

Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux

M. Ansseau

Rev Med Suisse 2006; volume 2. 31603

Résumé

Cet article s'intéresse à quatre troubles anxieux particulièrement fréquents tant dans la population que dans les consultations de médecine générale : le trouble panique, les phobies spécifiques, la phobie sociale et l'anxiété généralisée. Après en avoir décrit brièvement les caractéristiques cliniques et la prévalence, il en fournit les principes généraux de traitement et surtout la place spécifique des antidépresseurs. Enfin, pour chaque trouble, il propose un algorithme de décision basé sur les recommandations disponibles. Schématiquement, les antidépresseurs, et tout particulièrement les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, possèdent une utilité importante dans le trouble panique, modérée dans l'anxiété généralisée, faible dans la phobie sociale et nulle dans les phobies spécifiques.

Introduction

Initialement limitées à la dépression, les indications de certains antidépresseurs se sont récemment étendues à plusieurs troubles anxieux.

Les troubles anxieux représentent des troubles psychiatriques particulièrement importants, en raison, d'une part, de leur fréquence au sein de la population, d'autre part, de leurs conséquences en termes de souffrance personnelle, familiale et sociale. De plus, la prise en charge de ces patients est souvent difficile, d'abord parce que le recours aux professionnels de la santé est souvent tardif, voire inexistant, ensuite parce que le diagnostic est particulièrement complexe, enfin parce que les approches thérapeutiques sont parfois peu validées, voire contradictoires.

La classification diagnostique des troubles anxieux a nettement évolué, depuis les concepts «classiques» en passant par les différentes éditions du DSM. C'est ainsi que la notion de «névrose» a été abandonnée au profit de troubles individualisés.

Dans le DSM-IV, les troubles anxieux sont classés en sept catégories diagnostiques principales : trouble panique, phobie spécifique, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique, état de stress aigu et anxiété généralisée.¹ Dans le cadre de cet article, nous nous limiterons au trouble panique, aux phobies spécifiques, à la phobie sociale et à l'anxiété généralisée dont nous décrirons tout d'abord brièvement les caractéristiques cliniques et l'importance sur le plan épidémiologique. Ensuite, nous en fournirons les principes généraux de traitement et surtout la place spécifique des antidépresseurs. Enfin, pour chacun des troubles anxieux, nous proposerons un algorithme de décision basé sur les recommandations disponibles à ce jour, provenant notamment de l'American Psychiatric Association et des évaluations de la Cochrane Library.²⁻⁵ Il faut cependant rester conscient que la plupart de ces recommandations reposent plus sur des avis

d'experts que sur des résultats validés. A ce stade, elles ne peuvent donc représenter que des propositions susceptibles d'orienter le choix thérapeutique.

Trouble panique

Diagnostic

La caractéristique essentielle du trouble panique est la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante d'avoir une autre attaque de panique, de préoccupations quant aux implications possibles et aux conséquences de ces attaques de panique, ou d'un changement significatif du comportement en relation avec les attaques. Les attaques de panique se présentent sous la forme de périodes bien délimitées d'anxiété ou de malaise très intense accompagnées par de nombreux symptômes somatiques ou cognitifs. L'attaque a un début soudain, qui atteint rapidement son acmé ; de plus, elle est souvent accompagnée d'un sentiment de danger ou de catastrophe imminente et d'un besoin urgent de s'échapper. La fréquence et la sévérité des attaques de panique varient considérablement.

L'âge de début du trouble panique se situe le plus souvent entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine. L'évolution est le plus souvent chronique et fluctuante.

Le DSM-IV distingue le trouble panique avec agoraphobie, défini par l'anxiété liée au fait de se retrouver dans des endroits ou des situations d'où il pourrait être difficile (ou gênant) de s'échapper ou dans lesquels on pourrait ne pas trouver de secours en cas d'attaque de panique, le trouble panique sans agoraphobie et l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique.

Epidémiologie

Les différentes études épidémiologiques ont mis en évidence une prévalence sur la vie des différentes formes du trouble panique habituellement comprise entre 1,5 et 6%. La National Comorbidity Survey Replication américaine l'a estimée à 6,1%⁶ et l'étude européenne ESEMeD à 3%.⁷ En médecine générale, un trouble panique est mis en évidence chez 3,6% des patients aux Etats-Unis⁸ et 2,8% des patients en Belgique.⁹ Toutes les études démontrent une prédominance nettement marquée du trouble chez les femmes, habituellement de deux à trois fois plus fréquemment touchées que les hommes.

Principes généraux de traitement

Différentes approches psychothérapeutiques ont largement démontré leur efficacité dans le trouble panique. Les thérapies cognitives apparaissent particulièrement indiquées pour le traitement des attaques de panique tandis que les thérapies comportementales basées sur la désensibilisation systématique sont particulièrement utiles pour le traitement des symptômes agoraphobiques. Plusieurs classes de psychotropes ont également démontré leur efficacité : différents types d'antidépresseurs, d'une part, certaines benzodiazépines, d'autre part.

L'association psychothérapie-pharmacothérapie est particulièrement recommandée dans la mesure où le traitement médicamenteux présente une efficacité symptomatique plus rapide alors que l'approche psychothérapique est associée à des résultats plus durables.

Place des antidépresseurs

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradréline (IRSN)

Tous les ISRS ont fait la preuve de leur efficacité dans le trouble panique.⁴ En raison de leur bonne tolérance, ils sont habituellement proposés comme première ligne de traitement.^{2,4} Il n'existe, à ce jour, aucune étude comparative directe entre ISRS permettant d'orienter plus spécifiquement le choix thérapeutique. La seule exception concerne une étude en simple insu comparant paroxétine et citalopram sans mettre en évidence de différence significative.¹⁰

La venlafaxine (Efexor ER[®]) a récemment démontré son efficacité dans des études contrôlées. Afin d'éviter une réactivation anxieuse, le traitement doit débiter par une dose de 37,5 mg pendant les sept premiers jours avant de passer à la dose active de 75 mg/j. Chez les patients non-répondeurs, une augmentation par palier d'au moins une semaine jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/j peut être utile.

Le tableau 1 présente les doses de départ et les doses efficaces suggérées pour les différents ISRS et IRSN. Il paraît essentiel d'insister sur la nécessité de commencer le traitement avec des doses très faibles. En effet, de nombreux patients risquent de présenter en début de traitement une réactivation anxieuse avec une aggravation de leur trouble panique si le traitement est initié à doses trop élevées. La latence de l'effet thérapeutique prend généralement un à deux mois. Le traitement est habituellement poursuivi pendant douze à dix-huit mois, une période qui doit être mise à profit pour une approche psychothérapique, avant d'être progressivement réduit puis arrêté sur une durée de plusieurs mois en restant attentif à l'évolution clinique.

Tableau 1. ISRS et IRSN dans le traitement du trouble panique

Nom chimique	Nom commercial	Dose de départ (mg/j)	Dose efficace (mg/j)
Citalopram	Seropram [®]	10	40
Escitalopram	Cipralax [®]	5	20
Fluoxétine	Prozac [®]	5	20
Fluvoxamine	Floxyfral [®]	50	100-200
Paroxétine	Deroxat [®]	10	40
Sertraline	Zoloft [®]	50	50-100
Venlafaxine	Efexor ER [®]	37,5	75-225

Antidépresseurs tricycliques

Historiquement, l'imipramine (Tofranil[®]) a été le premier agent pharmacologique à démontrer son efficacité dans le trouble panique. Il est d'ailleurs à la base de l'élaboration de la catégorie diagnostique.¹¹ L'imipramine nécessite habituellement des doses élevées de l'ordre de 150 à 300 mg/j. Il faut tenir compte des contre-indications des antidépresseurs tricycliques et de leurs effets secondaires nombreux et importants, surtout à ces hautes doses avec notamment une prise de poids significative à long terme. Les doses d'imipramine sont augmentées de façon très progressive, tant pour limiter les effets indésirables que pour éviter une réactivation anxieuse possible dans les premières semaines de traitement.

La clomipramine (Anafranil[®]) a également fait la preuve de son efficacité. Elle présente l'avantage par rapport à l'imipramine d'être efficace à des doses nettement inférieures, parfois dès 50 mg/j. De nouveau, la dose de départ sera faible (par exemple 10 ou 25 mg le soir) et augmentée de façon très progressive.

L'imipramine tout comme la clomipramine nécessite habituellement un à deux mois de traitement avant d'atteindre un effet optimal. Un traitement de douze à dix-huit mois est généralement recommandé afin de stabiliser les résultats et de permettre une prise en charge psychothérapeutique. Le traitement sera alors diminué de façon progressive sur plusieurs mois avec une réévaluation régulière de l'évolution clinique.

Inhibiteurs des monoamine-oxydases (IMAO)

Les inhibiteurs des monoamine-oxydases (IMAO), et particulièrement la phénelzine (Nardelzine[®]), présentent une efficacité au moins équivalente aux autres types d'antidépresseurs dans le trouble panique, mais ne seront utilisés qu'en cas d'échec d'autres traitements en raison de leur potentiel d'interactions. Les doses recommandées de phénelzine se situent entre 45 et 90 mg/j. Le moclobémide (Aurorix[®]), inhibiteur sélectif et réversible de la monoamine-oxydase de type A (RIM-A), n'a pas à ce jour fait la preuve de son efficacité.

Recommandations et algorithmes de décision

La plupart des experts recommandent les ISRS comme traitement de première ligne du trouble panique, ceci en raison de leur bonne tolérance et de leur champ d'action étendu aux affections comorbides.^{2,4} Les doses de départ doivent être faibles et augmentées progressivement jusqu'à la dose efficace recommandée. En raison d'une latence d'action des ISRS de un à deux mois, parfois accompagnée d'une réactivation anxieuse, l'utilisation de benzodiazépines peut être indiquée pour une période limitée.

Un essai thérapeutique doit avoir une durée minimale de huit à douze semaines et la majorité des experts recommande, pour un traitement efficace, une durée de douze à dix-huit mois. L'interruption du traitement sera très progressive en choisissant une période où le patient est stable et confiant et où les sources de stress sont contrôlées.

Le traitement doit se prolonger plus longtemps et parfois indéfiniment si des symptômes invalidants (tels que les symptômes phobiques) persistent, si le patient a des antécédents de rechutes sévères, s'il présente une affection comorbide ou s'il traverse une période instable dans sa vie (figure 1).

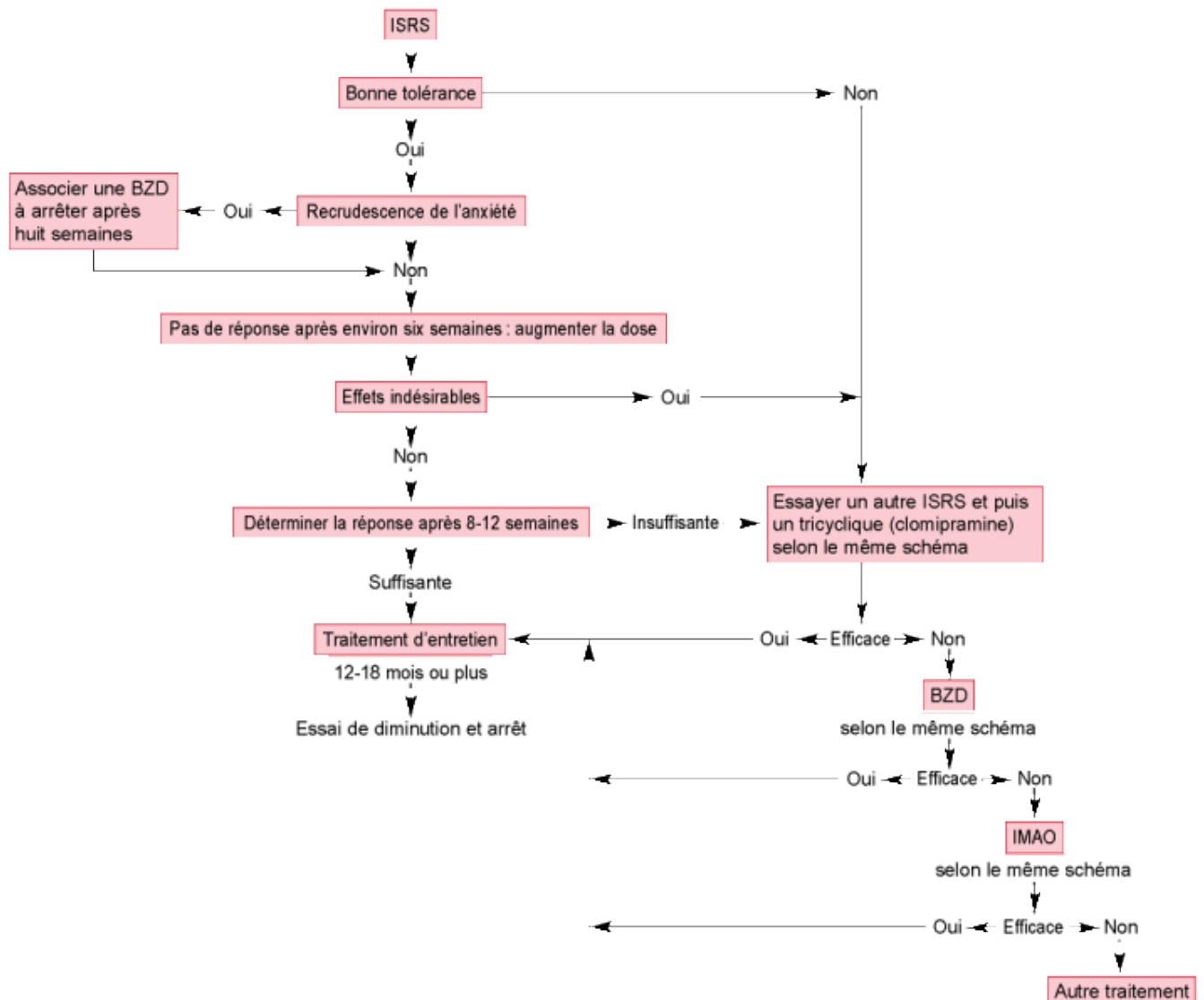


Figure 1. Algorithme de décision du traitement médicamenteux du trouble panique
BZD = benzodiazépine.

Phobie spécifique

Diagnostic

Les phobies spécifiques se caractérisent par une peur marquée et persistante d'objets ou de situations objectivement visibles et circonscrits. L'exposition au stimulus phobogène provoque presque invariablement une réponse anxieuse immédiate, éventuellement sous la

forme d'une attaque de panique. Le plus souvent, le stimulus phobogène est évité, bien que parfois le sujet ait à l'endurer avec une grande souffrance.

Selon le DSM-IV, les phobies spécifiques sont séparées en cinq sous-types : animal, environnement naturel, sang-injection-accident, situationnel et autres.

Les phobies spécifiques débutent le plus souvent dans l'enfance (phobie de type environnement naturel, animal, sang-injection-accident) ; de plus, certaines phobies de type situationnel débutent également au cours de la troisième décennie. Pour les phobies qui persistent durant la vie adulte, les rémissions spontanées sont très peu fréquentes.

Épidémiologie

Il n'existe que peu d'études épidémiologiques concernant la fréquence des phobies dans la population générale. La National Comorbidity Survey Replication américaine a mis en évidence une prévalence sur la vie de 12,5%⁶ et l'étude ESEMeD européenne 7,7%.⁷ Mis à part les phobies de type sang-plaie-accident, les phobies spécifiques sont considérablement plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes.

Principes généraux de traitement

La prise en charge thérapeutique des phobies spécifiques est essentiellement de type psychothérapeutique. Le traitement recommandé est la désensibilisation systématique. Les traitements pharmacologiques n'ont qu'un intérêt vraisemblablement limité et ponctuel.

Place des antidépresseurs

Il n'existe qu'une seule étude préliminaire mettant en évidence une supériorité de la paroxétine (Deroxat[®]) sur le placebo après quatre semaines de traitement avec trois patients répondeurs sur cinq dans le groupe paroxétine contre un sur six sous placebo.¹² Ces résultats n'ont pas reçu de confirmation à ce jour.

Phobie sociale

Diagnostic

La caractéristique essentielle de la phobie sociale est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performances dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. Les principales situations redoutées incluent la peur de parler en public, de rencontrer d'autres personnes, de manger ou d'écrire en public et sont en relation avec la crainte d'apparaître nerveux ou stupide, de faire des erreurs, d'être jugé ou d'être l'objet de moqueries. Les personnes souffrant de phobie sociale éprouvent presque toujours des symptômes d'anxiété

tels que des palpitations, des tremblements, de la transpiration, une gêne gastro-intestinale, de la diarrhée, de la tension musculaire. Le fait de rougir peut être particulièrement typique de la phobie sociale.

Le DSM-IV spécifie un type généralisé si les peurs concernent la plupart des situations sociales.

La phobie sociale a typiquement un début entre dix et vingt ans, faisant parfois suite à une inhibition sociale et une timidité de l'enfance. Elle évolue habituellement sur un mode continu.

Le diagnostic de phobie sociale fait l'objet de controverses, notamment en ce qui concerne sa différenciation avec une timidité «normale». Sa médicalisation est contestée, et plus particulièrement le recours aux antidépresseurs.¹³

Épidémiologie

Les études concernant la prévalence sur la vie de la phobie sociale dans la population ont fourni des résultats extrêmement variables, allant de 0 à 22,6%, vraisemblablement en raison de grandes différences dans la méthodologie et les critères diagnostiques. Dans la National Comorbidity Survey américaine, la prévalence se situait à 12,1%⁶ et dans l'étude ESEMeD européenne à 2,4%.⁷ La grande majorité des études suggère une prédominance féminine.

Principes de traitement

L'approche psychothérapique est essentielle dans la prise en charge des phobies sociales. Les traitements pharmacologiques incluent principalement les IMAO classiques ou sélectifs, les ISRS et les bêtabloquants. Plusieurs études ont démontré l'intérêt d'une prise en charge combinée associant psychothérapie cognitivo-comportementale et phénelzine.

Place des antidépresseurs

Inhibiteurs des monoamine-oxydases (IMAO)

Les premiers agents pharmacologiques à avoir prouvé leur efficacité dans la phobie sociale sont les IMAO.^{3,14} Quatre études contrôlées par placebo ont démontré la supériorité de la phénelzine à des doses comprises entre 60 et 90 mg/j. Environ deux tiers des patients étaient considérés comme répondeurs à ce médicament après quatre mois de traitement. Cependant, l'arrêt de la phénelzine a conduit à une rechute chez un tiers à la moitié des patients endéans les deux mois, suggérant qu'un traitement plus prolongé est vraisemblablement nécessaire.

L'efficacité du moclobémide, inhibiteur réversible de la monoamine oxydase de type A (RIM-A), est moins établie. Le moclobémide, habituellement utilisé à des doses journalières

comprises entre 600 et 900 mg, n'a démontré sa supériorité au placebo que dans deux études contrôlées sur quatre. De plus, il s'est révélé inférieur à la phénelzine.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

L'efficacité thérapeutique de certains ISRS dans la phobie sociale a été récemment établie. C'est particulièrement le cas pour la paroxétine, la fluvoxamine (Floxyfral[®]) et l'escitalopram (Cipralax[®]) qui ont démontré leur supériorité par rapport au placebo dans respectivement cinq, trois et trois études contrôlées.³ Les doses journalières étaient proches de 40 mg pour la paroxétine, 200 mg pour la fluvoxamine et 10 mg pour l'escitalopram.

L'efficacité des autres ISRS est moins établie. La sertraline (Zoloft[®]) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude portant sur un petit nombre de patients tandis que la fluoxétine (Prozac[®]) et le citalopram (Cipramil[®]) n'ont montré leur utilité que dans des études ouvertes.

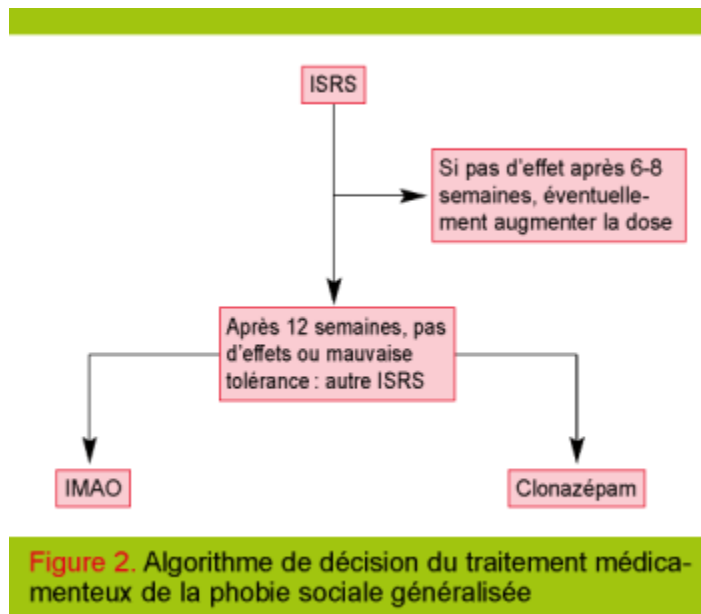
Recommandations et algorithme de décision

Sur base d'une efficacité démontrée et d'une bonne tolérance, les ISRS constituent le traitement de première intention de la phobie sociale généralisée. Les doses de départ sont identiques aux doses utilisées dans la dépression, mais doivent être réduites de moitié en cas de comorbidité de trouble panique pour limiter la réactivation anxieuse possible chez ces patients. La dose sera progressivement augmentée en cas d'absence de réponse satisfaisante. La durée d'un essai thérapeutique est de six à huit semaines.

S'il s'avère efficace, le traitement par ISRS est poursuivi pendant un minimum de six mois à un an. Ce traitement sera souvent prolongé au-delà d'un an en raison d'un taux de rechute très élevé après l'arrêt du traitement médicamenteux. Cette prolongation du traitement est indiquée en cas de comorbidité (dépression majeure, abus d'alcool), s'il persiste des symptômes invalidants ou s'il y a des antécédents de rechute.

Si le traitement par ISRS s'avère inefficace, les IMAO, et particulièrement la phénelzine, constituent une alternative d'efficacité vraisemblablement supérieure, mais nécessitant d'importantes précautions. Le moclobémide représente une alternative plus sécurisante, mais à l'efficacité plus limitée.

L'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale et de la pharmacothérapie est à peu près comparable, mais le taux de rechute est plus faible pour la thérapie cognitivo-comportementale. L'effet bénéfique de la combinaison de la thérapie cognitivo-comportementale et de la pharmacothérapie a été bien démontré (figure 2).



Anxiété généralisée

Diagnostic

L'anxiété généralisée est caractérisée par une anxiété et des soucis excessifs que le sujet n'arrive pas à contrôler. Cette anxiété est accompagnée de symptômes tels que agitation, fatigabilité, difficultés de concentration, irritabilité, tension musculaire et perturbation du sommeil.

L'anxiété généralisée a le plus fréquemment un début précoce et une évolution chronique et fluctuante selon l'environnement et le stress.

Épidémiologie

D'après les différentes enquêtes épidémiologiques, la prévalence sur la vie de l'anxiété généralisée est d'environ 5%.¹⁵ La National Comorbidity Survey Replication américaine a donné une estimation de 5,7%⁶ et l'étude ESEMeD européenne est de 2,8%.⁷ Le trouble est deux fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes.

En médecine générale, une anxiété généralisée est mise en évidence chez 7% des patients aux Etats-Unis.⁸ En Belgique, deux études récentes ont fourni des chiffres de 10,3 et 8,3%.^{9,16}

Principes de traitement

Différentes approches psychothérapeutiques et psychopharmacologiques ont fait la preuve de leur efficacité dans l'anxiété généralisée.^{5,17} Parmi les approches psychothérapeutiques, ce sont

surtout les techniques de relaxation et les thérapies cognitivo-comportementales qui ont été étudiées. Les médications anxiolytiques incluent tout d'abord les benzodiazépines ainsi que différents antidépresseurs. L'interaction entre la prise en charge psychothérapeutique et pharmacologique a malheureusement été peu évaluée.

Place des antidépresseurs

L'imipramine a démontré son efficacité dans l'anxiété généralisée. Les doses efficaces sont plus faibles que dans le traitement de la dépression, habituellement entre 75 et 150 mg/j. Cependant, l'efficacité de l'imipramine est plus lente à se manifester et les benzodiazépines sont significativement supérieures au moins durant les deux premières semaines de traitement. L'imipramine agit préférentiellement sur les symptômes psychologiques de type soucis, appréhension et tension tandis que les benzodiazépines sont plus efficaces sur les symptômes somatiques. L'imipramine est particulièrement indiquée en cas de coexistence d'une symptomatologie dépressive.

Trois antidépresseurs ont récemment démontré leur efficacité dans l'anxiété généralisée : la venlafaxine, la paroxétine et l'escitalopram.

La venlafaxine¹⁸ a démontré son efficacité dans cinq études contrôlées contre placebo, avec une relation entre les trois doses testées (75, 150 et 225 mg/j) et l'amélioration clinique. L'efficacité de la paroxétine a été établie dans deux études contrôlées contre placebo. Une dose journalière de 20 mg/j paraît suffisante pour la plupart des patients, bien que certains patients puissent bénéficier d'une dose double. L'escitalopram a démontré son efficacité dans trois études aussi bien à court et moyen terme qu'à long terme. La dose d'escitalopram est habituellement de 10 mg/j et peut être augmentée jusqu'à un maximum de 20 mg/j.

L'efficacité d'autres antidépresseurs dans l'anxiété généralisée n'a pas été évaluée à ce jour. La seule exception est la trazodone (Trazolan[®]) qui s'est révélée efficace dans une étude.

Recommandations et algorithme de décision

Les benzodiazépines peuvent représenter le traitement de premier choix lors de périodes limitées de recrudescence anxieuse à condition de bien contrôler leur utilisation. Si un traitement de fond paraît nécessaire, la venlafaxine à libération prolongée ou la paroxétine sont recommandées. L'utilisation additionnelle de benzodiazépines durant des périodes limitées peut s'avérer nécessaire. Une prise en charge psychologique paraît indispensable.

Conclusions

Le diagnostic et le traitement des troubles anxieux restent difficiles pour de nombreuses raisons. Tout d'abord, il existe une très importante comorbidité entre les différents troubles anxieux définis par le DSM-IV ainsi qu'avec les troubles affectifs, les troubles liés aux substances et les troubles de la personnalité. Ensuite, les principes de traitement

pharmacologique sont loin d'être établis et de très nombreuses inconnues persistent en ce qui concerne l'efficacité des différentes approches (choix préférentiels, durée de traitement, associations, etc.).

L'utilité des antidépresseurs varie très nettement en fonction du type de trouble anxieux. Parmi les troubles anxieux que nous avons analysés dans cet article, les antidépresseurs, et tout particulièrement les ISRS, ont une efficacité démontrée par des études comparatives avec le placebo dans trois indications : trouble panique, phobie sociale et anxiété généralisée. L'intérêt des antidépresseurs peut être considéré comme important dans le trouble panique, modéré dans l'anxiété généralisée et modeste dans la phobie sociale. Les antidépresseurs n'ont pas d'indication dans les phobies spécifiques (tableau 2).

Les études futures devront préciser la place relative de la pharmacothérapie et de la psychothérapie.

Tableau 2. Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux +++ : importante ; ++ : modérée ; + : légère ; 0 : nulle.	
Trouble panique	+++
Phobie spécifique	0
Phobie sociale	+
Anxiété généralisée	++

Bibliographie

- 1 American Psychiatric Association. DSM-IV : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed., Washington : American Psychiatric Press, 1994.
- 2 * American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with panic disorder. Am J Psychiatry 1998;155(Suppl):1-34.
- 3 * Blanco C, Schneier FR, Liebowitz MR. Pharmacotherapy for social phobia. In textbook of anxiety disorders. Stein DJ, Hollander E (Eds). Washington : American Psychiatric Publishing, 2002;309-21.
- 4 * Lydiard RB. Pharmacotherapy for panic disorder. In textbook of anxiety disorders. Stein DJ, Hollander E (Eds). Washington : American Psychiatric Publishing, 2002; 257-71.
- 5 * Sussman N, Stein DJ. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. In textbook of anxiety disorders. Stein DJ, Hollander E (Eds). Washington : American Psychiatric Publishing, 2002;135-9.
- 6 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 2005;62:593-602.
- 7 Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe : Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiat Scand 2004;109 (Suppl. 420):21-7.
- 8 Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. JAMA 1994;272:1749-56.
- 9 Anseau M, Dierick M, Buntinx F, et al. High prevalence of mental disorders in primary

care. *J Affective Disord* 2004;78:49-55.

10 Perna G, Bertani A, Caldirola D, et al. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder : A randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001;34:85-90.

11 Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964;5:397-408.

12 Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, et al. Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology* 2000;149:194-6.

13 Healy D. Have drugs companies hyped social anxiety disorder to increase sales ? *West J Med* 2001;175:364.

14 * Schneier FR, Marshall RD, Erwin BA, et al. Social phobia and specific phobias. In *treatment of psychiatric disorders*, 3rd ed., Gabbard G.O. (Ed.). Washington : American Psychiatric Press, 2001;2:1485-513.

15 Pélioso A, Lépine JP. Epidemiology of depression and anxiety disorders. In *ISRS in Depression and Anxiety. Perspectives in psychiatry*. Montgomery SA, den Boer, JA (Eds). Chichester : Wiley, 1998;7:1-21.

16 Anseau M, Fischler B, Dierick M, et al. Prevalence and impact of generalized anxiety disorder and major depression in primary care in Belgium and Luxemburg : The GADIS study. *Eur Psychiatry* 2005;20:229-35.

17 * Hoehn-Saric R, Borkovec TD, Crits-Christoph P. Generalized anxiety disorder. In *treatment of psychiatric disorders*. 3rd ed. Gabbard GO (Ed.). Washington : American Psychiatric Press 2001;2:1587-622.

18 Barman Balfour JA, Jarvis B. Venlafaxine extended-release. A review of its clinical potential in the management of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2000; 14:483-503.