

# RECOMMANDATIONS DANS LE TRAITEMENT DES TROUBLES ANXIEUX CHEZ L'ADULTE

A.C. DANDRIFOSSE (1), M. ANSSEAU (2)

**RÉSUMÉ :** Les traitements des troubles anxieux se sont développés et précisés de manière considérable au cours des deux dernières décennies, sur base de résultats empiriques. La preuve de leur efficacité est le mieux établie pour le trouble panique, le trouble obsessionnel-compulsif et la phobie sociale. Les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques de ces trois catégories sont brièvement passés en revue, en utilisant les données provenant d'études bien conçues et les recommandations d'experts. Ainsi, pour chacun de ces troubles, cet article tente de fournir au praticien un schéma thérapeutique pratique.

## INTRODUCTION

L'importance des troubles anxieux dans la pathologie psychiatrique est considérable en raison de leur prévalence (29,2 % dans la province de Liège) (1), de leurs répercussions en termes de souffrance personnelle, familiale et sociale.

Le DSM IV classe les troubles anxieux en 7 catégories principales : le trouble panique, la phobie spécifique, la phobie sociale, le trouble obsessionnel-compulsif, l'état de stress post-traumatique, l'état de stress aigu, et l'anxiété généralisée (2).

Le développement de traitements efficaces des troubles anxieux s'est accéléré durant ces 15 dernières années. Il existe à ce sujet des études bien contrôlées concernant les traitements pharmacologiques et les psychothérapies. La preuve de leur efficacité respective est certainement le mieux établie pour le trouble panique et le trouble obsessionnel-compulsif. Les résultats récents concernant les traitements efficaces de la phobie sociale sont probants, mais ils demandent à être reproduits et affinés dans d'autres études (3). Le traitement des quatre catégories restantes ne sera pas détaillé dans cet article, car les données contrôlées au sujet de ces troubles sont limitées, ce qui complique l'élaboration de recommandations thérapeutiques validées. A titre indicatif cependant, signalons les résultats intéressants, issus d'études contrôlées, démontrant l'efficacité de la venlafaxine (Efexor®) dans le traitement de l'anxiété généralisée (3).

Hickie et coll. (4), dans un article récent, soulignent les lacunes de la psychiatrie clinique basée sur les preuves, selon les critères définis par la Cochrane Collaboration. Pour beaucoup de traitements, les décisions cliniques, soit sont

## GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS

**SUMMARY :** The treatment of anxiety disorders has considerably improved and become more precise over the last two decades, on the basis of empirical results. The evidence of their efficacy is best established for panic disorder, obsessive-compulsive disorder and social phobia. The pharmacological treatment and the psychotherapeutic approaches of these three categories will be briefly reviewed, using data from well conceived studies and recommendations of experts. Thus, for each of these disorders, this article attempts to provide the physician with practical treatment guidelines.

**KEYWORDS :** Anxiety disorders - Panic disorder - Obsessive-compulsive disorder - Social phobia - Guidelines.

uniques, soit s'appuient sur des connaissances limitées. Le besoin est non seulement de réaliser des études rigoureusement élaborées, mais aussi de mettre à disposition des formes moins strictes d'évidence, dans le cadre d'un système mieux coordonné d'évaluation de résultats basés sur la pratique clinique.

## LE TROUBLE PANIQUE

Il s'agit sans aucun doute du trouble anxieux dont le traitement est le mieux décrit dans la littérature (3).

Le trouble panique se caractérise essentiellement par la présence d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies par 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 (2).

Le DSM IV distingue le trouble panique avec agoraphobie (c'est-à-dire l'anxiété liée au fait de se retrouver dans des situations d'où il pourrait être difficile ou gênant de s'échapper, ou dans lesquelles 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 (2).

Le trouble panique est une pathologie de l'adulte jeune, plus fréquente chez la femme. Il évolue sur un mode chronique et se résout rarement sans intervention médicale. Il entraîne des répercussions non seulement sur les plans individuel, social, familial, et professionnel, mais aussi sur le plan de l'économie de la santé (5, 7). La prévalence sur la vie du trouble panique dans la province de Liège est estimée à 3,1 % (1).

(1) Assistante Clinique, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale.

Bien que le trouble panique soit défini comme une entité isolée, il peut se compliquer et être accompagné par d'autres troubles psychiatriques. La dépression est le plus fréquemment associée au trouble panique (plus ou moins 50 % des patients et 43 % qui tentent de se suicider); d'autres troubles anxieux peuvent accompagner le trouble panique (trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique, phobie sociale), ainsi que l'abus et la dépendance alcoolique. Cette comorbidité influence péjorativement l'évolution et le pronostic du trouble panique (5-7).

La prise en charge de ces patients est difficile en raison de la tendance de ceux-ci à centrer leurs plaintes sur des symptômes physiques (tels que l'hyperventilation, les nausées, l'oppression thoracique, les tremblements), ce qui peut masquer la souffrance psychologique. Le patient est ainsi souvent amené à consulter, en première intention, le service des urgences médicalisées ou le médecin traitant. Un bilan somatique est conseillé afin d'exclure une pathologie organique sous-jacente. Une fois le diagnostic posé, il importe d'initier le traitement promptement (6).

#### TRAITEMENTS DU TROUBLE PANIQUE

Les traitements efficaces réduisent tous les symptômes du trouble panique ainsi que la dépression associée, mais la qualité de la réponse peut varier d'un symptôme à l'autre (l'évitement agoraphobique est le plus difficile à traiter, par exemple) (3).

Il convient, dans un premier temps, d'expliquer au patient la nature du trouble et de son traitement. Un soutien psychologique (spécialisé si nécessaire) est en effet indispensable, ainsi qu'une investigation de l'hygiène de vie du patient et des éventuels facteurs précipitants (6).

#### Pharmacothérapie

Il existe 4 classes de médicaments dont l'efficacité est prouvée : les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SSRIs), les benzodiazépines, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAOs) (3, 5-7). L'efficacité est globalement comparable pour ces 4 classes thérapeutiques bien que les antidépresseurs soient plus efficaces que les benzodiazépines pour le traitement de la dépression comorbide ou du trouble obsessionnel-compulsif associé. Par contre, les benzodiazépines améliorent l'évitement agoraphobique aussi efficacement mais plus rapidement que les antidépresseurs (3), et devraient être utilisées préférentiellement quand un contrôle rapide des symptômes est nécessaire (7).

D'autres agents thérapeutiques sont également utilisés mais sans évidence suffisante de leur efficacité : la venlafaxine (Eflexor®) (150 mg par jour, dans une petite étude contrôlée, 50 à 75 mg par jour, dans un rapport de cas) (5, 7), la trazodone (Trazolan®) (7), certains anticonvulsivants comme l'acide valproïque (Depakine®) (5, 7). Concernant les bêtabloquants, il n'existe aucune preuve de leur efficacité ou d'un éventuel effet adjuvant dans les traitements du trouble panique (6, 7).

Des travaux récents (cités dans 3) concernant les inhibiteurs réversibles des monoamines oxydases sont prometteurs et suggèrent que le moclobémide (Aurorix®) est un médicament bien toléré et efficace dans le traitement du trouble panique, à des doses de l'ordre de 300 mg à 600 mg par jour (8).

La tolérance et la sécurité détermineront le choix du traitement (3, 5-7). Les patients atteints d'un trouble panique sont particulièrement sensibles aux sensations physiques et aux effets secondaires des médicaments. C'est pourquoi il est conseillé d'informer le sujet d'éventuels effets non désirés et de débiter le traitement par de faibles doses (7).

Les benzodiazépines sont en général bien tolérées et sécurisantes à court terme; cependant, elles peuvent provoquer des effets sédatifs et des troubles de la mémoire et doivent être prescrites avec prudence chez les sujets âgés, ou lors de la conduite d'un véhicule. Les benzodiazépines potentialisent l'effet de l'alcool et leur usage prolongé entraîne une dépendance et des symptômes de sevrage si elles ne sont pas diminuées graduellement. Elles comportent également des risques d'abus chez les sujets toxicomanes ou éthyliques (6, 7).

Les antidépresseurs tricycliques sont associés à des effets anticholinergiques et à une prise de poids compromettant la compliance thérapeutique. Ils sont contre-indiqués en cas d'hypertrophie prostatique et de glaucome à angle fermé (6, 7). En raison de leur cardiotoxicité, ils sont vivement déconseillés chez les patients ayant des troubles de conduction cardiaque et chez les sujets suicidaires (toxicité létale en cas d'overdose). Leur utilisation n'est pas conseillée chez les sujets âgés (hypotension orthostatique, trouble de la vigilance) et chez les patients épileptiques (5-7).

Les SSRIs sont les mieux tolérés et sécurisants (3, 5-7). La plupart de leurs effets secondaires (nausées, nervosité et recrudescence d'anxiété) disparaissent peu de temps après l'initiation du traitement. Etant donné que la

métabolisation des SSRIs est essentiellement réalisée par le foie, les doses doivent être ajustées en cas d'insuffisance hépatique.

Les IMAOs sont associés à un risque d'effets secondaires sévères tels que des réactions hypertensives et nécessitent d'importantes restrictions alimentaires (3, 5-7).

Des troubles sexuels s'observent avec les SSRIs, les antidépresseurs tricycliques et les benzodiazépines. De même, l'agitation anxieuse initiale s'observe avec les trois classes d'antidépresseurs (6, 7).

Si *comorbidité* il y a, il est nécessaire que les doses pharmacologiques soient plus importantes et qu'un traitement de plus longue durée soit instauré. Le recours à un médecin spécialiste est également conseillé (6). En raison de leur grande tolérance et de leur faible toxicité, ainsi que de leur efficacité sur la dépression et les autres troubles anxieux, les SSRIs représentent le traitement de choix en cas de comorbidité (6).

La *rechute* représente la principale difficulté associée à l'interruption du traitement. Il existe peu d'essais scientifiques concernant le traitement à long terme du trouble panique (9). Des données (citées dans 3) suggèrent que plus le traitement est long, plus faible est le taux de rechute.

Les SSRIs sont généralement préférables aux antidépresseurs tricycliques et aux benzodiazépines. Notamment, les données disponibles concernant la paroxétine (Seroxat®, Aropax®) (6, 10) suggèrent qu'un traitement continu d'un an maintient et prolonge les améliorations à court terme et prévient les rechutes.

Un autre point à considérer dans la prise en charge thérapeutique du trouble panique est la *facilité d'utilisation* du médicament. Une dose quotidienne unique favorise la compliance du patient, ce qui est possible avec tous les SSRIs. La plupart des antidépresseurs tricycliques et des benzodiazépines requièrent des doses fractionnées (6).

Le *coût* des SSRIs est plus élevé que les trois autres catégories médicamenteuses et il existe peu de préparations génériques disponibles. Si cette considération est importante pour le patient, il faut rappeler que les antidépresseurs tricycliques, tels que l'imipramine (Tofranil®), la clomipramine (Anafranil®), ainsi que les benzodiazépines, telles que l'alprazolam (Xanax®, Alpraz®), ou le clonazépam (Rivotril®) sont aussi efficaces quoique moins bien tolérés (7).

#### Recommandations cliniques

La plupart des experts (3, 5-7) recommandent les SSRIs comme traitement de *premier choix* du

trouble panique, ceci en raison de leur très bonne tolérance et de leur champ d'action étendu aux affections comorbides. Le plus grand nombre de données scientifiques concernent la paroxétine (Seroxat®, Aropax®) (11, 12) et la fluvoxamine (Floxyfral®) (6, 13). Il existe aussi des essais concluants au sujet de la sertraline (Serlain®) (3, 5). On trouve peu d'études bien contrôlées concernant la fluoxétine (Prozac®) et le citalopram (Cipramil®) (5).

Certains patients décrivent une sensation d'anxiété accrue et d'agitation en début de traitement. Les doses de départ doivent donc être faibles (paroxétine : 10 mg par jour; fluvoxamine : 50 mg par jour; sertraline : 25 mg par jour; fluoxétine : 5 mg par jour ou moins) et augmentées progressivement jusqu'à la dose efficace recommandée (5-7). En raison d'une latence d'action des SSRIs de 3 à 6 semaines, parfois accompagnée d'une réactivation anxieuse, l'utilisation de benzodiazépines peut être indiquée pour une période limitée de 4 à 6 semaines (6, 7).

Les doses moyennes efficaces recommandées sont les suivantes (5, 7) :

- paroxétine (Seroxat®, Aropax®) : 40 mg/jour (une réponse s'observe à partir de 10 à 20 mg/jour);
- fluvoxamine (Floxyfral®) : 150 à 300 mg/jour;
- sertraline (Serlain®) : 125 à 130 mg/jour (il y a peu de réponses ou pas en dessous de 100 mg/jour);
- fluoxétine (Prozac®) : dose supérieure à 20 mg/jour;
- citalopram (Cipramil®) : 20 à 90 mg/jour.

Si le patient ne répond pas à un traitement adéquat par un SSRI aux doses maximales les mieux tolérées, la stratégie conseillée est la suivante (6, 7) :

- *en seconde ligne* : si le SSRI était bien toléré, en changer, sinon passer à un antidépresseur tricyclique ou à une benzodiazépine puissante. Concernant les antidépresseurs tricycliques, les doses de départ doivent être faibles (10 mg par jour). Les doses efficaces sont de 150 mg à 300 mg/jour pour l'imipramine (Tofranil®) et nettement inférieures pour la clomipramine (Anafranil® : 25 mg à 150 mg/jour). Quant aux benzodiazépines, la dose efficace de l'alprazolam (Xanax®, Alpraz®) est la mieux déterminée : 2 à 3 mg/jour en trois prises, dose qui peut être augmentée à 5-6 mg par jour dans certains cas. Le clonazépam (Rivotril®) peut être prescrit à des doses efficaces de 1 à 2 mg par jour en une à deux prises en raison de sa longue demi-vie. La dose

journalière des autres benzodiazépines dans le trouble panique est moins bien établie.

- *en troisième ligne* : choisir un IMAO, qui malgré sa difficulté d'utilisation, appartient à une excellente classe d'agents thérapeutiques particulièrement chez les patients avec des symptômes dépressifs associés. Par exemple, la dose de phénelzine (Nardelzine<sup>®</sup>) conseillée est de 45 mg à 90 mg/jour.

- *simultanément*, une prise en charge psychothérapeutique cognitivo-comportementale est vivement conseillée (voir plus loin).

Un essai thérapeutique doit avoir une durée minimale de 8 à 12 semaines et la majorité des experts recommandent, pour un traitement efficace, une durée de 12 mois (3, 5-7).

Il convient d'interrompre le traitement après 12 à 24 mois en veillant à choisir le moment adéquat où le patient est stable et confiant (6, 7). L'arrêt du traitement doit être progressif, planifié sur quelques semaines (7).

Le traitement doit se prolonger au-delà de 2 ans et parfois indéfiniment si des symptômes invalidants (tels que les symptômes phobiques) persistent, si le patient a des antécédents de rechute sévère, s'il présente une affection comorbide, ou s'il traverse une période instable dans sa vie (déménagement, mariage, ...) (6).

### **Prise en charge psychothérapeutique**

Un grand nombre d'études ont démontré l'efficacité, dans le trouble panique avec agoraphobie, des traitements basés sur l'exposition à des situations déclenchantes couplée à la relaxation (3, 14, 15). La thérapie cognitivo-comportementale est la mieux évaluée et son efficacité est la mieux étayée (3, 7).

L'ensemble de ces approches visent les composants cognitifs (comme l'interprétation catastrophique et erronée des sensations corporelles), physiologiques et comportementaux (particulièrement l'évitement agoraphobique) du trouble panique (14). Elles diffèrent des autres formes de thérapie car elles se focalisent exclusivement sur les symptômes du trouble panique. Ceci limite leur utilisation dans certains cas et les rend moins efficaces quand il existe d'autres problèmes psychologiques importants associés au trouble panique (7).

Plusieurs études récentes sur la thérapie cognitivo-comportementale ont montré une nette amélioration sur la symptomatologie à court terme, avec un taux de disparition des attaques de panique de 83 %. Ces essais démontrent un faible taux de rechute après l'arrêt de la prise en charge (3).

Comparativement à la pharmacothérapie, plusieurs études prouvent que la thérapie cognitivo-comportementale est certainement aussi efficace.

Quant à la combinaison des deux, plusieurs essais thérapeutiques lui confèreraient un avantage supplémentaire. Ainsi, l'étude de Oehrberg et coll. (12), montre de façon rigoureuse que l'association paroxétine (Seroxat<sup>®</sup>, Aropax<sup>®</sup>) et thérapie cognitivo-comportementale réduit significativement le nombre d'attaques de panique et maintient une amélioration à long terme. Plusieurs études à court terme ont mis en évidence que l'association de l'imipramine (Tofranil<sup>®</sup>) avec la thérapie cognitivo-comportementale, serait plus avantageuse (7). Cependant, une étude bien conçue concernant cette combinaison (16), montre un faible bénéfice ajouté en terme d'efficacité; néanmoins, les patients traités par imipramine seule rechutent en plus grand nombre après l'arrêt du traitement. Ces résultats suggèrent que l'association imipramine et thérapie cognitivo-comportementale est plus avantageuse en terme de prévention des rechutes.

Par ailleurs, les antidépresseurs tricycliques faciliteraient l'effet bénéfique de l'exposition *in vivo* (7).

Signalons que l'administration de benzodiazépines puissantes concomitamment à la thérapie cognitivo-comportementale interférerait avec l'efficacité de cette dernière (14). Par contre, plusieurs études ont démontré que la thérapie cognitivo-comportementale facilite le sevrage des benzodiazépines chez les patients atteints de trouble panique et limite les rechutes (7, 14).

La plupart des psychothérapies traditionnelles n'ont pas encore apporté la preuve de leur efficacité dans le traitement du trouble panique. Signalons néanmoins que les approches psychodynamiques (thérapies brèves, "panic focused psychodynamic therapy") semblent efficaces, comme le suggèrent des essais non contrôlés et quelques rapports de cas. Une étude contrôlée est actuellement en cours (3, 7).

La prise en charge psychothérapeutique cognitivo-comportementale additionnelle à la pharmacothérapie est vivement conseillée si la symptomatologie ne s'améliore pas endéans 6 à 8 semaines. Comme pour la pharmacothérapie, la durée recommandée est de 12 semaines (7).

### **CONCLUSION**

La plupart des experts (3, 7) s'accordent à dire que la thérapie cognitivo-comportementale et la pharmacothérapie (SSRIs) sont à peu près comparables en terme d'efficacité.

Le choix du type de traitement dépend d'une part du patient et de ses préférences, d'autre part de la disponibilité de thérapeutes qualifiés (3, 14).

En dépit des excellents progrès réalisés au cours des 15 à 20 dernières années dans le traitement du trouble panique, moins de la moitié (25 % à 45 %) des patients pris en charge peuvent être considérés comme guéris (3).

### LE TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (TOC)

Le TOC est un trouble anxieux chronique et invalidant caractérisé par des obsessions (pensées impulsives, représentations récurrentes et intrusives) et des compulsions (comportements répétitifs ou actes mentaux) produites en réponse aux obsessions, dont le but est de prévenir ou de réduire l'anxiété ou la souffrance. Ces symptômes interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou scolaire, et ses relations sociales (2).

Le TOC débute chez l'adulte jeune, couramment avant l'âge de 25 ans, avec une incidence plus élevée chez la femme. Il existe aussi une incidence familiale. Des études par caméra à positons démontrent un dysfonctionnement cérébral régional (lobe orbito-frontal et noyaux caudés) (17).

La prévalence du trouble dans la Province de Liège s'élève à 2,7 % (1). La comorbidité avec la dépression et d'autres troubles anxieux n'est pas rare (17). Comme pour le trouble panique, le diagnostic et la prise en charge adaptée des patients souffrant de TOC est difficile car la plupart d'entre eux sont capables de cacher leurs obsessions (qu'ils considèrent irraisonnables) et leurs compulsions durant une longue période. Soixante pour cent n'ont pas recours aux soins psychiatriques mais consultent leur médecin traitant avec des symptômes physiques (comme par exemple la peau gercée, due aux lavages répétitifs) (17).

#### TRAITEMENTS DU TOC

##### Pharmacothérapie

Les réponses thérapeutiques au traitement par les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SSRIs) et l'absence d'amélioration avec les traitements noradrénergiques soutiennent l'hypothèse d'une anomalie de la neurotransmission de la sérotonine, bien que les spécificités de ce dysfonctionnement n'aient pas encore été établies (18).

Les stratégies pro-sérotoninergiques représentent donc la clef de voûte de la pharmacothérapie du TOC (18).

##### *Efficacité, tolérance et sécurité*

La clomipramine (Anafranil®) à hautes doses est le premier traitement ayant fait les preuves de son efficacité dans le TOC (19). Plus tard, plusieurs essais en double aveugle avec placebo ont prouvé son efficacité, basée sur une puissante inhibition du recaptage de la sérotonine (18).

Par la suite, les SSRIs telles la paroxétine (Seroxat®, Aropax®), la fluoxétine (Prozac®), la fluvoxamine (Floxyfral®), et la sertraline (Serlain®) se sont avérées efficaces et bien tolérées dans plusieurs études sérieuses (3, 17). Pour le citalopram (Cipramil®), il n'existe que quelques rapports de cas et des essais ouverts (18). L'efficacité respective des SSRIs est difficile à déterminer. Cependant, cliniquement, certains patients répondront mieux à un SSRI en particulier (3, 18).

Plusieurs grandes méta-analyses (citées dans 3, 18) suggèrent la supériorité de l'efficacité de la clomipramine sur celle des SSRIs. Néanmoins, deux d'entre elles sont difficilement interprétables en raison de biais expérimentaux. En effet, les études incluses dans ces méta-analyses ont été réalisées sur une période de 7 à 10 ans durant laquelle les taux de réponse au placebo ont augmenté de façon significative, rendant toute conclusion suspecte (3).

Comme tous les tricycliques, la clomipramine est moins bien tolérée et toxique en cas d'overdose (17).

Les IMAOs se sont avérés efficaces dans des essais cliniques et des rapports de cas (18). Cependant, sur base de la plus récente étude contrôlée (20), ils seraient moins efficaces que les SSRIs. Ils ne présentent qu'un intérêt limité dans le traitement du TOC, d'autant plus qu'ils peuvent engendrer des effets secondaires sévères (17, 18).

L'utilité des benzodiazépines n'est pas prouvée dans le traitement du TOC (18). Une seule étude contrôlée démontre que le clonazépam (Rivotril®) est plus rapidement efficace que la clomipramine (Anafranil®), mais que ses effets se maintiennent en plateau par la suite (21). Le clonazépam influencerait la neurotransmission sérotoninergique d'après deux études (citées dans 18), et pourrait être considéré comme un agent adjuvant (3, 18).

### Agents potentialisant les traitements sérotoninergiques

Outre le clonazépam, d'autres agents seraient supposés potentialiser les effets des antidépresseurs sérotoninergiques (3). Des chercheurs ont évalué l'adjonction de pindolol (Visken®, Vis-kaldix®) pour accélérer les effets des SSRI dans le TOC résistant au traitement. Cependant, les données actuelles n'apportent pas la preuve de cette hypothèse (17). De même, concernant la trazodone (Trazolan®), la buspirone (Buspar®), ou le lithium, l'effet synergisant n'a pas encore été démontré.

Une étude contrôlée (22) a démontré l'effet adjuvant des neuroleptiques classiques chez des patients ayant des tics associés. Des rapports de cas récents sur les neuroleptiques atypiques tels que la rispéridone (Risperdal®), montrent une efficacité chez les patients souffrant d'un TOC sans psychopathologie associée (17). Des essais bien contrôlés sont encore nécessaires pour mieux définir l'utilité des neuroleptiques dans la pharmacothérapie du TOC.

Une autre stratégie pro-sérotoninergique adjuvante dans les cas résistants est l'administration de la clomipramine en iv. Cette mesure limite le nombre de métabolites produits lors du premier passage hépatique et dont l'effet sérotoninergique est moindre. Il existe quelques rapports et deux études bien contrôlées soutenant cette hypothèse (17, 18). Néanmoins, rapidement, l'administration iv de clomipramine provoque une régulation à la baisse de récepteurs de la sérotonine. C'est pourquoi ce schéma thérapeutique reste relativement expérimental et destiné aux patients résistants aux autres thérapies (17).

### Recommandations cliniques

Les SSRI se situent en *première ligne* du traitement du TOC (3, 17, 18). Même si d'après certaines méta-analyses, la clomipramine (Anafranil®) semble être plus efficace, cette différence n'est pas suffisante pour la recommander à la place des SSRI, en raison de ses effets secondaires (3).

Les doses journalières optimales dans le TOC sont respectivement de 40 à 60 mg pour la paroxétine (Seroxat®, Aropax®), 20 à 80 mg pour la fluoxétine (Prozac®), 150 à 300 mg pour la fluvoxamine (Floxyfral®) et 100 à 200 mg pour la sertraline (Serlain®) (17). Il est conseillé de débiter par de faibles doses, augmentées graduellement, pour limiter les effets secondaires et favoriser la tolérance aux médicaments (18).

Les patients répondeurs s'améliorent généralement après 10 à 12 semaines, durée minimale

d'un essai avant d'initier un autre traitement (3, 17, 18).

Beaucoup de patients ne répondent pas ou partiellement à un premier essai thérapeutique avec les SSRI (3, 17, 18). Dans ce cas, en *deuxième ligne*, il est conseillé de changer de SSRI ou de passer à la clomipramine (Anafranil®) dont les doses optimales se situent entre 150 et 200 mg par jour (17, 18).

Les doses efficaces des SSRI et de la clomipramine, décrites dans le traitement du TOC, sont nettement supérieures aux doses antidépresseurs (3, 17, 18). Cependant, dans des études contrôlées de grande ampleur, une meilleure efficacité de ces doses par rapport aux posologies plus faibles n'a pas été observée (3). Il s'agirait d'une impression clinique s'expliquant par un délai d'action plus long au cours duquel le thérapeute continue à augmenter les doses, pensant de manière erronée que la dose, et non la durée, améliore l'état du patient (3).

La *durée* d'un traitement efficace est de minimum un an et souvent la médication doit être poursuivie de manière indéfinie car le taux de rechute est très élevé (80 %, 90 %) à l'arrêt du traitement (3, 17, 18). Comme pour le trouble panique, il est conseillé de diminuer très progressivement le dosage de la médication. Il est indiqué de reprendre le traitement si les symptômes réapparaissent (3).

La rémission est cependant exceptionnelle (10 %) et la réponse partielle est la règle (3, 17, 18).

Les patients n'ayant pas répondu ou très partiellement à des essais adéquats (10 à 12 semaines à dose appropriée) avec deux SSRI différents ou avec la clomipramine sont considérés comme résistants (17). Dans ce cas, en *troisième ligne*, il est indiqué de combiner la médication avec un autre SSRI, ou avec la clomipramine, ou encore avec un des traitements adjuvants (neuroleptiques, clonazépam) (17, 18).

La *combinaison avec la psychothérapie* est bénéfique particulièrement en cas de réponse partielle à un SSRI. Bien que l'évidence de l'efficacité de cette association ne soit pas clairement établie, en pratique clinique, cette combinaison est encouragée (3).

### Traitements biologiques non pharmacologiques

L'électro-convulsivothérapie, bien qu'elle n'ait pas prouvé son efficacité sur les obsessions et les compulsions, peut être tentée dans les cas réfractaires surtout s'il existe une dépression à la base des symptômes obsessionnels (17,18).

La stimulation magnétique transcrânienne pourrait également être destinée aux patients résistant aux traitements pharmacologiques (17).

La neurochirurgie est une option à choisir en dernier recours. Il existe des rapports de cas montrant que différentes techniques neurochirurgicales (dont la cingulotomie est la plus répandue) ont un effet bénéfique significatif (23), mais des études randomisées et bien contrôlées sont manquantes. Cette technique peut néanmoins soulager partiellement des patients sévèrement atteints et intractables sur le plan pharmacologique (3).

### *Prise en charge psychothérapeutique*

La technique psychothérapeutique reconnue actuellement dans le traitement du TOC est l'exposition prolongée *in vivo* et la prévention de la réponse ritualisée (3, 14, 18). Le patient est confronté aux stimuli déclenchant les pensées obsessionnelles ou les compulsions comportementales. La prévention consiste à évaluer et à contrôler les rituels comportementaux et cognitifs durant la séance d'exposition (3, 14). Cette technique comportementale a fait preuve de son efficacité dans plusieurs études contrôlées (14).

Le taux de réponse varie de 80 % à 90 % et les améliorations sont maintenues après l'arrêt du traitement (70 à 80 % en un an) (3).

Comme évoqué dans la rubrique précédente, bien qu'une seule étude contrôlée (citée dans 14) démontre l'avantage de la combinaison de la pharmacothérapie à la psychothérapie comportementale, cette association est cependant encouragée sur base clinique d'une efficacité complémentaire et de plus longue durée (3, 14).

Néanmoins, les thérapeutes compétents pour appliquer l'approche psychothérapeutique spécifique sont très peu nombreux et leur disponibilité est restreinte. Des programmes informatiques d'auto-évaluation se développent aux USA. Ils seraient susceptibles d'être efficaces et plus accessibles (3, 14).

## **LA PHOBIE SOCIALE**

La caractéristique essentielle de la phobie sociale est une peur marquée et persistante des situations sociales ou de performance dans lesquelles un sentiment de gêne peut survenir. L'exposition à la situation sociale (par exemple, manger, s'exprimer dans une conversation) ou de performance (par exemple, parler en public) provoque presque invariablement une réponse anxieuse immédiate (par exemple, palpitations, tremblements, transpiration, rougissement). Cette réponse peut prendre la forme d'une

attaque de panique. Le fait de rougir peut être le plus typique de la phobie sociale. Alors que les adolescents et les adultes ayant ce trouble reconnaissent le caractère excessif et irraisonnable de leur peur, cela peut ne pas être le cas chez les enfants. Le plus souvent, la situation sociale ou de performance est évitée bien qu'elle soit parfois vécue avec une souffrance intense (2).

On distingue deux sous-types de phobie sociale : la forme *non généralisée*, la moins fréquente, relative à une ou deux situations de performance, et la forme *généralisée*, lorsque les peurs sont associées à la plupart des situations sociales (2).

Les concepts développés ci-dessous concernent la forme généralisée car la mieux étudiée. Elle est aussi plus invalidante que la forme non généralisée (24).

La prévalence durant la vie de la phobie sociale varie selon les études et serait de 3,8 % dans la province de Liège (1). La phobie sociale est plus fréquente chez la femme et se développe très tôt dans la vie, généralement durant l'adolescence entre 14 et 16 ans, ce qui peut représenter un handicap sérieux pour l'épanouissement du jeune adulte. Les répercussions professionnelles, familiales et socio-économiques sont importantes (25). La phobie sociale est en réalité largement sous-diagnostiquée en médecine générale. Seulement 2 % des patients seraient diagnostiqués (3). La raison est qu'elle débute tôt dans la vie chez un sujet timide et réticent qui prend difficilement conscience de son problème (25). Finalement, beaucoup de patients consultent le médecin généraliste pour la prise en charge des fréquentes complications associées telles que la dépression majeure et l'abus d'alcool (24, 25). Quelques caractéristiques distinguent la phobie sociale des autres troubles anxieux comme la souffrance limitée aux situations sociales et le fait de rougir (25).

### *TRAITEMENTS DE LA PHOBIE SOCIALE*

Actuellement, les traitements de la phobie sociale relèvent moins de la médecine factuelle que pour le trouble panique et le trouble obsessionnel-compulsif (3).

Une bonne relation de confiance et un soutien social sont indispensables pour prendre en charge ces patients souvent isolés et communiquant difficilement (24).

### *Pharmacothérapie*

Les traitements médicamenteux de la phobie sociale comportent des similitudes avec ceux du trouble panique, bien que moins largement étu-

diés (3). Des essais contrôlés montrent l'efficacité des inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAOs), des benzodiazépines et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SSRIs) (3, 24, 25).

L'efficacité des SSRIs est le plus largement démontrée surtout en ce qui concerne la paroxétine (Seroxat<sup>®</sup>, Aropax<sup>®</sup>) (26). L'effet bénéfique d'autres SSRIs tels que la fluvoxamine (Floxyfral<sup>®</sup>), la sertraline (Serlain<sup>®</sup>) et la fluoxétine (Prozac<sup>®</sup>) est également reconnu par des études contrôlées (24, 25).

Les IMAOs se sont avérés efficaces dans plusieurs études contrôlées (3). A nouveau, en raison de leur moins bonne tolérance, ils se situent en deuxième ligne des recommandations thérapeutiques (24, 25).

En ce qui concerne les benzodiazépines, des données limitées mais bien contrôlées attestent l'efficacité du clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>) (3, 25). L'efficacité de l'alprazolam (Xanax<sup>®</sup>, Alpraz<sup>®</sup>) serait moindre (24, 25). Le traitement par benzodiazépines s'accompagne d'un taux élevé de rechute (24). Il n'est pas indiqué dans le traitement de la phobie sociale mais serait ponctuellement utile dans l'anxiété de performance (24).

Les effets des inhibiteurs réversibles des monoamines oxydases (IRMAOs), sont controversés. Des études contrôlées, notamment avec la moclobémide (Aurorix<sup>®</sup>), montrent des résultats positifs, mais faibles à des doses variant de 600 à 800 mg/jour (3, 25).

Une étude a démontré l'efficacité de la venlafaxine (Efexor<sup>®</sup>) (27).

La seule étude contrôlée (citée dans 3) concernant la buspirone (Buspar<sup>®</sup>) montre que cette molécule n'est pas efficace.

Les bêtabloquants, dont l'efficacité n'est pas démontrée dans la phobie sociale généralisée, ne seront indiqués que ponctuellement dans l'anxiété de performance (24, 25).

Jusqu'à présent, il n'y a pas d'étude contrôlée prouvant l'efficacité des antidépresseurs tricycliques (3, 24, 25).

#### Recommandations cliniques

Sur base d'une efficacité la mieux étayée et d'une très bonne tolérance, les SSRIs constituent le traitement de *première intention* de la phobie sociale (3, 24, 25). La posologie a été clairement définie pour la paroxétine (Seroxat<sup>®</sup>, Aropax<sup>®</sup>) et est de 20 mg par jour, pendant deux à quatre semaines, à augmenter en cas de non-réponse (25).

La durée d'un essai thérapeutique est de 6 à 8 semaines (25).

S'il s'avère efficace, le traitement par SSRIs est poursuivi pendant un minimum de 6 mois à 1 an (3, 25). Ce traitement sera souvent prolongé au-delà de 1 an en raison d'un taux de rechutes très élevé après l'arrêt du traitement médicamenteux (3). Cette prolongation indéfinie est indiquée en cas de comorbidité (dépression majeure, abus d'alcool), s'il persiste encore des symptômes invalidants, ou encore s'il y a des antécédents de rechutes (25).

Si le traitement par SSRIs s'avère inefficace, les IMAOs constitueraient une *alternative*, et les IRMAOs représenteraient une solution plus sécurisante (26). Il n'existe cependant aucune donnée soutenant rigoureusement ces recommandations (25).

#### Psychothérapie

Nous avons vu qu'un désavantage concernant tous les traitements médicamenteux de la phobie sociale est un taux de rechutes très élevé, même après leur utilisation prolongée.

Des études contrôlées montrent que la thérapie cognitivo-comportementale et la pharmacothérapie sont à peu près comparables en terme d'efficacité, mais que le taux de rechute est plus faible pour la thérapie cognitivo-comportementale (3, 14, 25). Ces traitements sont basés sur l'exposition (à des situations sociales) et la restructuration cognitive (concernant l'interprétation de ces situations) (3).

L'effet bénéfique de la combinaison de la thérapie cognitivo-comportementale et de la pharmacothérapie a été prouvé dans une étude bien contrôlée (citée dans 3, 14).

La disponibilité de thérapeutes compétents est encore réduite et la possibilité de transposer cette technique en médecine générale n'a pas encore été étudiée, mais s'avérerait avantageuse (3, 14). Marks et coll. (cités dans 3), ont suggéré une approche d'auto-traitement (Self Help Training), ce qui représenterait un progrès important dans ce domaine, car plus avantageux en termes de coût et d'accessibilité.

#### CONCLUSION

Il existe à présent des recommandations spécifiques au sujet des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques du trouble panique, du trouble obsessionnel-compulsif et de la phobie sociale. Incontestablement, le traitement de choix est représenté par les SSRIs, antidépresseurs recommandés en première ligne. Seule ou conjointement à la pharmacothérapie, la thérapie cognitivo-comportementale est également indiquée. Des données contrôlées



concernant d'autres techniques psychothérapeutiques ne sont pas encore disponibles.

Malgré ces excellents progrès, il reste des points à améliorer, comme le nombre insuffisant de thérapeutes qualifiés et un faible taux de rémission chez les patients traités. Des recherches sont encore indispensables.

## RÉFÉRENCES

1. Reggers J, Ansseau M, Pull C.— *Lifetime prevalence of DSM IV psychiatric disorders in Belgium, results from Liege study* (en préparation), 1998.
2. American Psychiatric Association.— *DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>th</sup> ed. American Psychiatric Press, Washington, 1994.
3. Ballenger JC.— Current treatments of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry*, 1999, **46**, 1579-1594
4. Hickie IB, Scott EM, Davenport TA.— Enhancing the evidence base for clinical psychiatry : are practice surveys a useful tool ? *Med J Aust*, 1999, **171**, 315-8.
5. Sheehan DV.— Current concepts in the treatments of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60** (suppl. 18), 16-21.
6. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al.— Consensus statement on panic disorders. From the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 1998, **59** (suppl. 8) 47-54.
7. American Psychiatric Association.— Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1998, **155** (suppl. 5), 1-34.
8. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K.— Moclobemide for anxiety disorders : a focus on moclobemide for panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997, **12** (suppl. 6), 27-30.
9. Davidson JR.— The long term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1998, **59** (suppl. 8), 17-23.
10. Judge R, Steiner M.— The long-term efficacy and safety of paroxetine in panic disorder ( abstract). *Eur Neuropsychopharmacol*, 1996, **6** (suppl. 3), 207.
11. Ballenger JC, Steiner M, Bushnell W, et al.— Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 1998, **155**, 35-42
12. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al.— Paroxetine in the treatment of panic disorder : a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*, 1995, **167**, 374-9.
13. Den Boer JA.— Pharmacotherapy of panic disorder : Differential efficacy from a clinical viewpoint. *J Clin Psychiatry*, 1998, **59** (suppl.8), 30-36.
14. Barlow DH, Lehman CL.— Advances in the psychosocial treatment of anxiety disorders. Implication for National Health Care. *Arch Gen Psychiatry*, 1996, **53**, 727-735.
15. Oest LG.— Applied relaxation : description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther*, 1987, **25**, 397-409.
16. Barlow DH, Shear K, Woods S, et al.— A multicenter trial comparing cognitive behaviour therapy, imipramine, their combination and placebo, in *The annual Convention of Anxiety Disorders Association of America*, Boston, MA, 1998.
17. Goodman WK.— Obsessive-Compulsive Disorder : Diagnosis and Treatment. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60** (suppl. 18), 27-32.
18. Greist HG, Jefferson JW.— Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 1998, **173** (suppl. 35), 64-70.
19. van Renynghe de Voxxrie G.— Use of anafranil in obsessive neuroses. *Acta Neurol Belg*, 1968, **68**, 787-792.
20. Jenike MA, Bear L, Minichiello WE, et al.— Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 1997, **154**, 1261-1264.
21. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS.— Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1992, **12**, 420-430.
22. Mc Dougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, et al.— Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder : a double-blind placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry*, 1994, **51**, 302-308.
23. Jenike MA.— Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry*, 1998, **173** (suppl. 35), 79-90.
24. Liebowitz MR.— Update on the diagnosis and treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999, **60** (suppl.18), 22-26.
25. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et al.— Consensus Statement on Social Anxiety Disorder. From the International Consensus Group. on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 1998, **59** (suppl. 17), 54-60.
26. Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, et al.— Paroxetine treatment of generalized social phobia (social anxiety disorder) : a randomised controlled trial. *JAMA*, 1998, **280**, 708-713.
27. Kelsey JE.— Venlafaxine in social phobia. *Psychopharmacol Bull*, 1995, **31**, 767-771.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr A.C. Dandrifosse, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.