposition, l'approche cognitive, le contrôle des émotions, etc. Certaines comparaisons directes entre la TCC et la pharmacothérapie indiquent qu'elles sont à peu près équivalentes en terme d'efficacité<sup>1</sup>. À l'heure actuelle, les données sont cependant insuffisantes pour soutenir d'emblée son utilisation en combinaison avec la pharmacothérapie, mais il semble que, pour certains troubles anxieux, l'ajout d'une TCC à la médication peut diminuer le taux de rechute lorsque le traitement est interrompu<sup>1</sup>. Il serait intéressant d'avoir des études à plus long terme qui compareraient la TCC à d'autres traitements pharmacologiques. Pour l'instant, on propose que le patient qui participe au choix de traitement y adhère davantage pour ainsi accroître ses chances de succès. En effet, un traitement obtenu selon la préférence du patient accroît la probabilité de la poursuite de ce traitement<sup>1</sup>.

## **Trouble d'anxiété généralisée**

Selon le DSM-IV-TR, le trouble d'anxiété généralisée (TAG) est défini par la présence d'anxiété ou de soucis excessifs et persistants concernant un certain nombre d'événements ou d'activités pendant une période d'au moins six mois<sup>2</sup>. Les symptômes du TAG peuvent s'accompagner de symptômes somatiques (agitation, fatigue, diffi-

culté de concentration, irritabilité, tension musculaire et perturbation du sommeil) ou physiques (tremblements, sudation, nausées, diarrhée, mains moites, xérostomie, etc.)<sup>9</sup>. Environ 5 % des Canadiens en seront affectés au cours de leur vie, et la maladie surviendra habituellement avant l'âge de 25 ans<sup>8</sup>. L'incidence chez les femmes est deux fois plus élevée que chez les hommes<sup>8</sup>. Parmi les facteurs de risque figurent des antécédents familiaux de troubles anxieux, une exposition au stress, des antécédents de traumatisme physique ou émotif et le tabagisme. Les adolescents et les jeunes adultes qui fument courraient un risque cinq à six fois plus élevé de souffrir du TAG que les non-fumeurs<sup>8</sup>.

### **Traitement pharmacologique de première ligne du TAG**

Les antidépresseurs sont maintenant recommandés en première ligne pour le traitement du TAG. Comme le TAG survient fréquemment en association avec la dépression, les antidépresseurs offrent l'avantage de pouvoir traiter à la fois les symptômes dépressifs et les symptômes anxieux<sup>5,7</sup>. Tous les antidépresseurs ayant un effet sur la sérotonine ont la capacité de soulager les symptômes psychiques du TAG, comme l'appréhension et l'inquiétude<sup>4</sup>. Ils ont tous un délai d'action d'environ quatre à six semaines, et certains patients peuvent présenter une exacerbation temporaire de leurs symptômes anxieux lorsque l'on entreprend le traitement<sup>3,7</sup>. Ainsi, il est plus avantageux de commencer le traitement à des doses plus faibles que celles recommandées pour la dépression et de les augmenter plus lentement selon la tolérance. Les doses initiales suggérées au tableau I devraient être réduites de moitié lorsqu'il s'agit d'entreprendre un traitement chez une personne souffrant de TAG.

Les premiers antidépresseurs à avoir été étudiés dans cette indication sont les antidépresseurs tricycliques (ADT). Dans une étude comparative, l'imipramine a démontré une efficacité supérieure au diazépam, à la trazodone et au placebo<sup>5,7,10</sup>. Puisque les ADT sont associés à des effets indésirables importants, comme l'hypotension orthostatique, la tachycardie et des effets anticholinergiques, et qu'ils sont potentiellement létaux en cas de surdosage, on leur préfère les nouveaux agents mieux tolérés, tels les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)<sup>7,9,11</sup>.

De par leur innocuité et leur profil d'effets indésirables, les ISRS sont maintenant le traitement de choix du TAG. Bien qu'ils n'aient pas été comparés entre eux, les ISRS sont probablement d'efficacité semblable<sup>4,7</sup>. Ils ont tous été étudiés pour cette indication, mais la paroxétine a fait l'objet de publications plus nombreuses, et c'est le seul ISRS à avoir reçu l'indication officielle au Canada. Comparée au placebo, la paroxétine a amélioré de façon significative les symptômes des patients, et une rémission a été obtenue chez 42 % d'entre eux comparativement à

24 % des patients sous placebo après huit semaines de traitement<sup>12</sup>. De même, une autre étude ayant effectué un suivi de 24 semaines a démontré un taux de rémission de 73 % des patients randomisés dans le groupe paroxétine contre 34 % des patients dans le groupe placebo<sup>13</sup>. L'escitalopram a également fait l'objet de publications nombreuses, et des données probantes appuient son utilisation dans le traitement du TAG<sup>1</sup>. Les effets secondaires des ISRS sont généralement de moindre intensité que ceux des ADT, et ils se résument à des nausées, la bouche sèche, de la sédation, des maux de tête, des troubles sexuels et du gain de poids (tableau I).

La venlafaxine a aussi été étudiée dans le traitement du TAG et aurait une efficacité et des effets indésirables semblables aux ISRS (tableau I). Des études à court terme (8 semaines) et à long terme (6 mois) ont démontré son efficacité par rapport au placebo<sup>7,9,11</sup>. Elle a également reçu l'indication officielle dans le traitement du TAG au Canada et demeure une excellente solution de remplacement des ISRS lorsque ceux-ci sont inefficaces ou moins bien tolérés. De plus, elle semble être particulièrement bénéfique pour soulager les symptômes psychiques, comme l'inquiétude avec rumination<sup>1</sup>.

### **Durée de traitement avec un antidépresseur**

Les patients qui répondent bien au traitement devraient le poursuivre pendant au moins douze mois afin de réduire le risque de rechute<sup>1,3,9,12</sup>. Si le soulagement des symptômes n'est que partiel après quatre à six semaines de traitement, la dose de l'antidépresseur pourrait être augmentée. Si le traitement est inefficace à des doses optimales après huit semaines, un traitement avec un autre ISRS ou la venlafaxine pourrait être tenté<sup>1,9,12</sup>. La substitution ou l'ajout d'un second médicament (association) devrait être envisagé chez les patients qui ne répondent pas à la monothérapie (figure 1).

### **Benzodiazépines dans le TAG**

Les benzodiazépines (BZD) ont plusieurs avantages, dont celui de soulager rapidement et efficacement les patients, tout en ayant peu d'effets secondaires<sup>9</sup>. Elles peuvent aider à réduire la gravité, la durée et la fréquence des symptômes<sup>4</sup>. Pour ces raisons, elles demeurent un traitement à privilégier comme thérapie complémentaire en début de traitement, avant que l'efficacité de l'antidépresseur commence à se manifester adéquatement<sup>1</sup>.

Il semble que les personnes susceptibles de tirer le meilleur parti d'un traitement à l'aide d'une BZD sont celles ayant des symptômes somatiques aigus, chez qui il est nécessaire d'obtenir un effet anxiolytique rapide<sup>5,7,9</sup>. La place des BZD en monothérapie est controversée et devrait être réservée à un traitement à court terme en l'absence de symptômes dépressifs ou d'autres comorbidités<sup>1,5,7</sup>. Il faut garder à l'esprit qu'entre 33 et 50 % des patients n'auront pas de rémission avec une BZD seule et qu'il y a un risque de récurrence plus élevé qu'avec un autre type

**Tableau I : Comparaison des antidépresseurs (adapté de Fricchione<sup>8</sup>)**

	Médicaments (Présentation)	Doses usuelles			Effets indésirables	
		Dose initiale*	Aug.	Cible		Max
<b>ISRS</b>	Escitalopram Co rég : 10 mg, 20 mg	5-10 mg	↑ 5-10 mg q1-2 sem après 4-6 sem à la dose initiale	10-20 mg	20 mg	<b>Effets indésirables communs des ISRS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux : Diarrhées/constipation/nausées/vomissements</li> <li>• Système nerveux central : Anxiété/agitation/insomnie/réactions extrapyramidales (REP)/sédation</li> <li>• Troubles sexuels : 30 à 50 %</li> <li>• Autres : Céphalées/gain de poids/sécheresse de la bouche/sudation ↑</li> </ul> <b>Particularités des différents ISRS</b> <p>Fluoxétine Antidépresseur stimulant Anxiété, insomnie, troubles sexuels Non recommandé pour les personnes âgées (pas un bon choix)</p> <p>Sertraline Antidépresseur stimulant Effets anticholinergiques (bouche sèche, constipation) Prendre avec un repas (souper), car nourriture augmente absorption de 30 à 50 %</p> <p>Citalopram Antidépresseur généralement stimulant Le plus sélectif des ISRS, donc génère moins d'effets indésirables</p> <p>Paroxétine Antidépresseur sédatif Effets anticholinergiques ++ pas recommandé pour personnes âgées Troubles sexuels +++, gain de poids ++ (le plus marqué)</p> <p>Fluvoxamine Antidépresseur sédatif ++ Beaucoup d'interactions médicamenteuses</p>
	Citalopram Co rég : 20 mg, 40 mg	10-20 mg	↑ 10-20 mg/j q 1-2 sem après 4-6 sem à la dose initiale	20-40 mg	80 mg	
	Paroxétine Co rég : 10 mg, 20 mg, 30 mg Forme CR : 12,5 mg, 25 mg	20 mg die	↑ 10 mg/j q 1-2 sem après 4-6 sem à la dose initiale	20-40 mg	60 mg	
	Sertraline Capsules : 25 mg, 50 mg, 100 mg	50 mg die	↑ 50 mg/j q 1-2 sem après 4-6 sem à la dose initiale	50-150 mg	200 mg	
	Fluoxétine Capsules : 10 mg, 20 mg Sln buvable : 20 mg/5 ml	20 mg die	↑ 20 mg/j q mois après 4-6 sem à la dose initiale	20-40 mg	80 mg	
	Fluvoxamine Co rég : 50 mg, 100 mg	50 mg die	↑ 50 mg/j q sem après 4-7 jours ad 100 mg die	100-200 mg	300 mg	
<b>AUTRE ANTIDÉPRESSEURS</b>	Venlafaxine Capsules libération prolongée (XR) : 37,5 mg, 75 mg, 150 mg	37,5-75 mg die	↑ 37,5-75 mg/j q 4-7 jours	75-225 mg	375 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension/Hypertension</li> <li>• Nausées</li> <li>• Sudation</li> <li>• Céphalées</li> <li>• Agitation/Insomnie</li> <li>• Sécheresse de la bouche</li> <li>• Constipation</li> <li>• Troubles sexuels</li> </ul>
	Mirtazapine Co rég : 30 mg Forme RD : 15 mg, 30 mg, 45 mg	15-30 mg HS	↑ 7,5-15 mg/j q 1-2 sem	30-45 mg	60 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Somnolence +++</b></li> <li>• Augmentation de l'appétit, Gain de poids</li> <li>• Sécheresse de la bouche</li> <li>• Constipation</li> <li>• Étourdissements</li> <li>• Rêves anormaux</li> </ul> <i>Pas de troubles gastro-intestinaux, peu ou pas de céphalées et peu ou pas de troubles sexuels</i>
	Bupropion Co SR : 100 mg, 150 mg Co XL 150 et 300 mg	100-150 mg die	↑ à 150 mg BID après 2-4 sem	150-300 mg	300 mg autre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Agitation/anxiété/insomnie/cauchemars</b></li> <li>• Prurit/urticaire/éruptions cutanées</li> <li>• Nausées</li> <li>• Convulsions</li> <li>• Céphalées</li> </ul> <i>Son rôle reste à définir dans le TP et l'AS Non utilisé dans le TAG Peu ou pas de troubles sexuels, pas de gain de poids</i>
	Buspirone Co rég : 10 mg	7,5 mg bid	↑ 5 mg/jr q 2-4 j	15 mg bid	60 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Étourdissements, céphalées</b></li> <li>• Insomnie, excitabilité</li> <li>• Nausées</li> <li>• REP</li> <li>• Engourdissements, paresthésies</li> </ul> <i>Ne doit pas être utilisé sur une base prn.</i>

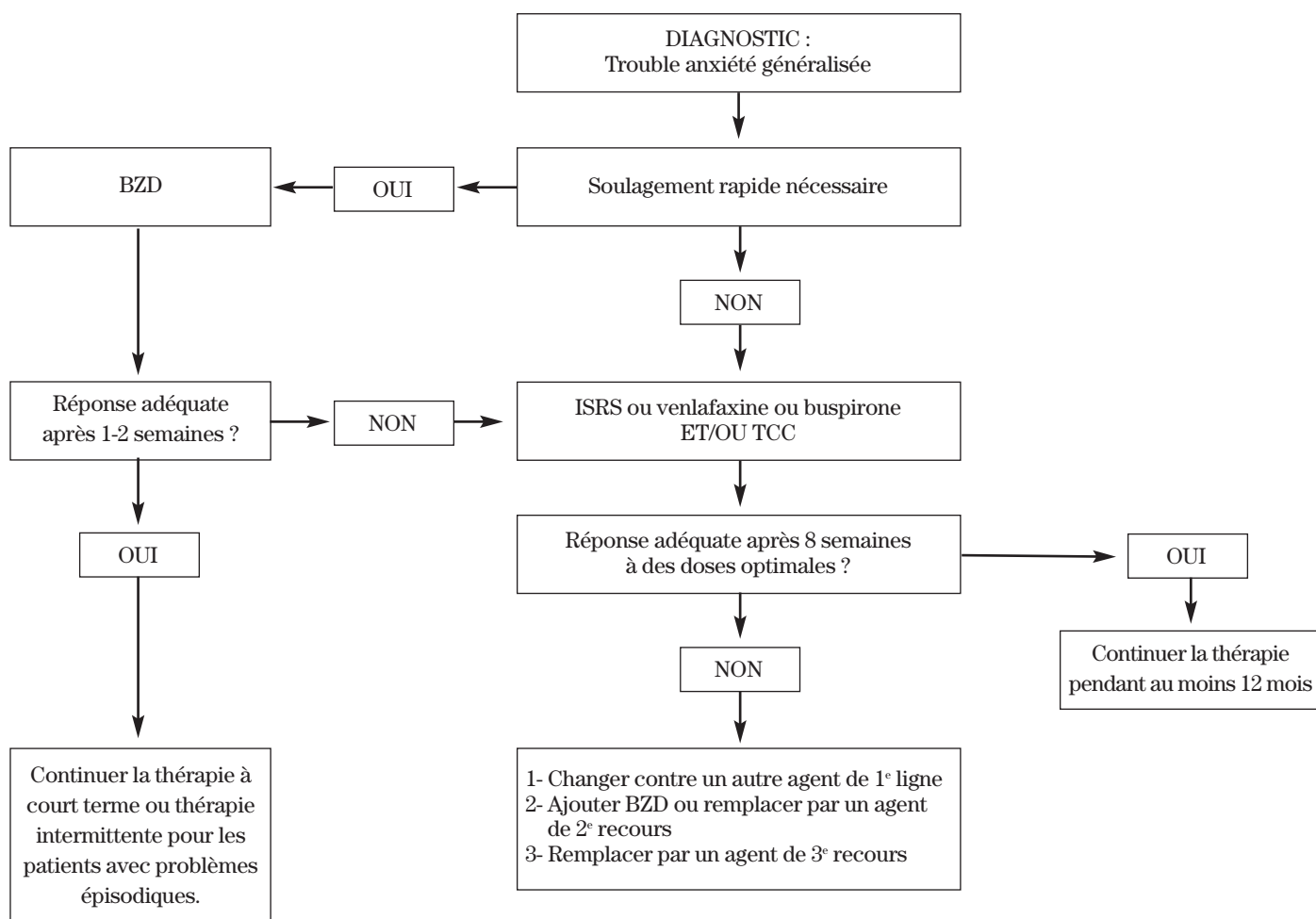
Note:

\* : Réduire les doses de départ de moitié en présence d'un trouble d'anxiété généralisée

Aug : augmentation ; ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine ; Co : comprimé ; TP : trouble panique ; AS : anxiété sociale ; TAG : trouble d'anxiété généralisée ; REP : réaction extrapyramidale.



**Figure 1 : Algorithme du traitement du trouble d'anxiété généralisée**  
(adapté de Rynn et Brawman-Mintzer<sup>12</sup>)



**LÉGENDE**

ISRS : Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine  
TCC : Thérapie cognitivo-comportementale  
BZD : Benzodiazépines

d'anxiolytique lorsqu'on cesse le traitement<sup>5</sup>. Les patients qui ne répondent pas à une BZD après deux semaines de traitement devraient recevoir un autre type de thérapie<sup>9</sup> (figure 1).

Les BZD sont à proscrire pour les personnes chez qui une diminution de l'acuité mentale et psychomotrice est à éviter, pour les patients qui risquent d'en abuser ainsi que pour ceux dont une dépression du système nerveux central est à craindre (ex. : alcooliques, personnes âgées)<sup>7</sup>. En effet, une augmentation de certains effets secondaires des BZD, tels que la sédation, les troubles cognitifs, le trouble de la concentration et de la mémoire, l'anxiété, l'agitation paradoxale et la dépression, est à craindre chez ces types de patients.

**Choix d'une BZD dans le traitement du TAG**

Toutes les BZD sont d'efficacité semblable dans le traitement du TAG<sup>4,7,10</sup>. Le choix d'une BZD repose sur leurs dif-

férences au niveau de leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, comme leur rapidité d'action, leur durée d'action et leur métabolisme (tableau II). Ces propriétés permettent à la fois de comprendre l'action des BZD ainsi que d'orienter le clinicien dans la sélection du médicament. Ainsi, plus un médicament est lipophile, plus il se distribuera rapidement dans le système nerveux central et aura un début d'action rapide. C'est ce qui se produit avec des molécules, comme le diazepam, le flurazepam et le triazolam. Ces trois médicaments sont cependant transformés en plusieurs métabolites actifs ayant une longue demi-vie d'élimination, ce qui peut entraîner une accumulation et se traduire par de la sédation, des troubles de mémoire, des difficultés de concentration et une dépendance physique. Pour limiter la toxicité des BZD, on utilise plutôt des agents ayant une liposolubilité faible à modérée et une demi-vie d'élimination moyenne de 24 heures et moins. Il est également préférable de choisir une BZD ayant une bonne vitesse d'absorption

et qui atteint rapidement un pic plasmatique afin d'obtenir un soulagement rapide des symptômes. Le clonazépam, le lorazépam et l'alprazolam sont des molécules qui présentent ces caractéristiques, et elles sont des options thérapeutiques intéressantes pour le traitement du TAG. Le clonazépam est fréquemment utilisé dans la pratique clinique, car sa demi-vie prolongée offre l'avantage de réduire l'anxiété rebond. Quant à l'oxazépam et au temazépam, leur vitesse d'absorption plus lente en fait des molécules moins attrayantes pour cette indication, étant donné leur plus long délai d'action. Cependant, comme elles ont un plus faible volume de distribution se traduisant par une durée d'action plus longue, elles peuvent devenir des options thérapeutiques intéressantes pour les patients qui nécessitent un effet anxiolytique plus soutenu.

Toutes les BZD ont un métabolisme hépatique. La plupart subiront une première oxydation suivie d'une conjugaison. Beaucoup de métabolites obtenus par oxydation ont une activité pharmacologique et une demi-vie d'élimination plus longue que leur molécule mère. Il peut parfois en résulter une dépression du système nerveux central et une somnolence diurne. Afin d'éviter ces problèmes, l'utili-

sation d'une molécule comme le lorazépam est à privilégier puisqu'elle possède une demi-vie d'élimination plus courte et n'a pas de métabolites actifs.

### Choix d'une BZD pour la personne âgée

Les BZD ne sont pas une première ligne de traitement optimale pour les personnes âgées souffrant d'un TAG. En effet, les BZD les exposent à des troubles cognitifs et psychomoteurs et peuvent causer une somnolence diurne excessive et ainsi augmenter le risque de chute<sup>14</sup>. Le lorazépam, l'oxazépam et le temazépam, de par leur pharmacocinétique, ne s'accumulent pas et ne sont pas éliminés par oxydation, une voie métabolique qui s'épuise avec l'âge. Ils sont donc à privilégier lorsqu'une BZD doit être utilisée pour une personne âgée.

### Durée de traitement avec une BZD

Le TAG tend à être une maladie chronique avec ou sans périodes de rémission<sup>12,14</sup>. Lorsqu'une BZD est utilisée en monothérapie, les rechutes à l'arrêt du traitement surviennent chez 50 à 80 % des patients<sup>3</sup>. Il y a peu de données sur

**Tableau II** : Comparaison des benzodiazépines (adapté des références<sup>3,40</sup>)

NOMS (générique)	DOSE ÉQUIVALENTE (mg)	DÉBUT D'ACTION (MIN)	DEMI-VIE MOYENNE (H)	VOIE MÉTABOLIQUE	MÉTABOLITES ACTIFS	DOSES USUELLES (mg/j)	DOSE MAXIMUM (mg)
<b>DURÉE D'ACTION COURTE À INTERMÉDIAIRE</b>							
ALPRAZOLAM Co rég : 0,25 - 0,5 mg, 1 mg TS 2 mg	0,5	15-60	12 (9-20)	OXYDATION (CYP 3A4)	MINEUR	0,25-4	4-10
BROMAZEPAM Co rég : 1,5 mg, 3 mg, 6 mg	3	30-60	20 (8-30)	OXYDATION	MINEUR	3-30	30
LORAZEPAM Co rég : 0,5 mg, 1 mg, 2 mg Co S/L : 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	1	30-60	15 (8-24)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	0,5-8	10
OXAZEPAM Co rég : 10 mg, 15 mg, 30 mg	15	60-90	8 (3-25)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	10-45	120
TEMAZEPAM Caps: 15 mg, 30 mg	10	60-90	11 (3-25)	CONJUGAISON (SÉCURITAIRE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE)	NON	15-30	30
TRIAZOLAM Co rég : 0,125 mg, 0,5 mg	0,25	15-30	2 (1,5-5)	OXYDATION (CYP 3A4)	NON	0,125-0,25	0,5
<b>DURÉE D'ACTION LONGUE</b>							
CHLORDIAZEPOXIDE Caps : 5 mg, 10 mg, 15 mg	25	15-45	100	OXYDATION	OUI	5-100	200
CLONAZEPAM Co rég : 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0,25	30-60	34 (19-60)	OXYDATION RÉDUCTION AZOTÉE	NON	0,25-8	10
CHLORAZEPATE Caps : 3,75 mg, 7,5 mg, 15 mg	10	30-60	100	OXYDATION	OUI	3,75-60	90
DIAZEPAM Co rég : 2 mg, 5 mg, 10 mg	5	15-30	100	OXYDATION	OUI	2-40	40
FLURAZEPAM Caps : 15 mg, 30 mg	15	30-60	100 (40-250)	OXYDATION	OUI	15-30	30
NITRAZEPAM Co rég : 5 mg, 10 mg	2,5	60-120	30 (15-48)	RÉDUCTION AZOTÉE	NON	5-10	10

la durée de traitement optimale du TAG, mais une BZD ne doit pas être utilisée sur le long terme afin d'éviter la dépendance. Idéalement, elle devrait être utilisée pour couvrir la période où l'antidépresseur n'a pas encore atteint sa pleine efficacité, soit les deux à quatre premières semaines de thérapie<sup>1,8,9,12,15</sup>. Il est possible cependant que certains patients n'arrivent pas à cesser de prendre la BZD et nécessitent une thérapie au long cours. Une thérapie intermittente avec une interruption de traitement toutes les six à huit semaines peut alors être envisagée pour éviter la dépendance aux BZD<sup>4,12</sup>.

### **Traitement pharmacologique de deuxième et troisième ligne du TAG**

La buspirone, un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, peut être une solution de remplacement intéressante des benzodiazépines. Elle possède l'avantage de ne pas entraîner de dépendance physique, de symptômes de sevrage ou de troubles cognitifs. Plusieurs études ont démontré que son efficacité était supérieure à celle du placebo et semblable à celle des benzodiazépines<sup>3,9,16</sup>. Cependant, à l'inverse de ceux-ci, la buspirone serait plus efficace pour traiter les symptômes psychiques plutôt que somatiques et pourrait être envisagée chez les patients ayant des symptômes dépressifs associés à l'anxiété<sup>9,16</sup>. Son début d'action est cependant plus lent et se rapproche de celui des antidépresseurs, soit environ deux semaines<sup>9</sup>. Elle doit être administrée de façon régulière en trois doses quotidiennes (tableau I). Il semblerait que les patients récemment traités (< 1 mois) avec une benzodiazépine répondraient moins bien à la buspirone et auraient plus d'effets secondaires<sup>9,17</sup>. On peut cependant éviter cette situation en diminuant très lentement la benzodiazépine lorsqu'on envisage l'administration de buspirone<sup>3</sup>. Son profil d'effets secondaires avantageux (tableau I) fait de la buspirone un choix de traitement intéressant lorsque la dépendance physique et l'altération des fonctions psychomotrices et cognitives sont préoccupantes, mais elle n'offre pas d'avantages cliniques par rapport aux antidépresseurs en plus d'être considérée comme étant moins efficace que la venlafaxine<sup>1</sup>.

Le bupropion peut être envisagé comme traitement de deuxième recours. Il s'est avéré plus efficace que l'escitalopram dans un essai contrôlé randomisé, où il a obtenu des taux de rémission de 63 % contre 39 % pour l'escitalopram<sup>1</sup>.

L'hydroxyzine, un antihistaminique, a démontré une certaine utilité dans le traitement du TAG. Son effet sédatif pourrait être une explication à son effet anxiolytique, mais rien n'a été clairement démontré. Tout comme les antidépresseurs, il aurait une efficacité à long terme, mais son début d'action serait encore plus lent<sup>3,5</sup>. Ses effets anticholinergiques en font un choix de traitement peu intéressant pour les personnes âgées. Des études comparatives contrôlées seraient nécessaires pour définir sa place dans la thérapie, et il demeure une option de troisième recours<sup>1</sup>.

Les  $\beta$ -bloqueurs, comme le propranolol, peuvent aider à soulager certains symptômes physiques de l'anxiété, tels les tremblements, les bouffées congestives et la tachycardie. Par contre, les  $\beta$ -bloqueurs ne sont pas aussi efficaces que les benzodiazépines, et ils ne sont plus recommandés pour le traitement du TAG<sup>1,3</sup>.

Quelques anticonvulsivants ont été étudiés dans le traitement de divers troubles anxieux. Le gabapentin et le lévétiracetam ont fait l'objet de quelques rapports de cas, mais seule la prégabaline a fait l'objet d'études randomisées<sup>18-20</sup>. Elle a démontré une efficacité supérieure au placebo et équivalente aux BZD sur des suivis de quatre à six semaines<sup>18-20</sup>. Elle possède un début d'action rapide et un profil d'effets indésirables plus favorable que les BZD. Elle n'a cependant pas reçu d'indication officielle au Canada pour le traitement du TAG, et des études à long terme sont nécessaires.

Les antipsychotiques, dont la quétiapine, la rispéridone et l'olanzapine, ont fait l'objet de quelques rapports de cas et d'une petite étude randomisée en double-aveugle<sup>1,21,22</sup>. Même si les résultats ont été positifs, des études supplémentaires sont nécessaires pour établir leur utilité, et ils doivent être réservés aux cas réfractaires, comme traitement adjuvant à ceux de premier ou de deuxième recours<sup>1</sup>.

Des rapports de cas et de petites études ont évalué l'efficacité de la mirtazapine et de la trazodone dans le traitement du TAG<sup>1</sup>. Bien que les résultats aient été positifs, leur utilisation est réservée à un traitement de troisième recours étant donné le manque de données probantes.

Des recherches sont présentement en cours pour mettre au point de nouveaux médicaments. On pourrait voir apparaître dans les prochaines années des antagonistes de la cholécystokinine et des neurokinines (NK), qui sont des neurotransmetteurs peptidiques favorisant l'apparition de symptômes anxieux. D'autres agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub> font également l'objet de recherches. Le rôle de ces différents médicaments reste à définir.

### **Trouble panique**

Le trouble panique (TP) se définit par la récurrence d'attaques de panique survenant de façon inattendue et qui se présentent par l'apparition soudaine et intense d'un sentiment de peur ou d'anxiété<sup>23</sup>. Pour une description plus complète, le lecteur est invité à se référer aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR<sup>2</sup>.

Les attaques de panique sont accompagnées d'anxiété anticipatoire incommode et souvent, mais non systématiquement, d'agoraphobie. En effet, entre le tiers et la moitié des patients présentant un TP ont également des symptômes d'agoraphobie<sup>1</sup>. Le TP est une condition souvent chronique et affecte la qualité de vie du patient tant au niveau social qu'occupationnel.

Étant donné la présence de symptômes somatiques non spécifiques l'établissement d'un diagnostic de TP pose un défi de taille. Le médecin doit prendre en considération les autres conditions médicales pouvant simuler une attaque de panique, comme les maladies cardiovasculaires ou pulmonaires. Le TP peut aussi être le symptôme d'une autre condition psychiatrique, comme l'anxiété sociale ou le trouble obsessionnel compulsif. En effet, la présence de comorbidités psychiatriques est fréquente et le TP se retrouve rarement isolé<sup>3,4,23</sup>.

Le TP atteint deux fois plus de femmes que d'hommes. Le groupe d'âge à risque s'étend de 25 à 44 ans. Bien que la prévalence moyenne soit établie entre 1 à 4 % de la population générale, le TP non compliqué ou subsyndromique serait probablement plus fréquent<sup>3</sup>. Le TP est une maladie chronique récurrente, oscillant entre rechutes et rémissions. On rapporte que seulement 10 à 35 % des patients traités atteindront une rémission complète<sup>3</sup>.

### **Symptômes associés au trouble panique**

Les symptômes associés à une attaque de panique comprennent, entre autres : de la tachycardie, des douleurs thoraciques, de la sudation, des tremblements, le souffle court, une sensation d'étouffement, des nausées, des malaises abdominaux, des étourdissements, des troubles de la posture, une dépersonnalisation, la peur de perdre le contrôle ou de devenir « fou », la peur de mourir, des frissons et des bouffées de chaleur. À ceux-ci peuvent s'ajouter des symptômes somatiques d'origine cardiaque, gastro-intestinale ou neurologique<sup>2,23</sup>.

### **Traitement pharmacologique de première ligne du trouble panique**

Les objectifs du traitement du TP consistent à diminuer la fréquence et la gravité des attaques de panique ainsi qu'à réduire l'anxiété d'anticipation, l'évitement phobique lié à la panique et l'incapacité fonctionnelle liée à l'anxiété<sup>1</sup>.

Entre 70 à 90 % des patients trouveront un soulagement significatif à l'aide de la pharmacothérapie<sup>23</sup>. Elle soulage initialement les attaques de panique, mais ses effets sur les comportements d'évitement se font sentir plus tardivement. Les ISRS ainsi que la venlafaxine sont les premiers choix de traitement du TP<sup>24,25</sup>. Bien que seules la paroxétine et la sertraline soient officiellement indiquées, les autres membres de cette classe ont tout de même démontré leur efficacité au cours de nombreux essais cliniques<sup>23</sup>. Entre autres, le citalopram a eu des effets comparables à ceux d'un placebo dans une étude randomisée en double aveugle. Le citalopram, à raison de 20 à 60 mg par jour, s'est avéré supérieur au placebo ( $p < 0,05$ ) après huit semaines de traitement sur les échelles d'évaluation, dont l'*Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A)<sup>26</sup>. Des données récentes appuient également l'utilisation de l'escitalopram pour cette indication<sup>1</sup>.

Le choix de l'agent se fera essentiellement selon le profil de tolérance, le coût, la médication concomitante, les antécédents médicaux et la préférence du patient. Les doses suggérées sont les mêmes que pour le traitement de la dépression, mais il faut souvent cibler la portion élevée de la zone thérapeutique pour obtenir les résultats recherchés (tableau I). Les patients souffrant de TP sont particulièrement sensibles aux effets indésirables de la médication, et il est recommandé de commencer le traitement à faible dose et de l'ajuster selon la tolérance toutes les une à deux semaines<sup>23</sup>.

### **Les benzodiazépines dans le traitement du trouble panique**

Les BZD sont particulièrement utiles pour le soulagement rapide d'une attaque de panique. L'utilisation optimale d'une BZD devrait se faire sur une base non régulière soit en début de traitement avec un antidépresseur ou en adjuvant à celui-ci lors de crises aiguës<sup>23</sup>.

Bien qu'elles aient été démontrées aussi efficaces que les antidépresseurs dans plusieurs essais cliniques, leur utilisation à long terme peut causer un problème de pharmacodépendance et entraîner l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement. De plus, un retour des symptômes du TP peut survenir à la cessation d'une BZD, et ce, indépendamment de l'agent utilisé et de la durée de traitement<sup>23</sup>.

L'alprazolam et le clonazépam sont les BZD les plus étudiées pour cette indication<sup>27</sup>. Jusqu'ici, aucune étude n'a démontré de supériorité d'une BZD en particulier. La plus longue durée d'action du clonazépam favoriserait cette molécule par rapport à l'alprazolam, qui peut être associé à des symptômes rebonds étant donné sa plus courte durée d'action. Les doses usuelles sont présentées au tableau II, mais il faut noter que des doses plus élevées sont souvent nécessaires pour soulager une attaque de panique. Le choix de l'agent réside donc dans l'analyse du profil du patient et du profil pharmacocinétique de la molécule<sup>3,4,23</sup>.

### **Le traitement pharmacologique de deuxième ligne du trouble panique**

Au cours d'essais cliniques, les ADT se sont avérés efficaces pour le traitement du TP. Bien qu'ils aient une efficacité comparable aux ISRS, leur profil défavorable d'effets indésirables et leur potentiel toxique en surdosage font en sorte qu'on les réserve désormais à une deuxième ligne de traitement<sup>3,4,23</sup>.

Bien que peu de données soient disponibles sur son utilisation dans cette indication, il semblerait que la mirtazapine pourrait être une solution de remplacement intéressante à envisager<sup>28,29</sup>.

Les résultats parfois contradictoires des études portant sur les inhibiteurs de l'enzyme monoamine oxydase



(IMAO) (exemple : phénelzine) pour cette indication ainsi que le mauvais profil de tolérance de ces médicaments les relèguent au dernier rang des options pharmacologiques<sup>3,4,23</sup>. La buspirone et le bupropion n'ont, quant à eux, pas démontré d'efficacité pour cette indication en monothérapie<sup>3,4,23</sup>. De petites études ouvertes indiquent que les antipsychotiques atypiques peuvent avoir une certaine efficacité dans le traitement des patients atteints de TP résistants<sup>1</sup>.

### ***La durée du traitement pharmacologique du trouble panique***

Le traitement initial devrait durer environ douze semaines. À ce moment, le patient devrait ressentir un soulagement significatif de ses symptômes. Bien que certaines améliorations puissent être constatées dès la première semaine, des progrès significatifs devraient être observés sur une période de six à huit semaines<sup>1</sup>. Si la réponse obtenue n'est que partielle après huit à douze semaines, il faut alors envisager d'augmenter la dose de l'agent en cours ou de le remplacer par un autre (figure 2). Le traitement doit alors être poursuivi pendant douze à dix-huit mois supplémentaires et l'arrêt du traitement doit être tenté seulement après l'obtention de la rémission complète. L'arrêt de la médication devrait se faire graduellement sur deux à six mois. Les patients qui sont partiellement soulagés ou qui présentent une recrudescence de leurs symptômes à l'arrêt du traitement devraient envisager une pharmacothérapie à long terme. En général, près de 30 % des patients atteindront une rémission alors que 40 à 50 % auront une réponse partielle et que 20 à 30 % seront résistants au traitement<sup>3,4,23</sup>.

### ***Résistance au traitement pharmacologique***

Avant de considérer un patient résistant au traitement, on doit d'abord s'assurer d'avoir atteint la dose maximale tolérée de l'agent et poursuivi la médication pendant une période suffisamment longue. C'est alors seulement que la substitution du produit par un autre agent de première ligne est envisageable.

À la suite d'un échec avec un second agent de première ligne, on pourrait tenter l'utilisation d'un agent de deuxième ligne, la combinaison ou encore l'ajout d'un agent potentialisateur. Malheureusement, peu d'agents de potentialisation sont reconnus pour le traitement du TP. Des données préliminaires mentionnent la buspirone ou encore des anticonvulsivants, tels l'acide valproïque ou le gabapentin<sup>3,4</sup>.

### ***Anxiété sociale (phobie sociale)***

L'anxiété sociale (AS) est associée à une peur intense et non rationnelle du jugement et de l'observation d'autrui et implique la crainte de l'humiliation lors des contacts sociaux ou dans une situation où il faut se montrer performant. Elle peut être généralisée ou non. La forme généra-

lisée implique toute situation sociale potentiellement embarrassante, comme parler, manger et écrire en public, utiliser les toilettes publiques et parler aux étrangers ou à une figure d'autorité. La forme non généralisée implique un malaise associé seulement à une ou deux situations précises. Parler en public est probablement la forme d'anxiété sociale non généralisée la plus répandue<sup>3,30</sup>.

L'impact de cette maladie, sur le plan occupationnel, affectif et social, est majeur pour la personne qui en est atteinte. Une corrélation inversement proportionnelle existe entre l'intensité de l'anxiété sociale et le degré occupationnel ainsi que le revenu de la personne qui en souffre<sup>30</sup>.

### ***Symptômes de l'anxiété sociale***

Le rougissement est probablement le symptôme spécifique qui caractérise le mieux l'anxiété sociale. Parmi les autres symptômes, se trouvent les tremblements, la sudation, la tachycardie, le fait d'être figé ou l'utilisation de stratégies d'évitement. Souvent, l'enjeu pour le clinicien consiste à différencier l'anxiété sociale du TP, étant donné la similitude des symptômes présentés. L'anxiété sociale diffère du trouble panique par le fait qu'elle implique davantage la peur de l'humiliation et du regard des autres plutôt que la peur de l'apparition des symptômes d'anxiété ou d'une attaque de panique. Le fait que le TP puisse se présenter sans situation sociale embarrassante constitue également un bon indice. Dans le diagnostic différentiel, le clinicien doit aussi envisager la présence d'un trouble de la personnalité cherchant l'évitement, qui pourrait être une manifestation différente d'anxiété sociale<sup>2,30</sup>.

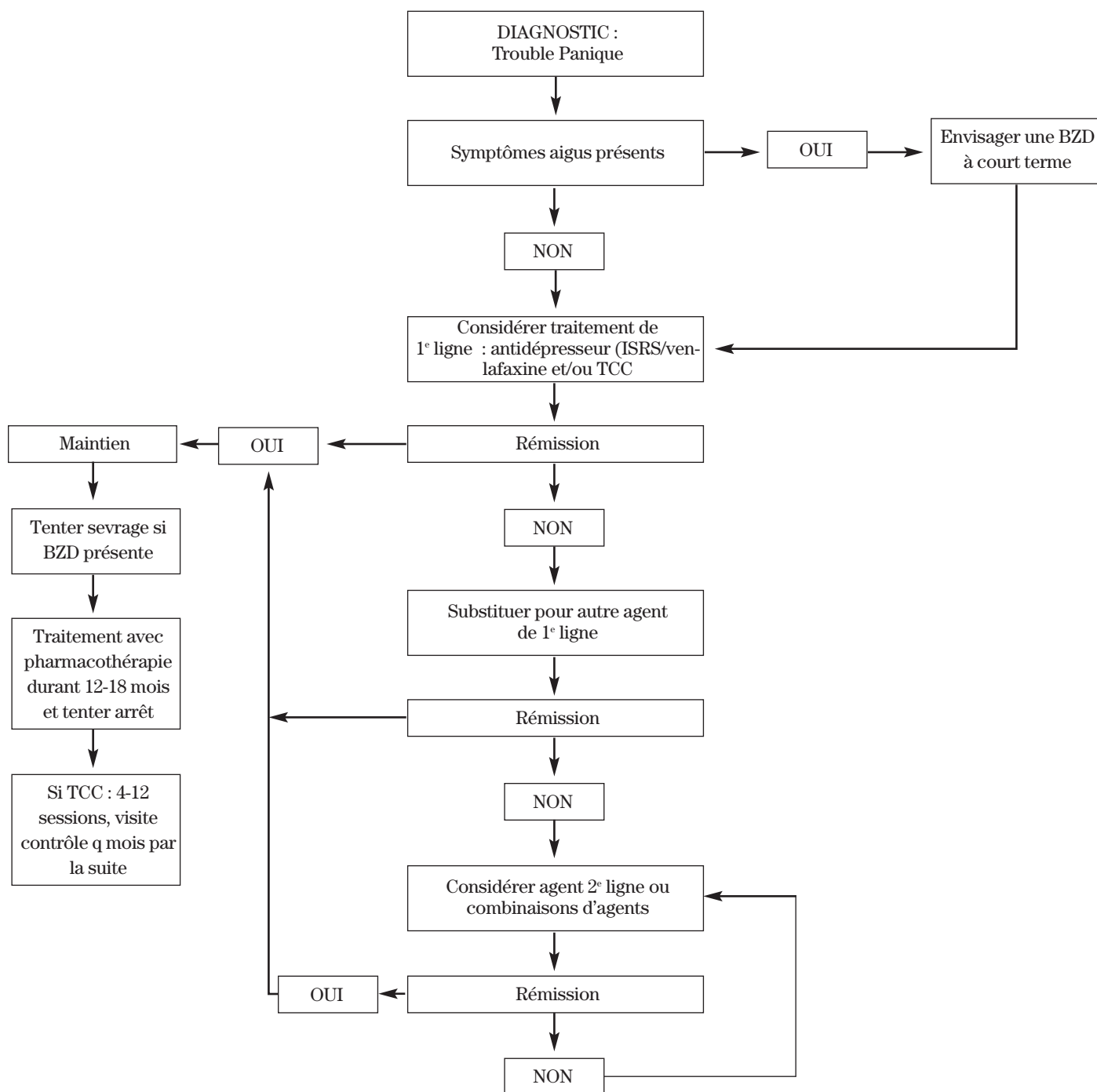
### ***Prévalence de l'anxiété sociale***

L'anxiété sociale est le troisième désordre psychiatrique en importance après la dépression et l'abus de substances, ce qui en fait le plus fréquent des troubles anxieux. En effet, sa prévalence se situerait à 13 %<sup>30</sup>. Elle affecterait davantage les femmes que les hommes dans une proportion de trois femmes pour deux hommes<sup>30</sup>. Une autre caractéristique de cette maladie est son début précoce, puisqu'elle apparaît en moyenne durant l'adolescence, vers quinze à dix-huit ans<sup>30</sup>. Une des problématiques majeures liée à cette condition est que seule une faible proportion des patients consultent un spécialiste avant l'apparition de comorbidités, ce qui complique le diagnostic et le traitement<sup>3,30,31</sup>.

### ***Pharmacothérapie de première ligne de l'anxiété sociale généralisée***

Les antidépresseurs de la classe des ISRS constituent la première ligne du traitement de l'anxiété sociale généralisée. Leur efficacité et leur innocuité ont été démontrées au cours d'essais cliniques contrôlés. Bien que seule la paroxétine possède l'indication officielle au Canada, un effet de classe des ISRS est reconnu<sup>31,32</sup>. Un essai a démontré l'efficacité de l'escitalopram, le plus récent ISRS mis

**Figure 2 : Algorithme du traitement du trouble panique (Adapté des références 4,5)**



**LÉGENDE**

BZD : Benzodiazépines

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

**Agent 1° ligne:** - ISRS (inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine)

- Parozétine
- Fluvoxamine
- Sertraline
- Citalopram
- Escitalopram

**Agents 2° ligne :** - IMAO (phenelzine)

- Mirtazapine
- antidépresseurs tricycliques

**Agents potentialisateurs :** - Pindolol et autres

sur le marché. Dans cette étude, 358 patients ont reçu une dose moyenne de 14,7 mg d'escitalopram ou un placebo durant douze semaines. On a pu ainsi démontrer la supériorité de l'efficacité du médicament par rapport au placebo<sup>33</sup>.

L'efficacité de la venlafaxine a été démontrée au cours d'essais cliniques contrôlés avec placebo et, au cours d'un récent essai d'envergure, elle s'est avérée aussi sécuritaire et efficace que la paroxétine<sup>34</sup>. Elle constitue donc également une première ligne de traitement<sup>32</sup>.

Malgré l'efficacité reconnue des antidépresseurs, jusqu'à 50 % des patients présenteront des symptômes résiduels<sup>30</sup>. Les doses cibles sont les mêmes que pour le traitement de la dépression<sup>30</sup>. On recommande d'essayer deux agents de première ligne différents avant d'envisager l'utilisation d'un agent de deuxième ligne<sup>1</sup> (figure 3).

### ***Benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété sociale généralisée***

Les BZD ont démontré leur efficacité au cours de nombreux essais cliniques contrôlés. Bien qu'un effet de classe puisse être invoqué, les agents les plus étudiés pour cette indication sont le clonazépam et l'alprazolam. Ils sont particulièrement utiles pour les patients nécessitant un début d'action rapide, soit une à deux semaines. La présence d'alcoolisme ou d'antécédents d'abus de substances hallucinogènes causant la dépendance sont des contre-indications aux BZD. Aujourd'hui, on réserve plutôt ces derniers aux traitements de courte durée, comme adjuvant à l'antidépresseur ou à la psychothérapie, étant donné le potentiel de dépendance et le manque de preuves de leur efficacité à long terme<sup>3,4,32</sup>.

### ***Début de l'effet clinique et durée du traitement de l'anxiété sociale généralisée***

Un traitement d'une durée de quatre à huit semaines, mais dans certains cas allant jusqu'à douze semaines, est requis pour obtenir l'effet d'un antidépresseur (figure 3). Lorsqu'un bon contrôle de la maladie est atteint, on suggère de poursuivre le traitement pendant un minimum d'un an. Par la suite, on pourra tenter un arrêt graduel de la pharmacothérapie, tout en étant à l'affût de tout symptôme rebond, ce qui nécessiterait alors une réintroduction du médicament et ferait envisager un traitement au long cours. La pharmacothérapie à long terme est indiquée si les symptômes sont persistants, si le patient a des comorbidités ou si la maladie a débuté durant son jeune âge<sup>31</sup>.

### ***Traitement pharmacologique de deuxième ligne de l'anxiété sociale généralisée***

Bien qu'ils se soient démontrés efficaces aux cours d'essais cliniques contrôlés, les IMAO, notamment la phénelzine, sont maintenant considérés comme des agents de deuxième ou troisième ligne en raison de leurs effets indésirables, du potentiel d'interactions et des restrictions

alimentaires requises pour une utilisation sécuritaire de ces médicaments. Au départ, la dose de phénelzine recommandée est de 15 mg par jour au souper, suivie d'une augmentation graduelle de 15 mg toutes les une à deux semaines jusqu'à un maximum de 90 mg. Certains résultats contradictoires font en sorte que les auteurs ne recommandent pas le moclobémide pour cette indication<sup>30,32,35</sup>.

Une petite étude appuie l'utilisation de la mirtazapine dans le traitement de l'anxiété sociale. Dans cet essai clinique, quatorze patients ont reçu 30 mg de mirtazapine durant douze semaines et ont vu leurs symptômes d'anxiété diminuer de 40 %, comparativement à 50 à 60 % avec les autres agents<sup>36</sup>. Bien que la mirtazapine semble prometteuse, d'autres études sont cependant nécessaires pour confirmer ces promesses.

Une étude, comparant le gabapentín au placebo et portant sur 69 patients, a démontré une réponse statistiquement significative à quatorze semaines de traitement. Notons que deux tiers des répondants recevaient des doses maximales de gabapentín, soit 3600 mg par jour<sup>37</sup>. La prégabaline, un anticonvulsivant de seconde génération, a également démontré des résultats intéressants dans une autre étude<sup>32</sup>. Des données supplémentaires sont attendues avant de pouvoir recommander l'utilisation de cet agent dans le traitement de l'anxiété sociale.

Lolanzapine s'est révélé efficace dans une petite étude ouverte menée sur douze patients<sup>38</sup>. Cependant, étant donné que l'on rapporte une exacerbation probable des symptômes dans plusieurs publications impliquant des antipsychotiques atypiques, d'autres études sont nécessaires pour définir le rôle de ces derniers dans l'anxiété sociale<sup>32</sup>.

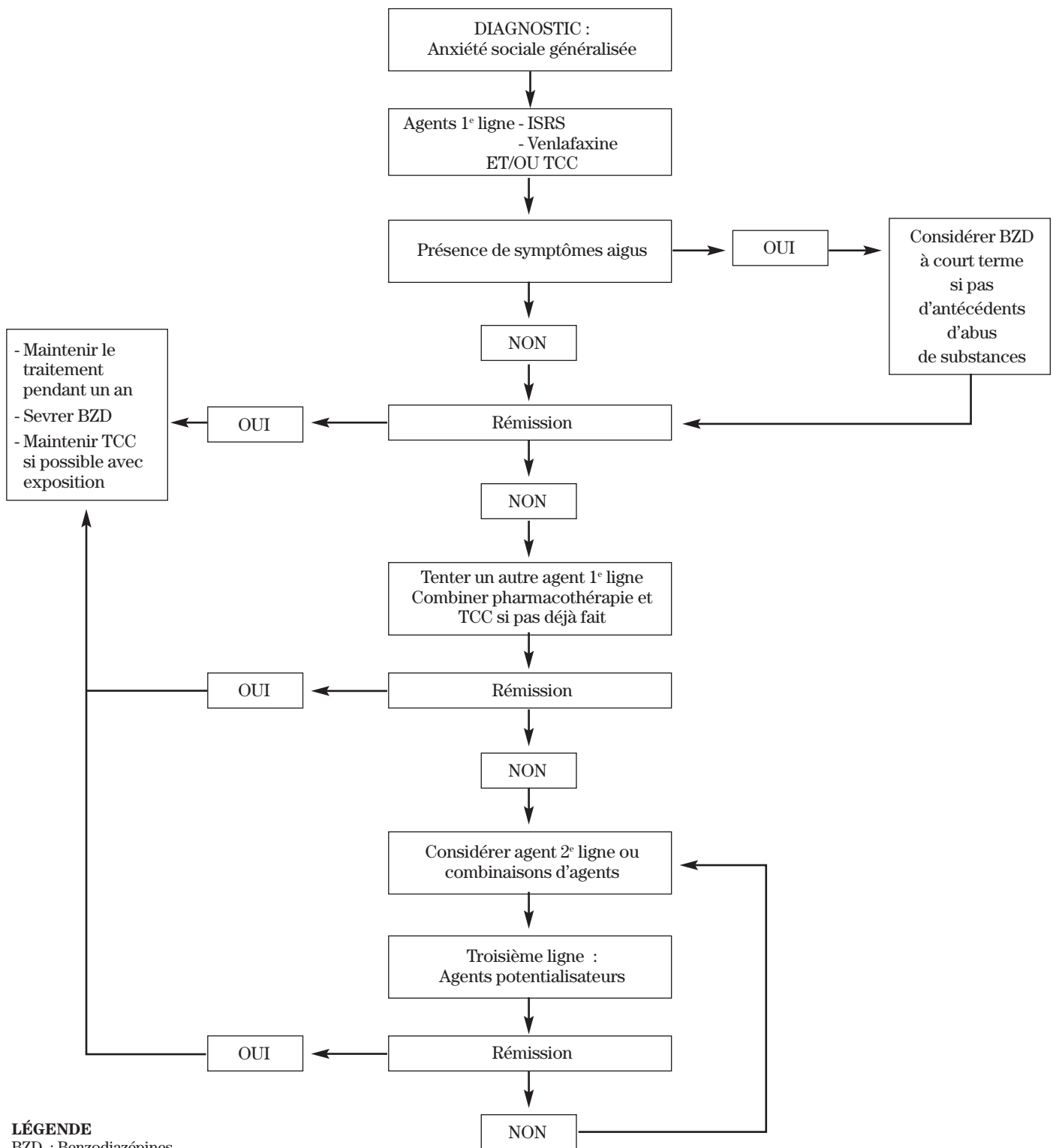
Contrairement à leur effet dans le traitement du TP, les ADT ne se sont pas montrés très utiles dans le traitement de l'anxiété sociale. Quant au bupropion, on possède peu de données à l'heure actuelle sur son utilité en monothérapie pour cette indication<sup>30,32</sup>.

### ***Agents potentialisateurs dans le traitement de l'anxiété sociale généralisée***

Lors de résistance au traitement ou de réponse partielle, une approche propose de remplacer le premier médicament par un autre agent de première ligne (figure 3). Ensuite, elle suggère d'essayer un autre produit parmi les agents de deuxième ligne ou encore de tenter la combinaison d'agents. Enfin, un agent de potentialisation est à prendre en considération en cas d'échec ou de réponse partielle. Malheureusement, très peu de données probantes sont disponibles concernant l'efficacité des agents potentialisateurs dans le traitement de l'anxiété sociale<sup>32</sup>.

La buspirone est inefficace en monothérapie de l'anxiété sociale. Cependant, une petite étude menée sur dix

**Figure 3 : Algorithme du traitement de l'anxiété sociale généralisée (Adapté des références 4,11,14)**



**LÉGENDE**

BZD : Benzodiazépines

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

**Agent 1° ligne:** - ISRS (inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine)

- Parozétine
- Fluvoxamine
- Sertraline
- Citalopram
- Escitalopram

**Agents 2° ligne :** - IMAO (phenelzine) - Prégabaline  
- Mirtazapine - Gabapentine

**Agents potentialisateurs :** - Buspirone - Bupropion - Gabapentine



patients a démontré que sept patients avaient bénéficié de l'ajout de la buspirone à leur ISRS<sup>30</sup>. Bien que l'on manque de données probantes, on a rapporté l'utilisation du bupropion, du clonazépan ou encore du gabapentin comme potentialisateurs<sup>32</sup>. De même, malgré l'intérêt grandissant manifesté pour les antipsychotiques atypiques dans le traitement des troubles anxieux, on rapporte des exacerbations des symptômes s'il est utilisé comme agent de potentialisation dans l'anxiété sociale<sup>32</sup>.

### **Anxiété sociale non généralisée**

Dans la forme non généralisée de la maladie, la phobie de parler en public est probablement la plus fréquente. Plusieurs petites études menées dans les années 1970 et 1980 ont démontré l'efficacité des  $\beta$ -bloqueurs dans cette indication. Les  $\beta$ -bloqueurs sont surtout utiles pour la diminution des symptômes autonomiques périphériques de l'anxiété, tels que le rougissement, les tremblements et la sudation, qui sont exprimés dans les situations de performance. On recommande l'utilisation au besoin d'un  $\beta$ -bloqueur une à deux heures avant la performance, comme le propranolol 10 à 80 mg en une prise ou encore l'aténolol 25 à 50 mg en prise unique<sup>31</sup>. Les ISRS et la venlafaxine ont aussi démontré des résultats positifs pour le traitement de l'anxiété sociale non généralisée<sup>1</sup>.

### **Conclusion**

Les troubles anxieux sont parmi les troubles mentaux les plus répandus. La majorité des personnes obtiendront un certain soulagement avec un traitement approprié. Un diagnostic approprié est très important, puisqu'il guidera le praticien dans le choix de la thérapie. Les mesures non pharmacologiques, et principalement la thérapie cognitivo-comportementale, sont à prendre en considération dans l'arsenal thérapeutique et peuvent être offertes aux patients en première ligne de traitement ou en association avec la médication. Plusieurs options pharmacologiques sont disponibles, et le choix d'un médicament devrait être fait en fonction du trouble d'anxiété présenté par le patient, de la présence de comorbidités, d'interactions médicamenteuses potentielles et de sa vulnérabilité aux effets indésirables. Des études futures devraient guider le développement de nouvelles approches thérapeutiques et préciser la durée optimale de la thérapie.

Les auteurs désirent remercier le Dr Gérard Leblanc, psychiatre à l'Hôpital Saint-Sacrement pour la révision scientifique du texte.

Pour correspondance :  
Jean-Pierre Bernier  
Hôpital Saint-Sacrement  
1050, chemin Ste-Foy  
Québec (Québec) G1S 4L8  
Téléphone : 418 682-7640  
Télécopieur : 418 682-7770  
Courriel : Jean-Pierre.Bernier@cha.quebec.qc.ca

### **Abstract**

**Objective:** To discuss the role of the different pharmacological options available for the treatment of the more common anxiety disorders (social phobia and panic disorder).

**Data source:** Guidelines published in July 2006 by the Canadian Psychiatric Association were revised. A literature review focusing on anxiety disorders was done using Medline, covering the period of 1995 to 2006, using the following key words: anxiety disorder, panic disorder, social phobia, antidepressant, benzodiazepine.

**Data analysis:** The treatment of anxiety can be complex. It requires an appropriate diagnosis, and the choice of therapy varies as a function of patient risk factors, medical history and presence of co-morbidities. It is important to provide relief to these patients because anxiety disorders can have a major impact on quality of life. After describing the classification and etiology of anxiety, we will discuss the guidelines for the treatment of the different anxiety disorders, focusing on the role of the different pharmacological options, on duration of treatment, and on medication to avoid. The role and the use of benzodiazepines will also be discussed.

**Conclusion:** Anxiety disorders are some of the more common mental disorders. An appropriate diagnosis is very important in that the choice of medication is made as a function of the particular anxiety disorder the patient presents. Further studies should focus on new therapeutic options and on determining the optimal duration of treatment.

**Key words:** anxiety disorders, generalized anxiety disorder, panic disorder, social phobia, pharmacological treatment.

## Références

1. Association des psychiatres du Canada. Guide de pratique clinique; traitement des troubles anxieux. *Can J Psychiatry* 2006;51(suppl.2):1S-96S.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
3. Grimsley Augustin S. Anxiety Disorders. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA et coll., rédacteurs. *Applied therapeutics*. 8e éd. Philadelphie: 2005. p.76-30 à 32.
4. Kirkwood CK, Melton ST. Anxiety disorders. Dans : Dipiro JT, Talbert RL, Hayes PE et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 6<sup>e</sup> éd. New York: Elsevier; 1989. p. 1285-1306.
5. Goodman WK. Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 13):8-13.
6. Rouillon F. Long term therapy of generalized anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2004;19:96-101.
7. Sramek JJ, Zarotsky V, Cutler NR. Generalised anxiety disorder, treatment options. *Drugs* 2002;62:1635-48.
8. Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Engl J Med* 2004;12:675-82.
9. Rickels K, Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 14):9-16.
10. Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A et coll. World Council of Anxiety Recommendations(WCA) for the Long-Term Treatment of Generalized anxiety disorder. *CNS Spectrum* 2003;8(suppl 1):53-61.
11. Masand PS, Gupta S. The safety of SSRIs in generalised anxiety disorder: any reason to be anxious? *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:485-93.
12. Rynn M, Brawman-Mintzer O. Generalized anxiety disorder: acute and chronic treatment. *CNS Spectrum* 2004;9:716-23.
13. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H et coll. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
14. Flint A. Generalised anxiety disorder in elderly patients, epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs & Aging* 2005;22:101-14.
15. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines, when and what to use. *Drugs* 1994;48:25-40.
16. Gammans RE, Stringfellow JC, Hvizdos AJ, Seidehamel RJ, Cohn JB, Wilcox CS et coll. Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. *Neuropsychology* 1992;25:193-201.
17. DeMartinis N, Rynn M, Rickels K, Mandos L. Prior benzodiazepine use and buspirone response in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:91-4.
18. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder, double-blind, placebo-controlled comparison of bid versus tid dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:151-8.
19. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ et coll. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
20. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R et coll. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:533-40.
21. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1321-5.
22. Galynker I, Khan A, Grebchenko Y. Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:544.
23. Pollack MH, Allgulander C, Bandelow B, Cassano Gb, Greist JH, Hollander E et coll. World Council of Anxiety recommendations (WCA) for the long-term treatment of panic disorder. *CNS Spectrums* 2003;8(suppl 1):17-30.
24. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1-34.
25. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G et Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder. *Br J Psychiatry* 2005;187:352-9.
26. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997;170:549-53.
27. Kasper S, Resinger E. Panic disorder: the place of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11:307-21.
28. Ribeiro L, Busnelo JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnelo EA, et coll. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:1303-7.
29. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: an open-label trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:35-8.
30. Ameringen MV, Mancini C, Pipe B, Bennett M. Optimizing treatment in social phobia: a review of treatment resistance. *CNS Spectrums* 2004;9:753-62.
31. Ameringen MV, Allgulander C, Bandelow, Greist JH, Hollander E, Montgomery SA et coll. World Council of Anxiety (WCA) recommendation for the long-term treatment of social phobia. *CNS Spectrums* 2003;8(suppl 1):40-52.
32. Muller JE, Koen L, Seedat S, Stein DJ. Social anxiety disorder: current treatment recommendations. *Drugs* 2005;19:377-91.
33. Stein DJ, Kasper S, Andersen EW. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: analysis of efficacy for different clinical subgroups and symptoms dimensions. *Depress Anxiety* 2005;20:175-81.
34. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:190-8.
35. Blanco C, Raza MS, Schneier Fr et al. The evidence-based pharmacological treatment of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:427-42.
36. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HGM. Mirtazapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:315-7.
37. Pande AC, Davidson RT, Jefferson JW, Janney Ca, Katzelnick DJ, Weisler RH et coll. Treatment of social phobia with gabapentine: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.
38. Barnett SD, Kramer ML, Casat CD. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2002;16:365-8.
39. Van Ameringen M, Mancini C, Wilson C. Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in social phobia. *J Affect Disord* 1996;39:115-21.