



# **DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE EN AMBULATOIRE DU TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ DE L'ADULTE**

**MARS 2001**

**Recommandation pour la pratique clinique**

**Service recommandations et références professionnelles**

**Dans la même collection :**

**Conférences de consensus**

Objectifs, indications et modalités de sevrage du patient alcoolodépendant - Mars 1999

**Recommandations et références médicales**

Tome 2 :

Prescription plurimédicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans, Prescription des hypnotiques et anxiolytiques - Janvier 1995

Médicaments antidépresseurs - Novembre/Décembre 1996

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en septembre 2001. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)** - Service Communication et Diffusion - 159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.B.S.N. : 2-910653-00-0

---

## **AVANT-PROPOS**

---

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON  
Directeur général de l'ANAES

Les recommandations pour la pratique clinique sur le thème « Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte » ont été élaborées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé à la demande de la Fédération Française de Psychiatrie, avec la participation de représentants de :

- la Fédération Française de Psychiatrie ;
- le Collège National des Généralistes Enseignants ;
- l'Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique ;
- la Société Française de Médecine Générale ;
- la Société de Formation Thérapeutique du généraliste.

La méthode utilisée est celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la pratique clinique – Bases méthodologiques pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Nafissa ABDELMOUMENE, sous la responsabilité du Dr Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations et références professionnelles.

La recherche documentaire a été réalisée par Mme Nathalie DUNIA, documentaliste, avec l'aide de Mme Laurence FRIGÈRE, sous la responsabilité de Mme Rabia BAZI.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Catherine SOLOMON-ALEXANDER.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique qui ont participé à la réalisation de ce travail.

---

## COMITE D'ORGANISATION

---

P<sup>f</sup> Alain BRACONNIER, psychiatre, PARIS  
P<sup>f</sup> Max BUDOWSKI, Collège National des  
Généralistes Enseignants, PARIS  
D<sup>r</sup> Jean COTTRAUX, psychiatre, LYON

P<sup>f</sup> Patrice QUENEAU, président de l'Association  
Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la  
Thérapeutique, SAINT-ÉTIENNE

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

D<sup>r</sup> Jean COTTRAUX, président du groupe de travail, psychiatre, LYON  
D<sup>r</sup> Nafissa ABDELMOUMENE, chargée de projet, ANAES, PARIS

P<sup>f</sup> Philippe CHEVALIER, cardiologue, LYON  
D<sup>r</sup> Nathalie DUMARCET, AFSSAPS, SAINT-  
DENIS  
P<sup>f</sup> Jean-Pierre LEPINE, psychiatre, PARIS  
D<sup>r</sup> Michèle LETALLEC-LEFEVRE,  
gérontologue, BLOIS  
D<sup>r</sup> Philippe MATHIEU, médecin généraliste,  
CALLIAN

D<sup>r</sup> Jean-Michel ORIOL, médecin généraliste,  
SEPTÈME  
D<sup>r</sup> Michel REOCREUX, psychiatre, ALBI  
D<sup>r</sup> Dominique SERVANT, psychiatre, LILLE  
D<sup>r</sup> Danielle YATIM, médecin urgentiste,  
NANTES

---

## GROUPE DE LECTURE

---

D<sup>r</sup> Christophe ANDRE, psychiatre, PARIS  
D<sup>r</sup> Jean BECCHIO, médecin généraliste,  
CHEVILLY-LARUE  
P<sup>f</sup> Paul-André BEFORT, médecin généraliste,  
STRASBOURG  
P<sup>f</sup> Jean-Philippe BOULENGER, psychiatre,  
MONTPELLIER  
P<sup>f</sup> Michel BOURIN, psychiatre, NANTES  
D<sup>r</sup> Martine BOUVARD, psychologue, LYON  
P<sup>f</sup> Alain BRACONNIER, psychiatre, PARIS  
P<sup>f</sup> Max BUDOWSKI, Collège National des  
Généralistes Enseignants, PARIS  
D<sup>r</sup> CECCARELLI, médecin généraliste, PARIS  
P<sup>f</sup> Quentin DEBRAY, psychiatre, ISSY-LES-  
MOULINEAUX  
D<sup>r</sup> Didier DEROCHE, psychiatre, JOUÉ-LÈS-  
TOURS  
D<sup>r</sup> Aude DEVELAY, Conseil scientifique,  
ANAES  
D<sup>r</sup> Cyril ESTIENNE, médecin généraliste,  
FAYENCE

M<sup>me</sup> Martine FAVREAU, psychologue,  
NEUILLY-SUR-SEINE  
D<sup>r</sup> Sylvie FROMENT, médecin généraliste,  
TOURS  
D<sup>r</sup> Karina GATTEGNO, psychiatre, AFSSAPS,  
SAINT-DENIS  
P<sup>f</sup> Régis GONTHIER, gérontologue, SAINT-  
ÉTIENNE  
M. Marc GROSS, kinésithérapeute, MULHOUSE  
D<sup>r</sup> Bruno HARRIBEY, gériatre, SAINT-JEAN-  
DE-LUZ  
P<sup>f</sup> Roland JOUVENT, psychiatre, PARIS  
P<sup>f</sup> François LANG, psychiatre, SAINT-ÉTIENNE  
D<sup>r</sup> Philippe LESIEUR, psychiatre, PARIS  
D<sup>r</sup> Pierre-Michel LLORCA, psychiatre,  
CLERMONT-FERRAND  
D<sup>r</sup> Mireille MASDUPUY, psychiatre,  
COURNON-D'Auvergne  
D<sup>r</sup> Jean Claude MONTIGNY, psychiatre,  
ANNECY  
D<sup>r</sup> Philippe NUSS, psychiatre, PARIS

D<sup>r</sup> Patrick OUVRARD, médecin généraliste,  
ANGERS

D<sup>r</sup> Guy PARMENTIER, psychiatre, ALBI

D<sup>r</sup> Antoine PELISSOLO, psychiatre, PARIS

D<sup>r</sup> Jérôme PELLERIN, psychiatre, PARIS

P<sup>r</sup> Jacques PELLET, psychiatre, SAINT-ÉTIENNE

P<sup>r</sup> Charles-Siegfried PERETTI, psychiatre,  
REIMS

P<sup>r</sup> Patrice QUENEAU, rhumatologue, SAINT-ÉTIENNE

D<sup>r</sup> Guy RECORBET, médecin généraliste,  
MARSEILLE

M. Jean-Paul ROLLAND, psychologue, ALÈS,  
en collaboration avec M<sup>me</sup> Martine GIEL-  
GONZALVO, psychologue, NÎMES

P<sup>r</sup> Jean-Louis SENON, psychiatre, POITIERS

D<sup>r</sup> Christian SPADONE, psychiatre, PARIS

P<sup>r</sup> Jean TIGNOL, psychiatre, BORDEAUX

D<sup>r</sup> Jean-Michel THURIN, psychiatre, PARIS

D<sup>r</sup> Marie-Jeanne TRICOIRE, médecin généraliste,  
NICE

---

## TABLE DES MATIERES

---

<b>MÉTHODE GÉNÉRALE.....</b>	<b>9</b>
<b>STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....</b>	<b>11</b>
<b>RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>16</b>
<b>FICHE DE SYNTHÈSE.....</b>	<b>22</b>
<b>ARGUMENTAIRE.....</b>	<b>24</b>
<b>I. QU'EST-CE QUE LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ ? .....</b>	<b>24</b>
<b>I.1. Développement et évolution du concept de trouble anxieux généralisé.....</b>	<b>24</b>
I.1.1. Théorie psychologique de la névrose d'angoisse de Freud .....	24
I.1.2. Approche pharmacologique des troubles anxieux.....	25
I.1.3. Classification clinique des troubles anxieux.....	25
<b>I.2. Y a-t-il des facteurs de vulnérabilité au TAG ? .....</b>	<b>27</b>
I.2.1. Facteurs de vulnérabilité génétique et troubles de la personnalité.....	28
I.2.2. Facteurs environnementaux familiaux et individuels de vulnérabilité .....	29
<b>II. QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DU TAG ? .....</b>	<b>30</b>
<b>II.1. Prévalence .....</b>	<b>30</b>
II.1.1. Situation épidémiologique en France .....	31
II.1.2. Contexte socioculturel.....	31
II.1.3. Sexe 31	
II.1.4. Prévalence chez le sujet âgé.....	31
<b>II.2. Comorbidité.....</b>	<b>32</b>
<b>II.3. Conséquences du TAG pur et de la comorbidité sur la qualité de vie.....</b>	<b>33</b>
<b>II.4. Évolution naturelle du TAG.....</b>	<b>33</b>
<b>II.5. Facteurs pronostiques du TAG.....</b>	<b>34</b>
<b>III. QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TAG ? .....</b>	<b>35</b>
<b>III.1. Capacité discriminative des critères diagnostiques du TAG selon le DSM-IV .....</b>	<b>35</b>
III.1.1. Capacité discriminative des soucis et de leurs caractéristiques .....	35
III.1.2. Capacité discriminative des symptômes additionnels aux soucis .....	36
<b>III.2. Diagnostic du TAG selon la CIM-10 et comparaison CIM-10/DSM-IV .....</b>	<b>39</b>
<b>III.3. Démarche diagnostique.....</b>	<b>40</b>
III.3.1. Diagnostic positif.....	40
III.3.2. Diagnostic différentiel selon le DSM-IV .....	41
<b>IV. EXISTE-T-IL DES OUTILS DE MESURE DE L'ANXIÉTÉ EN PRATIQUE COURANTE ?.....</b>	<b>42</b>
<b>IV.1. Échelle d'anxiété d'Hamilton.....</b>	<b>42</b>
<b>IV.2. Échelle de Covi .....</b>	<b>43</b>
<b>IV.3. Questionnaire sur les inquiétudes du Penn State .....</b>	<b>43</b>
<b>IV.4. Pourquoi s'inquiéter ? .....</b>	<b>44</b>
<b>IV.5. Intolérance à l'incertitude.....</b>	<b>44</b>

<b>IV.6. Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger.....</b>	<b>45</b>
<b>IV.7. Diagramme de Ferreri.....</b>	<b>45</b>
<b>IV.8. Questionnaire de de Bonis .....</b>	<b>45</b>
<b>IV.9. Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital.....</b>	<b>45</b>
<b>V. MESURES GÉNÉRALES DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU TAG .....</b>	<b>46</b>
<b>V.1. Information du patient .....</b>	<b>46</b>
<b>V.2. Psychothérapie non structurée, d'accompagnement.....</b>	<b>46</b>
<b>V.3. Mesures hygiéno-diététiques.....</b>	<b>46</b>
<b>VI. PSYCHOTHÉRAPIES .....</b>	<b>47</b>
<b>VI.1. Modalités des psychothérapies structurées .....</b>	<b>47</b>
VI.1.1. Psychothérapie analytique.....	47
VI.1.2. Thérapies cognitivo-comportementales .....	48
VI.1.3. Thérapie non directive de Rogers .....	49
VI.1.4. Les conseils .....	49
VI.1.5. Méditation.....	49
<b>VI.2. Comparaison de l'efficacité des différentes thérapies .....</b>	<b>49</b>
VI.2.1. Thérapies cognitives ou comportementales <i>versus</i> liste d'attente .....	49
VI.2.2. Thérapie comportementale <i>versus</i> thérapie cognitive.....	54
VI.2.3. Thérapie cognitivo-comportementale <i>versus</i> autres thérapies .....	57
<b>VI.3. Accessibilité des patients aux psychothérapies .....</b>	<b>61</b>
<b>VII. TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX .....</b>	<b>62</b>
<b>VII.1. Benzodiazépines .....</b>	<b>62</b>
VII.1.1. Évaluation de l'efficacité des benzodiazépines .....	62
VII.1.2. Évaluation de la sécurité des benzodiazépines .....	67
<b>VII.2. Buspirone .....</b>	<b>69</b>
VII.2.1. Évaluation de l'efficacité de la buspirone <i>versus</i> placebo.....	69
VII.2.2. Comparaison de l'efficacité de la buspirone <i>versus</i> benzodiazépines .....	72
VII.2.3. Évaluation de l'efficacité de la buspirone après un traitement par benzodiazépines <i>versus</i> placebo .....	78
VII.2.4. Évaluation de la sécurité de la buspirone .....	79
VII.2.5. Sevrage de la buspirone <i>versus</i> benzodiazépines .....	79
<b>VII.3. Venlafaxine LP .....</b>	<b>80</b>
VII.3.1. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP <i>versus</i> placebo .....	80
VII.3.2. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP <i>versus</i> benzodiazépines.....	82
VII.3.3. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP <i>versus</i> buspirone .....	82
VII.3.4. Évaluation de la sécurité de la venlafaxine.....	82
<b>VII.4. Médicaments n'ayant pas l'AMM dans le TAG.....</b>	<b>83</b>
VII.4.1. Hydroxyzine.....	83
VII.4.2. Antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine .....	86
VII.4.3. Autres azapirones : gépirone et ipsapirone.....	88
VII.4.4. Neuroleptiques .....	90
VII.4.5. Abecarnil .....	93
VII.4.6. Antagoniste des récepteurs B de la cholecystokinine .....	96
VII.4.7. Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3.....	96
VII.4.8. DN-2127 .....	97
VII.4.9. MDL 11939.....	98
VII.4.10. SC 48274.....	99
VII.4.11. Béta-bloquants .....	99
VII.4.12. Phytothérapie.....	99

<b>VIII. COMPARAISON DES THÉRAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES AUX TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX.....</b>	<b>101</b>
<b>VIII.1. Méta-analyse de Gould.....</b>	<b>101</b>
<b>VIII.2. Comparaison des thérapies cognitivo-comportementales aux traitements par benzodiazépines et gestion du sevrage des benzodiazépines.....</b>	<b>102</b>
<b>IX. EFFET DES PSYCHOTHÉRAPIES SUR LA CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES .....</b>	<b>105</b>
<b>X. RÉCAPITULATIF DES MOYENS THÉRAPEUTIQUES .....</b>	<b>107</b>
<b>XI. QUELQUES PRINCIPES DE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE .....</b>	<b>108</b>
<b>XII. RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DU TAG-DSM-III (SANTÉ CANADA 1996).....</b>	<b>111</b>
<b>PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES .....</b>	<b>112</b>
<b>ANNEXE 1 . ÉCHELLES D'ANXIÉTÉ ET QUESTIONNAIRES .....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXE 2. NOTICE D'INFORMATION AUX PATIENTS SUR LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ.....</b>	<b>129</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>132</b>

---

## METHODE GENERALE

---

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de la recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

**Tableau.** Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<b>Niveau 1</b>	<b>A</b>
- Essais comparatifs randomisés de forte puissance	Preuve scientifique établie
- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés	
- Analyse de décision basée sur des études bien menées	
<b>Niveau 2</b>	<b>B</b>
- Essais comparatifs randomisés de faible puissance	Présomption scientifique
- Études comparatives non randomisées bien menées	
- Études de cohorte	
<b>Niveau 3</b>	<b>C</b>
- Études cas-témoins	
<b>Niveau 4</b>	Faible niveau de preuve
- Études comparatives comportant des biais importants	
- Études rétrospectives	
- Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

---

## STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### Recherche automatisée

#### ↳ Une première recherche générale a porté sur les troubles anxieux

Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles d'analyse de décision médicale, les revues de littérature et méta-analyses, de langue anglaise ou française ont été recherchés de 1990 à 2000.

Les mots clés : *Anxiety* OU *Anxiety disorders*

ont été croisés à :

*Guideline(s)* OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus Development Conferences* OU *Consensus Development Conferences, NIH* OU *Medical Decision Making* OU *Decision Support Techniques* OU *Decision Trees* OU *Decision Analysis* (dans le titre) OU *Meta-Analysis* OU *Review Literature*.

168 références ont été obtenues sur MEDLINE, 3 sur HealthSTAR et 99 sur EMBASE.

Recherche sur la BDSB (Banque de Données en Santé Publique), depuis 1995.

Le mot clé *Trouble anxieux* a été croisé :

- d'une part à *Diagnostic* : 22 références ;

- et d'autre part à *Épidémiologie ET (France OU Europe de l'Ouest)* : 7 références.

La recherche documentaire principale sur le **TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ** a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL, PsycInfo. Elle a été limitée aux publications de langue anglaise ou française. La recherche sur *Mental Health Abstracts* n'a apporté aucune référence supplémentaire.

La stratégie de recherche a porté sur :

#### ↳ Les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les revues de littérature et méta-analyses (1990-2000)

Les mots clés initiaux :

*Generali(s/z)ed Anxiety* OU *Generali(s/z)ed Anxiety Disorder(s)* OU *Trouble anxieux généralisé* OU *Anxiété Généralisée* (pour tous ces mots, recherche en texte libre) OU *Trouble Anxiété Généralisée* (en descripteur).

ont été croisés à :

*Guideline(s)* OU *Practice Guideline(s)* OU *Health Planning Guidelines* OU *Consensus Development Conferences* OU *Consensus Development Conferences, NIH* OU *Meta-analysis* OU *Review Literature*.

11 références ont été obtenues sur MEDLINE, 2 sur HealthSTAR, 11 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

↳ **L'épidémiologie** (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Epidemiology.*

59 références ont été obtenues sur MEDLINE, 13 sur HealthSTAR, 11 sur EMBASE, 11 sur PASCAL et 19 sur PsycInfo.

↳ **Les échelles d'évaluation de l'anxiété** (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Psychometr(y/ics/ie) OU Psychiatric Status Rating Scale OU Rating Scale OU Psychologic Test OU Personality Tests OU Inventorie(s) OU Scale(s)* (en texte libre)

ET

*Randomized Controlled Trial* (en descripteur ou en type de publication) OU *Controlled Clinical Trial(s)* (en descripteur ou en type de publication) OU *Double-Blind Method* OU *Double Blind Procedure* OU *Random Allocation* OU *Comparative Study* OU *Randomization* OU *Comparison* OU *Random\** (en texte libre) OU *Compar\** (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre) OU *Cross-over study(ies)*.

7 références ont été obtenues sur MEDLINE, 5 sur HealthSTAR, 7 sur EMBASE, 25 sur PASCAL et 1 sur PsycInfo.

↳ **Le diagnostic** (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Diagnosis* OU *Psychodiagnosis* OU *Medical Diagnosis* OU *Diagnostic(s)* OU *Symptom(s)* OU *Symptomatology*.

51 références ont été obtenues sur MEDLINE, 0 sur HealthSTAR, 65 sur EMBASE, 39 sur PASCAL et 29 sur PsycInfo.

↳ **Le diagnostic différentiel** (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Differential Diagnosis* OU *Diagnostic Différentiel*.

12 références ont été obtenues sur MEDLINE, 6 sur EMBASE, 4 sur PASCAL et 2 sur PsycInfo.

↳ **Les facteurs génétiques** (1990-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Genetics* OU *Genetic Parameters* OU *Génétique* OU *Déterminisme Génétique*.

21 références ont été obtenues sur MEDLINE, 14 sur EMBASE, 8 sur PASCAL et 9 sur PsycInfo.

↳ **La relation avec les troubles de la personnalité** (1995-2000)

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Personality Disorder(s)* OU *Trouble Personnalité*.

20 références ont été obtenues sur MEDLINE, 24 sur EMBASE, 3 sur PASCAL et 5 sur PsycInfo.

↳ **La relation avec le trouble mixte anxiété-dépression (1995-2000)**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Mixed Anxiety Disorder(s)* (en texte libre) OU *Mixed Anxiety Depression* (en texte libre) OU *Anxio-dépression* (en texte libre) OU *Trouble Anxiodépressif* (descripteur).

60 références ont été obtenues sur MEDLINE, 6 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

↳ **L'évolution naturelle**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Natural History* OU *Natural Course* OU *Disease Course*.

2 références ont été obtenues sur MEDLINE, 17 sur EMBASE et 15 sur PsycInfo.

↳ **La relation médecin-patient, le conseil**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Physician-Patient Relations* OU *Doctor Patient Relation* OU *Relation Médecin Malade* OU *Counseling* OU *Patient Counseling* OU *Patient Education* OU *Client Education* OU *Patient Information* OU *Patient Guidance* OU *Patient Participation* OU *Physician's Role* OU *Health Personnel Attitudes* OU *Interpersonal Communication* OU *Information* OU *Medical Education* OU *Pamphlets*.

14 références ont été obtenues sur MEDLINE, 1 sur HealthSTAR, 14 sur EMBASE, 21 sur PASCAL et 8 sur PsycInfo.

↳ **Les traitements**

Seuls les **essais contrôlés et/ou randomisés** ont été pris en compte, donc pour chaque recherche documentaire les mots clés ont été associés à :

*Randomized controlled trial* (en descripteur ou en type de publication) OU *Controlled Clinical Trial(s)* (en descripteur ou en type de publication) OU *Double-Blind Method* OU *Double Blind Procedure* OU *Random Allocation* OU *Comparative Study* OU *Randomization* OU *Comparison* OU *Random\** (en texte libre) OU *Compar\** (dans le titre) OU *Versus* (dans le titre) OU *Cross-over study(ies)*.

▪ **Les traitements médicamenteux (1990-2000)**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Drug Therapy* OU *Traitement*.

71 références ont été obtenues sur MEDLINE, 93 sur EMBASE, 22 sur PASCAL et 2 sur PsycInfo.

▪ **Les benzodiazépines (avant 1990)**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Benzodiazepine(s)* OU *Benzodiazepine Derivative* OU *Anti-anxiety agents, Benzodiazepine*.

34 références ont été obtenues sur MEDLINE, 5 sur HealthSTAR, 17 sur EMBASE, 3 sur PASCAL et 4 sur PsycInfo.

▪ **La buspirone (avant 1990)**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :  
*Bupirone* (en texte libre).

9 références ont été obtenues sur MEDLINE, 7 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

- **Le sevrage des benzodiazépines**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Benzodiazepine(s)* OU *Benzodiazepine Derivative* OU *Anti-anxiety agents, Benzodiazepine*  
et à :

*Substance Withdrawal Syndrome* OU *Withdrawal Syndrome* OU *Withdrawal* (en texte libre).

18 références ont été obtenues sur MEDLINE, 19 sur EMBASE, 3 sur PASCAL et 4 sur PsycInfo.

- Une recherche complémentaire a porté sur la **venlafaxine**

Les mots clés initiaux associés à :

*Anxiety* OU *Anxiety Disorders* OU *Anxiety Neurosis*

ont été croisés à :

*Venlafaxine* (en texte libre).

13 références ont été obtenues sur MEDLINE, 27 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

- Une recherche complémentaire a porté sur les **antidépresseurs tricycliques**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Antidepressive Agent* OU *Antidépresseur* OU *Antidepressive Agents, Tricyclique* OU  
*Tricyclic Antidepressant Agent* OU *Heterocyclic coumonds, 3-ring* OU *Composé Tricyclique*  
OU *Imipramine* OU *Tricyclic Antidepressant* (en texte libre).

24 références ont été obtenues sur MEDLINE, 25 sur EMBASE et 6 sur PASCAL.

- **La phytothérapie**

Les mots *Anxiety* OU *Anxiety disorders* OU *Anxiety Neurosis*

ont été croisés à :

*Herbal medicine* OU *Medicine, herbal* OU *Phytotherapy* (en texte libre) OU *Plant Extracts*  
OU *Medicinal plant* OU *Hypericum* (en texte libre).

10 références ont été obtenues sur MEDLINE, 1 sur EMBASE et 2 sur PASCAL.

- **Les autres thérapies**

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

*Therapy* OU *Rehabilitation* OU *Psychotherapy(ie)* OU *Behavior Therapy* OU *Cognitive Therapy*  
OU *Psychoanalytic Therapy* OU *Thérapie Comportementale* OU *Thérapie Cognitive*.

27 références ont été obtenues sur MEDLINE, 18 sur EMBASE, 37 sur PASCAL et 1 sur PsycInfo.

- Une recherche plus élargie a porté sur les **thérapies de l'anxiété** (1995-2000)

Les mots clés :  
*Anxiety* OU *Anxiety disorder*  
ont été croisés à :

*Therapy* OU *Rehabilitation* OU *Psychotherapy(ie)* OU *Behavior Therapy* OU *Cognitive Therapy* OU *Psychoanalytic Therapy* OU *Thérapie Comportementale* OU *Thérapie Cognitive*.

132 références ont été obtenues sur MEDLINE, 6 sur HealthSTAR, 73 sur EMBASE et 4 sur PsycInfo.

### **Recherche manuelle**

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés depuis janvier 2000 :

- *Archives of General Psychiatry*
- *The Journal of Clinical Psychiatry*
- *Psychotherapy and Psychosomatics*
- *The British Journal of Psychiatry*

---

## RECOMMANDATIONS

---

### I. PRÉAMBULE

#### Thème des recommandations

Les recommandations suivantes traitent du diagnostic et de la prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé (TAG) de l'adulte.

#### Cible des recommandations

Les recommandations sont destinées à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de cette pathologie, en particulier les médecins généralistes, les psychiatres, les psychologues cliniciens et les infirmiers de psychiatrie.

#### Niveau de preuve des recommandations

Les propositions sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau, par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture.

### II. QU'EST-CE QUE LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ ?

L'anxiété est une émotion normale en réponse au stress dans la vie quotidienne. Elle devient pathologique quand elle est source de détresse pour l'individu qui ne la contrôle plus.

La 4<sup>e</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux élaboré par l'Association américaine de psychiatrie ( DSM-IV) définit le TAG comme une anxiété et des soucis excessifs, incontrôlables, chroniques, relatifs à des situations réalistes banales, à l'origine d'un état de souffrance qui altère le fonctionnement du patient dans sa vie courante, associés à des symptômes physiques traduisant la tension motrice et l'hypervigilance.

Dans les pays occidentaux, le taux de prévalence du TAG au cours de l'année, en population générale, est estimé à 4 % avec un sexe ratio femme/homme de 2/1 (grade B).

Il existe quelquefois une prédisposition génétique au TAG souvent partagée avec la dépression majeure (grade C). Le TAG est également associé aux événements de vie tels que le divorce ou la perte d'emploi (grade B).

### III. QUELS SONT LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TAG ?

En l'absence de critères diagnostiques plus performants validés, les critères du DSM-IV sont recommandés pour diagnostiquer le TAG en pratique courante : le sujet ayant un TAG présente, pendant une durée de **6 mois au moins** (grade C), une **anxiété sévère/des soucis excessifs**, incontrôlables, chroniques avec impression permanente de nervosité, tension (grade C) et **des symptômes physiques à l'origine d'une détresse importante**.

En plus de l'anxiété/soucis chroniques, **3 symptômes au moins sur les 6** des groupes tension motrice et hypervigilance sont requis pour le diagnostic (grade B) :

**1-tension motrice : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation ;**

**2-hypervigilance : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité ;**

**3-troubles associés : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs, endolorissement musculaire, syndrome du côlon irritable, céphalées.**

Les scores d'intensité et de fréquence des symptômes additionnels du TAG à savoir fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation, difficultés de concentration, troubles du sommeil et irritabilité permettent de mieux différencier le TAG des autres troubles anxieux que les scores des symptômes neurovégétatifs (dits troubles associés) (grade B). En ce qui concerne la distinction du TAG de la dépression, les scores d'intensité et de fréquence des signes neurovégétatifs sont discriminatifs contrairement à ceux des symptômes traduisant la tension motrice et l'hypervigilance (grade B).

Le critère de 3 symptômes au moins sur 6, indépendamment des soucis, confère au diagnostic de TAG une bonne sensibilité (0,986). Ce critère a par contre une faible spécificité par rapport aux autres troubles anxieux (0,307) et surtout par rapport à la dépression (0,071) (grade C). L'usage du DSM-III-R comme standard de référence, l'étude d'une population recrutée dans un centre spécialisé d'anxiété et l'absence de sujets témoins sains limitent la portée de ces données.

Il est recommandé de rechercher l'association au TAG d'un autre trouble psychiatrique tel que dépression sous toutes ses formes, autres troubles anxieux, abus/dépendance à l'alcool/drogues psychoactives, retrouvés chez 2/3 des patients en population générale et 3/4 des patients en soins primaires et/ou des traits de personnalité pathologique évitante et/ou dépendante (grade B).

### IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DU TAG

Selon la classification DSM-IV, le TAG doit être différencié :

- de l'anxiété normale qui n'est pas perçue comme une souffrance par le sujet qui a le sentiment de garder le contrôle des soucis ;
- de l'anxiété due à la prise de café ou de médicaments anxiogènes, à l'abus de substances psychoactives dont l'alcool ou à leur sevrage ;
- de l'anxiété due à une affection médicale générale : hyperthyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie, hyperparathyroïdie ;
- de l'anxiété secondaire à une maladie organique grave (cancer par exemple), à un événement stressant ou à un trouble de l'adaptation ;
- de l'anxiété liée à un autre trouble anxieux : trouble panique, phobies, trouble obsessionnel compulsif ;

- de l'anxiété habituelle des états dépressifs : dans le TAG il n'y a ni tristesse, ni perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités (anhédonie), ni ralentissement psychomoteur ;
- de l'anxiété habituelle des troubles psychotiques ;
- de l'anxiété liée à l'anorexie mentale, aux troubles somatoformes, à l'hypochondrie ou à l'anxiété de séparation.

Le diagnostic de TAG peut être difficile en raison de la comorbidité aux troubles cités. En cas de facteur de comorbidité complexe ou de doute diagnostique, le recours au spécialiste est recommandé.

## **V. EXISTE-T-IL DES OUTILS DE MESURE DE L'ANXIÉTÉ EN PRATIQUE COURANTE ?**

De nombreuses échelles et des questionnaires dont la version française est plus ou moins validée sont proposés pour mesurer l'anxiété. Ces outils, en particulier l'échelle d'Hamilton, sont surtout utilisés en recherche clinique. L'échelle d'anxiété et de dépression utilisée à l'hôpital (échelle HAD) ou l'échelle de Covi peuvent aider en pratique courante.

## **VI. QUELS SONT LES MOYENS DE LA PRISE EN CHARGE DU TAG ?**

### **VI.1. Mesures générales**

Une intervention psychothérapique d'accompagnement, non spécialisée, est recommandée dès la 1<sup>re</sup> consultation. Elle comporte une écoute et des conseils en fonction des situations anxiogènes (grade C). Elle inclut l'explication au patient des symptômes somatiques, des causes et des différents traitements du TAG. Cette approche contribue à établir une relation de confiance entre le thérapeute et le patient, base de l'alliance thérapeutique.

Des mesures hygiéno-diététiques comportant l'arrêt de l'alcool et du tabac, la diminution de la consommation de café, la pratique régulière de l'exercice physique à type de marche, course, natation ou cyclisme (grade A dans l'anxiété en général) sont recommandées.

Le plan de traitement est personnalisé. Il comporte une psychothérapie structurée en fonction de son accessibilité et du choix du patient et/ou un traitement médicamenteux.

En ce qui concerne les médicaments, le médecin doit informer le patient de leurs avantages et inconvénients : délai d'action, effets secondaires, signes éventuels de sevrage et signes de rebond de l'anxiété.

L'objectif de la prise en charge du TAG est l'amélioration symptomatique, la réapparition du bien-être et la réduction du handicap social.

### **VI.2. Psychothérapies**

#### **VI.2.1. Les thérapies cognitivo-comportementales**

Parmi les psychothérapies structurées, les thérapies cognitivo-comportementales ont été les plus étudiées dans le TAG.

Les thérapies cognitivo-comportementales visent à clarifier les circonstances de survenue des troubles, identifier les pensées irrationnelles afin de les évaluer et de les modifier par la réorganisation des attitudes inadaptées. Elles associent la relaxation musculaire appliquée, des expositions répétées à des situations évitées et une restructuration cognitive des interprétations catastrophiques sur les soucis surévalués. Tout en étant soutenu par le thérapeute, le patient est responsabilisé et actif.

Les thérapies cognitivo-comportementales produisent un effet thérapeutique significatif avec maintien du gain thérapeutique 6 mois après la thérapie (grade A). Cet effet est plus fréquent en thérapie individuelle *versus* la thérapie de groupe (grade A).

Compte tenu de la difficulté d'accès des thérapies cognitivo-comportementales, un livret du type stresspac (grade C) ou une cassette audio contenant le programme de thérapie cognitivo-comportementale peuvent être proposés comme alternative.

Les thérapies cognitivo-comportementales sont aussi efficaces que les traitements médicamenteux (grade A) et représentent une alternative aux traitements médicamenteux en particulier aux benzodiazépines (majoritairement évaluées dans ce cadre) dont elles pourraient faciliter le sevrage (grade B).

Sous thérapie cognitivo-comportementale, une réduction significative de la consommation de psychotropes est observée (grade B).

#### VI.2.2. La psychothérapie analytique

Elle a pour but d'aider les patients, candidats à cette thérapie, à identifier les conflits inconscients sous-jacents aux conduites générant l'anxiété et à préciser les traumatismes précoces des premières expériences interpersonnelles.

En dépit de la quasi-absence d'études comparatives de la psychothérapie analytique dans le TAG, l'expérience clinique suggère que certains patients ayant une anxiété handicapante peuvent être significativement améliorés par la psychothérapie analytique en particulier lorsqu'il existe des troubles de la personnalité.

#### VI.2.3. La thérapie non directive de Rogers

Les patients parlent d'eux-mêmes et explorent de nouvelles façons d'agir et de percevoir les événements. Le thérapeute les aide à clarifier leurs sentiments dans une atmosphère d'empathie sans donner de conseils, instructions ou suggestions. Cette technique s'est avérée moins efficace que les thérapies cognitivo-comportementales (grade B).

#### VI.2.4. Techniques alternatives

L'acupuncture et surtout sa combinaison à la thérapie comportementale se sont avérées efficaces (grade C).

### VI.3. Traitements médicamenteux

De nombreuses molécules ont été évaluées dans le TAG. Parmi elles, seules les benzodiazépines, la buspirone et la venlafaxine LP ont l'AMM dans l'indication « anxiété généralisée ».

Les benzodiazépines, quelle que soit leur  $\frac{1}{2}$  vie, sont recommandées dans le traitement du TAG. Elles ont un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques d'anxiété (grade B). Les experts soulignent leur efficacité.

Elles exposent au risque de somnolence dès le début du traitement et de dépendance à l'arrêt (grade A).

Le sevrage progressif des benzodiazépines, quelle que soit leur  $\frac{1}{2}$  vie, est recommandé, même après un traitement de courte durée (grade A).

Il est recommandé de prescrire un traitement par benzodiazépines sur une courte durée. En l'absence de données concordantes dans la littérature précisant cette durée, la durée légale maximale de traitement préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus.

La buspirone est indiquée dans le traitement du TAG. Son effet anxiolytique, variable en fonction du critère de jugement, concerne surtout les signes psychiques d'anxiété (grade A). Le groupe de travail souligne que les patients rapportent l'inconstance de cet effet. Le délai d'action de la buspirone peut atteindre 3 semaines (grade A). Les effets indésirables de la buspirone sont les sensations vertigineuses et un effet sédatif inférieur à celui des benzodiazépines (grade A). L'arrêt de la buspirone n'entraîne pas de syndrome de sevrage ou de dépendance (grade A).

La venlafaxine LP est indiquée depuis l'année 2000 dans le traitement du TAG. Elle est efficace dans le contrôle des signes psychiques d'anxiété du TAG dans les traitements de 28 semaines (grade A). Son effet anxiolytique est moins net dans les traitements de 8 semaines (grade B).

Son effet anxiolytique débute entre la 1<sup>re</sup> et la 3<sup>e</sup> semaine de traitement (grade A).

Ses effets indésirables les plus fréquents sont les étourdissements en début de traitement, les nausées plus étalées dans le temps, la sécheresse de la bouche, l'asthénie, l'insomnie, la somnolence et les troubles sexuels (grade A).

Médicaments efficaces dans le TAG et n'ayant pas l'AMM dans cette indication : ce sont l'hydroxyzine, l'imipramine et la paroxétine.

L'hydroxyzine est efficace dans le TAG en traitement de 5 semaines ou 3 mois (grade B). Son effet est rapide (grade B). D'après les études, l'arrêt d'hydroxyzine produit peu de dépendance et de rebond de l'anxiété (grade B). Son efficacité par rapport à celle des benzodiazépines est peu documentée.

Ses effets secondaires significatifs sont le syndrome anticholinergique et la sédation (grade B).

L'imipramine et la paroxétine administrées pendant 8 semaines, sont actives sur les signes psychiques d'anxiété du TAG (grade B). L'imipramine est également efficace sur les signes associés de dépression (grade B).

Il est recommandé de tenir compte du délai d'action de 3 à 4 semaines de ces 2 antidépresseurs, de leurs contre-indications et de la possibilité d'interactions médicamenteuses/effets indésirables (grade A).

La phytothérapie par l'euphytose (grade B) qui n'a pas l'AMM dans le TAG, s'est avérée efficace dans les états anxieux en général.

## VII. QUELQUES PRINCIPES DE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- Les mesures générales incluant les règles hygiéno-diététiques à savoir réduction de la prise de café, arrêt de l'alcool et du tabac, pratique régulière de l'exercice physique (grade A) et une psychothérapie non spécialisée sont indispensables.
- Les psychothérapies structurées, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales, en fonction de leur accessibilité et du choix du patient, doivent être privilégiées par rapport aux traitements médicamenteux (grade A).
- La durée de traitement du TAG est de 6 mois au moins. Quelles que soient les modalités de traitement, une réévaluation est recommandée 1 à 2 semaines après la 1<sup>re</sup> consultation puis toutes les 6 semaines.
- Parmi les traitements médicamenteux, plusieurs options sont possibles :
  - les benzodiazépines (grade B) dont la prescription ne peut être envisagée que sur une courte période, de 12 semaines au maximum, incluant la période de sevrage progressif ;
  - la venlafaxine LP (grade A) ou la bupirone (grade A) ;
  - l'imipramine (grade B) ou la paroxétine (grade B).À l'exception des benzodiazépines dont l'effet anxiolytique est rapide, toutes les molécules citées ont un délai d'action de 1 à 3 semaines.
- Les formes modérées de TAG peuvent bénéficier d'un traitement par l'hydroxyzine (grade B) ou de la phytothérapie par euphytose (grade B). La combinaison de l'acupuncture à la thérapie comportementale est une alternative (grade C).
- En cas d'anxiété associée à un trouble de la personnalité, la thérapie cognitive (grade C) ou la psychothérapie analytique sont conseillées, en fonction des attentes du patient.
- La combinaison du traitement médicamenteux à la thérapie cognitivo-comportementale ou à la psychothérapie analytique constitue une alternative, selon les experts.
- Chez le sujet âgé, le traitement du TAG est peu documenté. Le risque de toxicité des traitements médicamenteux est majoré (grade B). La prescription à ½ dose des benzodiazépines est recommandée. Leur usage dans ce groupe d'âge doit être limité en raison du risque de chutes (grade B). Les thérapies cognitivo-comportementales ou la thérapie non directive de Rogers sont conseillées seules (grade C) ou associées à un anxiolytique. Une activité physique régulière est conseillée. La prise en charge par l'entourage et le soutien social sont indispensables.
- Chez l'alcoolique, il est indispensable de réévaluer le TAG après obtention de l'abstinence ou d'une tempérance avant d'envisager un traitement complémentaire. Il est recommandé d'éviter les benzodiazépines hors sevrage thérapeutique. Le risque de sensations vertigineuses sous bupirone limite son indication chez l'alcoolique. En plus du soutien psychosocial au long cours, l'hydroxyzine peut être conseillée. Les thérapies cognitivo-comportementales sont recommandées en fonction de leur accessibilité, de leur faisabilité et du choix du patient.

---

## FICHE DE SYNTHÈSE

---

L'anxiété est une émotion normale en réponse au stress dans la vie quotidienne. Elle devient pathologique quand elle est source de détresse pour l'individu qui ne la contrôle plus.

### **PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DU TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ DE L'ADULTE**

Le sujet ayant un trouble anxieux généralisé (TAG) présente, pendant une durée de **6 mois au moins**, une **anxiété sévère et des soucis excessifs**, incontrôlables, chroniques avec impression permanente de nervosité, tension associés à **des symptômes physiques** ; **l'ensemble de la symptomatologie est à l'origine d'une détresse importante.**

Selon DSM-IV, en plus de l'anxiété/soucis chroniques, 3 symptômes au moins sur les 6 des groupes 1 et 2 sont requis pour le diagnostic :

1-tension motrice : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation ;

2-hypervigilance : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité ;

3-troubles associés : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs, endolorissement musculaire, syndrome du côlon irritable, céphalées.

Le trouble anxieux généralisé doit être différencié :

- de l'anxiété normale qui n'est pas perçue comme une souffrance par le sujet qui a le sentiment de garder le contrôle des soucis ;
- d'une affection médicale générale telle que l'hyperthyroïdie, le phéochromocytome, l'hypoglycémie ou l'hyperparathyroïdie ;
- de l'anxiété réactionnelle à une affection organique grave telle que le cancer, à un événement stressant ou à un trouble de l'adaptation ;
- de l'anxiété due à la prise de café ou de médicaments anxiogènes, à l'abus de substances psychoactives (dont l'alcool) ou à leur sevrage ;
- d'un autre trouble anxieux : trouble panique, phobies, trouble obsessionnel compulsif ;
- de l'anxiété habituelle des états dépressifs : dans le TAG il n'y a ni tristesse, ni perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités (anhédonie), ni ralentissement psychomoteur ;
- de l'anxiété habituelle des troubles psychotiques ;
- de l'anxiété liée à l'anorexie mentale, aux troubles somatoformes, à l'hypochondrie ou l'anxiété de séparation.

**Chez un sujet ayant un TAG, il faut rechercher, en raison de sa fréquence, l'association d'un autre trouble psychiatrique** : dépression sous toutes ses formes, autres troubles anxieux, abus/dépendance à l'alcool et/ou à d'autres substances, traits de personnalité évitante, dépendante, compulsive ou d'hypersensibilité interpersonnelle. En cas de comorbidité complexe ou de doute diagnostique, le recours au spécialiste est préconisé.

## **PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU TAG DE L'ADULTE**

1. Des mesures générales sont indispensables. Elles ont pour but :
  - d'informer le patient sur sa maladie ;
  - de préciser les règles hygiéno-diététiques : réduction de la consommation de café, arrêt de l'alcool et du tabac, pratique régulière de l'exercice physique tel la marche, la course, la natation, le cyclisme ;
  - de fournir une psychothérapie d'accompagnement, non spécialisée, et des conseils.
2. Les psychothérapies structurées, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qui ont été les plus étudiées et se sont avérées les plus efficaces, doivent être, en fonction de leur accessibilité et du choix du patient, privilégiées par rapport aux traitements médicamenteux.
3. La durée de traitement du TAG est de 6 mois au moins. Quelles que soient les modalités de traitement, une réévaluation est faite 1 à 2 semaines après la 1<sup>re</sup> consultation puis toutes les 6 semaines.
4. Parmi les traitements médicamenteux, plusieurs options sont possibles :
  - les benzodiazépines dont la prescription ne peut être envisagée que sur une courte période de 12 semaines au maximum, incluant la période de sevrage progressif, en raison du risque de dépendance ;
  - la venlafaxine LP ou la buspirone ;
  - l'imipramine ou la paroxétine qui n'ont pas l'AMM dans cette indication.À l'exception des benzodiazépines dont l'effet anxiolytique est rapide, toutes les molécules citées ont un délai d'action de 1 à 3 semaines.
5. Dans les formes modérées, l'hydroxyzine (pas d'AMM dans le TAG) ou la phytothérapie par euphytose (pas d'AMM dans le TAG) peuvent être préconisés. La combinaison de l'acupuncture à la thérapie comportementale est également conseillée.
6. L'association du TAG à des troubles de personnalité relève de la thérapie cognitive ou de la psychothérapie analytique en fonction des attentes du patient.
7. Bien qu'insuffisamment documentée, la combinaison du traitement médicamenteux aux TCC ou à la psychothérapie analytique constitue une alternative selon les experts.
8. Chez le sujet âgé, le risque de toxicité des psychotropes est majoré. La prescription à ½ dose des benzodiazépines est recommandée. Les TCC ou la thérapie de soutien non directive sont conseillées seules ou associées aux médicaments. La prise en charge par l'entourage et le soutien social sont indispensables.
9. Chez l'alcoolique, il est indispensable de réévaluer le TAG après obtention de l'abstinence ou d'une tempérance avant d'envisager un traitement complémentaire. Il est recommandé d'éviter les benzodiazépines hors sevrage thérapeutique. En plus du soutien psychosocial au long cours, l'hydroxyzine est conseillée. Les TCC sont recommandées en fonction de leur accessibilité, de leur faisabilité et du choix du patient.

---

## ARGUMENTAIRE

---

Des recommandations sur le thème du « Diagnostic et prise en charge des troubles anxieux » ont été demandées par la Fédération Française de Psychiatrie.

En raison du nombre de troubles anxieux (9 dans la classification DSM-IV à savoir phobie sociale, phobie spécifique, trouble panique avec ou sans agoraphobie, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique, état de stress aigu, anxiété généralisée, trouble anxieux dû à une affection médicale générale, trouble anxieux induit par une substance), le comité d'organisation a décidé de centrer les recommandations sur le thème du « Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte » qui est le trouble anxieux le plus fréquent après les phobies et un des plus difficiles à identifier.

Ces recommandations sont destinées à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de cette pathologie, en particulier les médecins généralistes sollicités en première intention dans les 2/3 des cas, les psychiatres, les psychologues cliniciens et les infirmiers de psychiatrie.

### I. QU'EST-CE QUE LE TROUBLE ANXIEUX GENERALISE ?

Le trouble anxieux généralisé (TAG) demeure une des catégories diagnostiques les plus conceptuellement controversées.

#### I.1. Développement et évolution du concept de trouble anxieux généralisé

Le développement du concept de TAG est le résultat d'un long processus dont les principales étapes sont les suivantes (*tableau 1*).

##### I.1.1. Théorie psychologique de la névrose d'angoisse de Freud

En 1895, Freud isolait la névrose d'angoisse du cadre très large de la neurasthénie. La névrose d'angoisse était intégrée dans le cadre des névroses actuelles, avec l'hypochondrie et la neurasthénie.

L'attente anxieuse constituait le symptôme nucléaire de la névrose alors que les accès d'angoisse n'en représentaient qu'une forme particulière. Les termes d'anxiété et d'angoisse ont une étymologie commune « l'étroitesse » pour désigner la sensation de gorge serrée. Ils sont interchangeables dans le langage courant. L'angoisse fait référence aux manifestations fonctionnelles somatiques souvent aiguës. L'anxiété désigne plus le vécu subjectif ou les manifestations cognitives avec une connotation de chronicité.

La névrose d'angoisse constituait donc une entité englobant les troubles dénommés plus tard trouble anxieux généralisé et trouble panique.

Freud proposait une théorie psychologique de la névrose d'angoisse en rupture avec les théories héréditaires des névroses et des maladies nerveuses. Il considérait l'anxiété comme un marqueur des conflits psychologiques entre les conduites sexuelles et agressives dépendantes de la biologie et les défenses de l'ego pour les contrôler. Dans les conditions normales, un état d'équilibre relatif existerait entre les conduites d'opposition et les défenses. À l'occasion, les stimulations environnementales pourraient intensifier ces conduites et entraîner un dysfonctionnement psychologique. L'anxiété serait un signal de la rupture potentielle de cet équilibre psychologique encore intact mais affaibli par la montée de la pression des conduites sous-jacentes qui risquent d'échapper au contrôle des défenses de l'ego (1).

Jusqu'aux années 60, l'anxiété occupait une position centrale, traversant le champ de l'anxiété normale à l'angoisse psychotique en passant par la névrose d'angoisse.

### I.1.2. Approche pharmacologique des troubles anxieux

À partir des années 60, la démonstration par Klein et Fink de l'efficacité de l'antidépresseur tricyclique, l'imipramine, chez des patients secondairement identifiés comme agoraphobes, ouvrait une ère de recherche féconde sur le trouble panique. L'hypothèse de Klein, selon laquelle il existerait 2 types d'anxiété, l'une paroxystique représentée par les attaques de panique du trouble panique sensibles au traitement par imipramine et l'autre chronique « non panique » sensible aux benzodiazépines et non à l'imipramine, a été rapidement prise en défaut par la mise en évidence de l'efficacité de l'imipramine au cours de l'anxiété chronique dénommée plus tard « anxiété généralisée ».

### I.1.3. Classification clinique des troubles anxieux

À partir de 1980, le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) et la Classification internationale des maladies (CIM) élaborés respectivement par l'Association américaine de psychiatrie et l'Organisation mondiale de la santé abandonnent les références théoriques précédentes. Ces systèmes adoptent une démarche catégorielle d'identification des troubles par des critères cliniques.

#### — *Classification DSM*

En 1980, dans le DSM-III, la névrose d'angoisse était scindée en 2 entités : le trouble panique et le trouble anxieux généralisé sur la base des critères discriminatifs du trouble panique.

Le TAG était alors considéré comme une entité floue, « résiduelle » : ce diagnostic ne pouvait être posé qu'en l'absence de diagnostic de dépression et d'autres troubles anxieux plus spécifiques.

En 1985, le modèle cognitif de l'anxiété proposé par Beck (2) a constitué une avancée significative dans la compréhension du mécanisme de développement de l'anxiété et a fourni les principes de la thérapie cognitive.

Ce modèle est centré sur les anomalies de traitement de l'information caractérisées par la sélection de signaux de danger par rapport aux signaux de sécurité. Ces anomalies seraient liées à des schémas de danger stockés dans la mémoire à long terme. Lorsqu'une situation, un événement futur ou la vie en général sont imaginés par le patient comme un danger ou une menace potentielle, un programme anxieux est activé. Ce programme anxieux génère une réponse inappropriée qui combine des modifications somatiques, cognitives et comportementales dominées par une attente avec appréhension sous la forme de soucis anticipatoires.

En 1994, dans le but d'améliorer la fiabilité du diagnostic du TAG, le DSM-IV poursuivait le remaniement de la définition de ce trouble, amorcé en 1987 dans la version révisée du DSM-III (DSM-III-R).

Le DSM-IV fournit la définition actuelle du TAG sous la forme de 6 critères, reproduits ci-dessous (3) : l'accent est mis sur les soucis excessifs et incontrôlables. Une moindre importance est accordée aux symptômes neurovégétatifs.

- critère A : c'est une anxiété et des soucis excessifs durant une période de 6 mois au moins, concernant plusieurs événements ou activités ;
- critère B : le patient a des difficultés à contrôler ses préoccupations ;
- critère C : l'anxiété et les soucis sont accompagnés d'au moins 3 des 6 symptômes suivants : agitation, fatigabilité, difficultés de concentration, irritabilité, tension musculaire, troubles du sommeil ;
- critère D : l'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un autre trouble anxieux tel le fait d'avoir une attaque de panique comme dans le trouble panique, d'être gêné en public comme dans la phobie sociale, d'être contaminé comme dans le trouble obsessionnel compulsif, d'être loin de son domicile ou de ses proches comme dans l'anxiété de séparation, de prendre du poids comme dans l'anorexie mentale, d'avoir de multiples plaintes somatiques comme dans le trouble somatisation ou d'avoir une maladie sévère comme dans l'hypochondrie ; l'anxiété et les soucis ne surviennent pas exclusivement durant un état de stress post-traumatique ;
- critère E : bien que les sujets ayant un TAG ne puissent pas toujours identifier les soucis comme excessifs, ils font état d'une souffrance subjective due à une préoccupation constante, ont des difficultés à contrôler leur préoccupation ou présentent une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants ;
- critère F : la perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (substance donnant lieu à un abus, médicament ou exposition à un toxique) ou d'une affection médicale générale et ne survient pas exclusivement durant un trouble de l'humeur, un trouble psychotique ou un trouble envahissant du développement ».

— *Classification CIM*

Dans la 10<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies (CIM-10) (4), le TAG est intégré dans la section « autres troubles anxieux ». Il est défini comme « une anxiété généralisée et persistante qui ne survient pas exclusivement, ni même d'une façon préférentielle, dans une situation déterminée. Le sujet a souvent peur que lui-même ou l'un de ses proches tombe malade ou ait un accident ».

Les symptômes sont variables mais le patient se plaint essentiellement de nervosité permanente, de tremblements, de tension musculaire, de transpiration, d'une sensation de tête vide, de palpitations, d'étourdissement et d'une gêne épigastrique. Quatre symptômes sur une liste de 22 symptômes sont nécessaires pour le diagnostic de TAG.

L'approche catégorielle clinique des classifications DSM et CIM est controversée par certains au profit d'autres approches, dimensionnelle ou étiologique (cf. section facteurs de vulnérabilité).

**Tableau 1.** Étapes du développement et évolution du concept de trouble anxieux généralisé.

	1895 : S.Freud	1980 : DSM-III	1987 : DSM-III-R	1994 : DSM-IV
<b>Concept</b>	Isolement de la névrose d'angoisse de la neurasthénie  Théorie psychologique de l'anxiété comme signal à l'ego de la rupture potentielle de l'équilibre entre les conduites d'opposition et les défenses	Scission de la névrose d'angoisse en 2 entités : - le trouble panique - le trouble anxieux généralisé  Trouble anxieux généralisé considéré comme un trouble mental résiduel diagnostiqué après exclusion de la phobie, du trouble panique et de la dépression	Trouble anxieux généralisé diagnostiqué en dehors de sa survenue au cours d'un trouble de l'humeur ou psychotique ou d'un autre trouble anxieux  Théorie cognitive de l'anxiété	Trouble anxieux généralisé  Importance des soucis incontrôlables dans plusieurs domaines plus 3 symptômes au moins sur les 6 des groupes tension motrice et vigilance-exploration : agitation, fatigabilité, difficultés de concentration, irritabilité, tension musculaire, troubles du sommeil  Moindre importance des symptômes neurovégétatifs
<b>Critères cliniques essentiels</b>	Anxiété flottante	Anxiété intense, irréaliste, soucis se manifestant par 3 groupes de symptômes sur 4 : - tension motrice, - hyperactivité neurovégétative, - attente avec appréhension - vigilance, exploration	Suppression de l'attente avec appréhension restructurée en : • anxiété/soucis dans 2 ou plusieurs domaines plus • 6 symptômes somatiques au moins sur 18 des 3 groupes : - tension motrice, - hyperactivité neurovégétative et - vigilance-exploration	
<b>Critère durée</b>		≥ 1 mois	≥ 6 mois	≥ 6 mois

**En conclusion, le TAG, longtemps considéré comme une catégorie résiduelle, est actuellement mieux défini grâce aux systèmes de classification clinique DSM-IV et CIM-10. Des points de controverse demeurent quant au positionnement du TAG par rapport aux autres troubles anxieux, à la personnalité et aux troubles de l'humeur, (cf. paragraphe suivant).**

## **I.2. Y a-t-il des facteurs de vulnérabilité au TAG ?**

Le TAG est une peur diffuse chronique dont le mécanisme n'est probablement pas univoque.

Des facteurs constitutionnels incluant des traits de personnalité pathologique et/ou un environnement social ou familial insécurisant ont été identifiés comme prédisposant au TAG.

### I.2.1. Facteurs de vulnérabilité génétique et troubles de la personnalité

Les études de concentration familiale d'un trouble peuvent permettre de repérer s'il existe ou non un risque de transmission familiale. L'interprétation des résultats de ces études doit tenir compte des facteurs non génétiques, partagés dans le cadre de l'environnement familial. D'autres techniques d'épidémiologie génétique peuvent répondre avec plus de pertinence aux questions relatives à l'importance des facteurs génétiques.

#### — *Études de familles*

Les études de familles et de jumeaux ont fourni des résultats contradictoires sur la concentration familiale des cas de TAG.

Il existe un faible niveau de preuve en faveur de la fréquence supérieure du TAG chez les parents du 1<sup>er</sup> degré des cas index de TAG *versus* les parents des cas témoins indemnes de TAG (5, 6). La qualité méthodologique de ces études est contestable en raison de l'absence d'insu dans le diagnostic de TAG et/ou du nombre réduit de cas index ou du manque de fiabilité du diagnostic de TAG chez les parents. Mendlewicz en 1993 (7) ne retrouvait pas de risque significatif de TAG chez les parents du 1<sup>er</sup> degré de cas index de TAG *versus* les témoins (8 % *versus* 2 %, différence non significative).

Une fréquence supérieure de TAG a été observée chez les jumeaux monozygotes *versus* les dizygotes ayant un TAG (ratio 2/1) dans l'étude de Skre en 1993 (8).

#### — *Facteurs génétiques et environnementaux de prédisposition au TAG d'après le modèle de l'étude des jumelles de Kendler*

Le TAG serait un trouble génétique à 30 % selon les résultats de l'étude de 1033 paires de jumelles identifiées à partir du registre de la population de Virginie (9).

L'utilisation d'un critère de durée du TAG de 1 mois et non 6 mois comme le stipule le DSM-III-R et le non-respect du critère du nombre de domaines de l'anxiété doivent faire nuancer ces conclusions. Deux autres études de jumeaux utilisant des critères diagnostiques de TAG similaires à ceux de Kendler confirment la prédisposition génétique (10, 11).

#### — *Rôle des facteurs de prédisposition génétique dans la comorbidité du TAG et de la dépression majeure*

D'après une autre étude de Kendler en 1996 (12) sur la même population de jumelles, le TAG pourrait être génétiquement très proche de la dépression majeure (57 % de facteurs génétiques communs). Ces résultats ont été obtenus à l'aide d'une méthodologie similaire à celle évoquée ci-dessus.

#### — *TAG et personnalité*

L'approche dimensionnelle, basée sur l'intensité de l'anxiété mesurée à l'aide de questionnaires et d'échelles analogiques visuelles, montre que la frontière entre les divers états anxieux pathologiques et les états d'anxiété normale ou physiologique est délicate à formaliser car la distribution des phénomènes anxieux dans une population suit un continuum unimodal, sans zone de rupture permettant d'isoler indiscutablement les sujets anormaux (13). Ce modèle a été utilisé dans certaines études épidémiologiques et cliniques. L'approche dimensionnelle permet de repérer des traits de personnalité ou de tempérament qui, associés au TAG, pourraient fournir des indices de tempérament à risque.

Par opposition à l'anxiété-état qui est une émotion transitoire en réponse à une situation spécifique, l'anxiété-trait représente une disposition de base de la personnalité à déterminisme génétique.

La personnalité évitante, bien qu'étant fréquente au cours du TAG (26 % des cas dans l'étude comparative de Mavissakalian (14)), n'est pas caractéristique de ce trouble puisqu'elle est aussi fréquemment identifiée dans d'autres troubles anxieux tels que le trouble panique (15, 16) ou le trouble obsessionnel compulsif (15).

Selon le DSM-IV, la personnalité évitante est caractérisée par une inhibition sociale avec des sentiments de ne pas être à la hauteur et une hypersensibilité au jugement d'autrui.

Dans la seule étude contrôlée (17) réalisée chez 46 patients ayant un TAG pur sous traitement par benzodiazépines, aucun trouble spécifique de la personnalité significativement associé au TAG n'a été identifié : 46 % des patients avaient des troubles de la personnalité du *cluster C* versus 34 % chez les témoins (différence non significative). Les patients ayant un TAG présentaient plus de troubles de l'adaptation que les témoins.

Des traits d'évitement ou de dépendance (18), compulsifs (19), et des taux élevés d'hypersensibilité interpersonnelle (20) ont été identifiés dans le TAG. L'hypersensibilité interpersonnelle s'est avérée plus fréquente au cours du TAG à début précoce (avant l'âge de 20 ans) versus le TAG débutant après l'âge de 20 ans.

Selon le DSM-IV, la dépendance est caractérisée par un besoin envahissant et excessif d'être pris en charge qui conduit à un comportement soumis et « collant » et à une peur de séparation. Le trait compulsif se définit par le contrôle mental et interpersonnel aux dépens de la souplesse, de l'ouverture d'esprit et de l'efficacité.

L'hypersensibilité interpersonnelle ou sensibilité excessive à la critique est retrouvée dans la personnalité évitante et dépendante.

La recherche neurobiologique sur l'anxiété suggère un dysfonctionnement noradrénergique et des anomalies spécifiques de neuromédiateurs tels l'acide gamma-amino-butérique, la sérotonine, l'histamine et de neurohormones telles que la *cortico-releasing hormone* et les cholécystokinines (21). Cette approche a fourni les bases des traitements pharmacologiques du TAG et pourrait donner des pistes pour comprendre le mécanisme des traits pathologiques de personnalité.

### I.2.2. Facteurs environnementaux familiaux et individuels de vulnérabilité

#### — *Facteurs de risque environnemental familial*

Ce sont les facteurs partagés par les jumelles pendant leur vie commune : la séparation d'un parent dans l'enfance en est un exemple.

Kendler en 1992 (22) a observé dans l'étude des jumelles un risque relatif significatif de TAG dans la vie adulte des jumelles séparées prématurément de leurs parents (RR 1,60,  $p < 0,001$ ). Le décès parental par contre n'est pas un facteur de risque significatif. Les critères diagnostiques particuliers de cette étude (identiques à ceux déjà cités) limitent la valeur de ces résultats.

#### — *Facteurs de risque environnemental individuel*

Les événements stressants de la vie adulte tels que le divorce (OR 1,95 IC 95 % 1,43-2,66), l'inactivité des invalides et retraités par anticipation (OR 2,25 IC 95 % 1,35-3,73), le chômage (OR 2,45 IC 95 % 1,41-4,27) sont significativement corrélés au TAG au cours de la vie, selon les données de la *National Comorbidity Survey* (23).

— *Facteurs de vulnérabilité chez le sujet âgé*

Les facteurs prédisposant spécifiquement au TAG chez le sujet âgé n'ont pas été étudiés.

De Beurs en 2000 (24) a analysé les facteurs de risque de symptômes anxieux dans la *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA). Il s'agit d'une étude de cohorte de 1 602 sujets non anxieux, âgés de 55 à 85 ans de la population générale des Pays-Bas, suivis pendant 3 ans. L'évaluation, initiale et 3 ans après, avait été faite sur la sous-échelle d'anxiété de l'échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital et sur des autoquestionnaires pour le névrosisme et le dysfonctionnement social.

Le sexe féminin (OR 2,4, IC 95 % 1,7-3,4), un névrosisme élevé (OR 2,8, IC 95 % 1,9-4,2), la détérioration auditive/visuelle (OR 1,7, IC 95 % 1,1-2,6), la détresse due aux événements de vie dont le plus important, le décès du partenaire (OR 2,2, IC 95 % 1,2-4,0), ont été identifiés comme facteurs de risque de symptômes anxieux chez le sujet âgé.

**En conclusion, une prédisposition génétique partagée avec la dépression majeure est retrouvée chez certains patients ayant un TAG (grade C). Les événements de vie tels que le divorce ou la perte d'emploi sont significativement associés au TAG (grade B). Des traits de personnalité évitante et/ou dépendante, compulsive, ou d'hypersensibilité interpersonnelle ainsi que des troubles de l'adaptation sont souvent retrouvés dans le TAG (grade B).**

## II. QUELLES SONT LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DU TAG ?

Les enquêtes épidémiologiques sur les principaux troubles psychiatriques, dont le TAG, ont été majoritairement réalisées aux États-Unis. Une seule enquête a été identifiée en population générale, en France, par Lépine en 1993 (25).

Parmi les enquêtes américaines, les plus informatives sont l'*epidemiological catchment area program* (ECA) (26) et la *national comorbidity survey* (NCS) (23).

### II.1. Prévalence

Le taux de prévalence du trouble anxieux généralisé en population générale est probablement influencé par les différences critériologiques des systèmes de classification et de méthodes de recueil des données utilisés.

La prévalence au cours de la vie des troubles anxieux selon les critères du DSM-III est de 15 % en population générale (26).

Selon les mêmes critères, la prévalence sur l'année du TAG est de 3,8 % de la population générale (26). Selon les critères plus récents du DSM-III-R, ce taux est de 3,1 à 5,1 % de la population générale (23, 25, 27).

Dans la *national comorbidity survey*, le TAG occupe la 6<sup>e</sup> place dans la liste des troubles psychiatriques par ordre décroissant de fréquence, après la dépression majeure, la phobie sociale, la phobie simple, le trouble dysthymique et l'agoraphobie avec trouble panique. Les données de cette enquête suggèrent que 9 millions de personnes aux États-Unis présenteront un TAG à un moment de leur vie.

### II.1.1. Situation épidémiologique en France

#### En population générale

Dans l'enquête de Lépine (25), la prévalence au cours de la vie du TAG-DSM-III-R est de 6,6 % chez l'homme et 12,2 % chez la femme en population générale, dans une ville de la région parisienne. Dans cette enquête, la prévalence sur l'année est de 6,6 % chez la femme et 3,7 % chez l'homme. Le TAG est en 3<sup>e</sup> position après les phobies et la dépression majeure dans la liste des troubles psychiatriques comprenant les différents troubles anxieux et la dépression majeure.

#### En médecine générale

Dans une étude épidémiologique transversale des troubles anxieux en médecine générale réalisée en France sur un échantillon de 312 patients choisis au hasard pendant une semaine dans la clientèle de 55 médecins généralistes, 25 % des patients avaient présenté, durant l'année écoulée, au moins un diagnostic de trouble anxieux selon les critères de l'entretien diagnostique composite international (28). Dans cette étude des troubles anxieux, le TAG est au 2<sup>e</sup> rang (5,4 % des patients) entre la phobie sociale (6,7 %) et l'agoraphobie (5,1 %).

La prévalence ponctuelle du TAG-DSM-III a été estimée à 15,4 % dans une autre enquête transversale française, plus ancienne, conduite en médecine générale par 121 médecins sur 1 177 patients (29). Ce taux calculé sur la base du critère de durée des symptômes de 1 mois (DSM-III) est surestimé par rapport au critère actuel de durée de 6 mois (DSM-III-R ou IV).

### II.1.2. Contexte socioculturel

Une enquête de l'OMS dans des centres de soins primaires de 15 villes de pays développés et émergents estime à 7,9 % le taux moyen de prévalence sur le mois du TAG pur ou avec comorbidité psychiatrique, diagnostiqué à l'aide de l'entretien diagnostique composite international-soins primaires qui est un entretien structuré, établi sur les critères de la CIM-10 (30). Ce taux varie dans une fourchette très large d'une ville à l'autre : il est le plus bas à Ankara (0,9 %) et le plus élevé à Rio de Janeiro (22,6 %). Il est de 11,9 % à Paris.

La différence culturelle du concept de maladie ne semble pas expliquer la variabilité du taux de prévalence du TAG dans le monde. Dans cette étude, un bas niveau d'éducation, l'état de santé physique et une parité supérieure à 2 sont associés à une plus forte prévalence du TAG.

### II.1.3. Sexe

La répartition du TAG selon le sexe est d'environ deux tiers de femmes pour un tiers d'hommes en population générale (23, 25, 31) que le TAG soit pur, primaire ou secondaire (23). La prépondérance féminine du TAG est également retrouvée en soins primaires dans 13 villes de divers pays à l'exception de Ibadan, Nagasaki et Seattle (32).

### II.1.4. Prévalence chez le sujet âgé

Les études épidémiologiques des troubles anxieux chez le sujet d'âge  $\geq 65$  ans sont rares. L'absence de méthode diagnostique standardisée contribue à la variabilité des résultats des différentes études.

Dans l'enquête de Manela en 1996 dans un district défavorisé de Londres, la prévalence des troubles anxieux est de 15 % (33).

Dans l'étude du *Stirling County* de Blazer, la prévalence au cours de la vie du TAG-DSM-III chez le sujet d'âge  $\geq 65$  ans en population générale aux États-Unis est de 4,6 % (34). Dans cette étude, après exclusion de la dépression majeure et/ou du trouble panique, seulement 3,3 % des cas de TAG débuteraient à l'âge de 65 ans ou plus tard.

Une prévalence du TAG de 1,1; 4,7 et 3,7 % est rapportée respectivement dans 3 enquêtes réalisées dans des districts défavorisés de Londres (35, 33, 36). La faible prévalence observée par Copeland (35) est probablement due à la différence de critères diagnostiques (5 symptômes *versus* 4 dans les autres études).

## II.2. Comorbidité

Le terme de comorbidité a été défini par Feinstein en 1970 (37) comme « toute entité clinique additionnelle qui a existé ou qui peut survenir durant l'évolution clinique d'un patient qui a la maladie index, impliquant une relation variable dans le temps entre les 2 maladies ».

La comorbidité à d'autres troubles psychiatriques est une caractéristique fondamentale du TAG dans les 2 sexes en population générale (23, 25-27, 38) et en soins primaires dans l'étude de l'OMS sur « les problèmes psychologiques en soins primaires » réalisée dans 15 villes d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord et latine (32).

Dans la *national comorbidity survey* et la *midlife development United States survey* (23, 27), la prévalence sur l'année du TAG pur ne représente qu'environ le tiers de la prévalence totale du trouble (1,0 à 1,3 % *versus* 3,1 à 3,3 %). Dans l'étude de l'OMS sur « les problèmes psychologiques en soins primaires », le TAG pur ne représente que 25 % des cas de TAG (32).

Dans la *national comorbidity survey* de Wittchen en 1994 (23), 90 % des 415 sujets présentant un TAG, ont une comorbidité au cours de la vie à un autre trouble mental ou à un trouble lié à l'usage de substance (tableau 2). La prévalence au cours de la vie de la comorbidité à la dépression majeure est la plus élevée (62,4 %), suivie de la dysthymie (39,5 %), de l'alcoolisme (37,6 %), de la phobie simple (35,1 %), de la phobie sociale (34,4 %) et de l'abus de drogue (27,6 %).

**Tableau 2.** Comorbidité au cours de la vie du TAG-DSM-III-R sans hiérarchie diagnostique dans la *national comorbidity survey*, Wittchen 1994 (23).

Pathologie comorbide	Prévalence vie	Odd ratio	IC 95 %
Manie	10,5	9,91	5,34-18,38
Dépression majeure	62,4	9,72	6,68-14,12
Dysthymie	39,5	13,52	10,01-14,12
Trouble panique	23,5	12,32	9,20-16,50
Agoraphobie	25,7	5,80	4,39-7,66
Phobie simple	35,1	4,88	3,43-6,89
Phobie sociale	34,4	3,77	2,83-5,03
Abus/dépendance à l'alcool	37,6	2,04	1,46-2,87
Abus/dépendance aux drogues	27,6	3,08	2,28-4,15
Au moins 1 de ces pathologies	90,4	11,56	7,87-16,98

- *Comorbidité du TAG et des troubles somatoformes (somatisation, douleur somatoforme, hypochondrie et autres troubles somatoformes)*

Dans un sous-échantillon de 654 sujets de l'enquête *Harvard/Brown Anxiety Research Program* (39) soumis au SCALUP combinant le *Schedule Clinical Interview Dia-P-DSM-III-R* (version des troubles non affectifs) et le *Schedule for Affective Disorders-Lifetime* qui utilise les *Research Diagnostic Criteria*, les sujets ayant un TAG ont un taux supérieur de troubles somatoformes comparativement aux sujets n'ayant jamais eu de TAG (9,2 % *versus* 4,0 %,  $p < 0,01$  ).

- *Comorbidité chez le sujet âgé*

La comorbidité du TAG aux autres troubles psychiatriques est également notée chez le sujet d'âge  $\geq 65$  ans.

Dans l'étude de Lindsay en 1989 (36), 91 % des sujets présentant un TAG avaient des symptômes de dépression. La séquence d'apparition des 2 troubles n'est pas précisée. Dans l'enquête de Manela en 1996 (33), 70 % des sujets ayant un TAG étaient déprimés et environ le 1/3 était phobique.

- *Trouble mixte anxiété-dépression (MAD)*

De nombreux patients présentant des signes anxieux et dépressifs à l'origine d'une détresse significative ne remplissent pas les critères de définition des troubles anxieux ou dépressifs (40).

Cette catégorie sub-syndromique est mentionnée en annexe dans le DSM-IV (3), sous le terme de trouble mixte anxiété-dépression. Ce trouble ne doit pas être pris en considération si les symptômes sont dus à l'effet d'une substance ou à une affection médicale générale ou si les critères de dépression majeure, trouble dysthymique, trouble panique ou TAG sont déjà remplis. Ce diagnostic ne peut également être retenu si les critères diagnostiques d'un autre trouble anxieux ou thymique, même en rémission partielle, sont remplis.

Dans la CIM-10 (4), le trouble anxieux et dépressif mixte est classé parmi les autres troubles anxieux. Cette catégorie doit être utilisée quand le sujet présente à la fois des symptômes anxieux et dépressifs, sans prédominance nette des uns ou des autres et sans que l'intensité des uns ou des autres soit suffisante pour justifier un diagnostic séparé. Quand les symptômes anxieux et dépressifs sont présents simultanément avec une intensité suffisante pour justifier des diagnostics séparés, les 2 diagnostics doivent être notés et le diagnostic de trouble anxieux et dépressif mixte n'est pas retenu.

### **II.3. Conséquences du TAG pur et de la comorbidité sur la qualité de vie**

La comorbidité des troubles de l'humeur et en particulier de la dépression au TAG est importante à identifier en raison de son rôle significatif en population générale dans le dysfonctionnement social (problèmes d'hypersensibilité interpersonnelle, incapacité à gérer le quotidien) et professionnel (absentéisme, incapacité à travailler pouvant entraîner la perte d'emploi) et le recours aux soins plus fréquent *versus* celui de chaque trouble pur (23, 27, 41).

L'impact négatif de la comorbidité du TAG est également retrouvé en soins primaires (32).

### **II.4. Évolution naturelle du TAG**

Le début du TAG est insidieux. L'âge de début est entre 18 et 35 ans, le plus souvent vers l'âge de 20 ans selon les données de l'*Epidemiological Catchment Area Program*. Dans le

*Harvard/Brown Anxiety Research Program* (42) portant sur 164 cas de TAG dans une population clinique, l'âge de début varie de 2 à 61 ans avec une moyenne de 21 ans. Le TAG peut être déclenché par des événements de vie en particulier en cas de trouble de la personnalité.

L'évolution de ce trouble est chronique, fluctuante, à rechutes parfois à l'arrêt des anxiolytiques en particulier des benzodiazépines. Elle est caractérisée comme cela a déjà été mentionné par le développement de comorbidités et le risque d'addictions à l'alcool (dans certains cas comme automédication de l'anxiété) et/ou aux benzodiazépines (cf. chapitre prise en charge) (43, 44).

Dans la cohorte de 63 cas de TAG-DSM-III-R de la population clinique *du Harvard/Brown Anxiety Disorders Program* (HARP) (38), seuls 13 % des cas de cette cohorte caractérisée par une forte comorbidité aux troubles anxieux et dépressifs n'avaient jamais fait de tentative de suicide.

Dans la population âgée (45), la comorbidité du TAG-DSM-IV et de la dépression majeure ou signes dépressifs significatifs chez 27,5 % d'une population clinique de 182 déprimés, non déments, non alcooliques et sans autre abus ou dépendance, est associée à une probabilité supérieure d'idée de suicide ( $p < 0,001$ ).

## **II.5. Facteurs pronostiques du TAG**

Sous traitement, le taux de rémission du TAG et les facteurs pronostiques ont été essentiellement étudiés par Yonkers en 1996 (42) et 2000 (46) dans une étude longitudinale sur 5 ans de la cohorte de 167 cas de TAG du *Harvard/Brown Anxiety Disorders Program*.

Le taux de rémission du TAG, définie par un score de l'état psychiatrique (*Psychiatric Status Rating*) de 1 ou 2 pendant 8 semaines consécutives, est de 0,38 à 5 ans. Les éléments de mauvais pronostic sont les mauvaises relations familiales et les troubles de la personnalité.

La comorbidité aux troubles de l'axe I ou à la dépression majeure ne constitue pas des éléments de mauvais pronostic.

**En conclusion, le taux de prévalence du TAG en population générale est de 4 % sur l'année (grade B). Le sexe ratio femme/homme est de 2/1 (grade B).**

**La comorbidité à d'autres troubles psychiatriques (dépression, dysthymie, autre trouble anxieux, abus/dépendance de l'alcool ou de drogues) est une caractéristique fondamentale du TAG (grade B).**

**Pour de nombreux auteurs dont Barlow (47), en raison de la forte comorbidité qui le caractérise et de son rapport à la personnalité, le TAG pourrait être conceptualisé comme un trouble anxieux de base, un terrain ou tempérament anxieux qui constitue une vulnérabilité à développer des troubles anxieux additionnels et/ou des troubles de l'humeur. L'âge de survenue plus précoce du TAG par rapport aux autres troubles anxieux peut être un argument en faveur de cette hypothèse. L'existence du TAG peut également représenter une séparation trop fine des troubles avec des affects négatifs tels les troubles de l'humeur et les troubles anxieux comme le suggère la réponse de ces différents troubles aux mêmes traitements antidépresseurs.**

**Malgré cette controverse, il est à l'heure actuelle plus utile, au plan pratique, de considérer le TAG comme une entité diagnostique afin d'établir un choix rationnel parmi les thérapeutiques de l'anxiété.**

### III. QUELS SONT LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DU TAG ?

Le DSM-IV et la CIM-10 ont proposé les critères diagnostiques du TAG (*tableau 3*).

Les critères diagnostiques essentiels à savoir l'anxiété/soucis excessifs et les symptômes additionnels, sont communs aux deux systèmes de classification.

Les différences concernent la durée de la symptomatologie, le nombre et la nature des symptômes physiques requis. L'évaluation des performances diagnostiques de ces critères est envisagée pour chacune des deux classifications.

**Tableau 3.** Critères diagnostiques du TAG selon le DSM-IV international et la CIM-10.

Points communs	DSM-IV version internationale	CIM-10 clinique
Anxiété sévère/soucis excessifs, incontrôlables, persistants, dans n'importe quelle circonstance, impression permanente de nervosité, tension et symptômes physiques	Durée : $\geq 6$ mois ou la plupart du temps à l'origine d'une détresse importante  Symptômes : 3/6 des groupes 1 et 2  <b>1-Tension motrice</b> : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation  <b>2-Hypervigilance</b> : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité  <b>Troubles associés</b> : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs ou endolorissement musculaire, syndrome du côlon irritable, céphalées	Durée : la plupart du temps pendant au moins 2 semaines  Symptômes : 4/22 des groupes 1, 2, 3 <b>1-Appréhension</b> : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité, sursaut exagéré  <b>2-Tension motrice</b> : fatigue, tension musculaire, douleur, agitation, surexcitation, tremblements  <b>3-Hyperactivité autonome</b> : sueurs, sensation de tête vide, palpitations, étourdissement, bouche sèche, gêne épigastrique, nausée, dyspnée, sensation de chaud-froid, sensation de boule dans la gorge, pollakiurie

#### III.1. Capacité discriminative des critères diagnostiques du TAG selon le DSM-IV

La capacité discriminative respective des soucis et des symptômes additionnels définis selon le DSM-IV est analysée dans les 2 sections suivantes.

##### III.1.1. Capacité discriminative des soucis et de leurs caractéristiques

Dans l'étude cas-témoins d'Abel (48) qui porte sur 40 sujets ayant un TAG associé dans 85 % des cas à une comorbidité de sévérité variable *versus* 36 sujets témoins, 3 caractéristiques des soucis permettraient de différencier les patients ayant un TAG des sujets témoins non anxieux, non déprimés, sans antécédent de trouble mental :

- le caractère excessif des soucis : 0 % de réponse positive chez les témoins *versus* 100 % de réponses positives chez les patients ayant un TAG ;
- leur caractère incontrôlable : 5,6 % de réponses « quelquefois » chez les témoins *versus* 82,5 % de réponses positives et 17,5 % de réponses « quelquefois » chez les patients ayant un TAG ;
- leur chronicité sur 6 mois : 0 % de réponse positive chez les témoins *versus* 100 % de réponses positives chez les patients ayant un TAG.

Les soucis irréalistes et systématiques à propos de n'importe quoi sont les moins discriminants par rapport aux sujets témoins.

**Les soucis excessifs, incontrôlables, chroniques permettraient de différencier les patients ayant un TAG des sujets indemnes de trouble psychiatrique (grade C).**

Dans l'étude de Ladouceur (49) de 106 sujets (24 cas de TAG primaire, 24 cas de TAG secondaire, 38 cas d'autre trouble anxieux et 20 cas témoins), le souci-trait évalué par le questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State* (QIPS) et les thèmes de soucis analysés à l'aide du *Worry Domains Questionnaire* (WDQ) différencieraient les sujets ayant un TAG primaire ou secondaire des autres troubles anxieux d'une part ( $p < 0,0005$  pour QIPS,  $p < 0,02$  pour WDQ) et des témoins d'autre part ( $p < 0,0001$ ). Le souci-trait ne permettrait pas de distinguer le TAG primaire du TAG secondaire.

L'interférence due aux soucis et à l'anxiété mesurée par le questionnaire TAG-DSM-IV ne permettrait que la distinction entre patients anxieux et témoins ( $p < 0,0001$ ) sans différenciation des cas de TAG.

**Le souci-trait et les thèmes de soucis différencieraient le TAG des autres troubles anxieux d'une part et de l'absence de trouble psychiatrique d'autre part (grade C).**

III.1.2. Capacité discriminative des symptômes additionnels aux soucis

Plusieurs études utilisant des méthodes différentes montrent une meilleure capacité discriminative des 6 symptômes des groupes tension musculaire et vigilance-exploration à savoir fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation, difficultés de concentration, troubles du sommeil et irritabilité par rapport aux 12 symptômes d'hyperactivité neurovégétative réunis sous le vocable de « troubles associés » (tableau 3).

— *Comparaison de la fréquence des 6 symptômes et des signes neurovégétatifs au cours du TAG*

Deux études utilisant la même approche, à savoir la détermination de la fréquence de chacun des 18 symptômes à partir de la réponse des patients à l'entretien ADIS-R basé sur le DSM-III-R, ont montré que les patients ayant un TAG présentent plus souvent les 6 symptômes que les signes neurovégétatifs (48, 50). L'étude d'Abel a porté sur 40 patients suspects de TAG et 36 témoins non anxieux. Chez les 27 patients qui se sont avérés présenter un TAG, les 6 symptômes étaient plus fréquemment identifiés (95 à 72 % des patients) que les signes neurovégétatifs (67 à 12,5 % des patients). Dans le groupe témoin, la fréquence respective des 6 symptômes (19 à 0 % des patients) et des signes neurovégétatifs (2,8 à 0 % des patients) était nettement plus faible. Dans l'étude de Marten, seul le symptôme « exagération du sursaut », classé parmi les signes neurovégétatifs, était retrouvé à une fréquence limite, égale à celle de la fatigue qui constitue 1 des 6 symptômes.

— *Études psychophysiologiques de la tension musculaire et des signes neurovégétatifs à l'état basal et après un stress au laboratoire*

Hoehn-Saric en 1989 n'observait pas de différence des paramètres neurovégétatifs à l'état basal chez 20 patients ayant un TAG et 20 témoins non anxieux (51). Dans cette étude, les 2 groupes montraient une réactivité neurovégétative au stress en laboratoire, évaluée sur la fréquence cardiaque et la conductance cutanée, mais cette réponse était plus faible chez les patients ayant un TAG par rapport aux témoins. Cette « inflexibilité neurovégétative » pourrait témoigner de la moindre adaptabilité au stress au cours du TAG.

L'importance des signes traduisant la tension musculaire pour le diagnostic de TAG selon DSM-IV est également suggérée par les observations respectives de Hoehn-Saric et Hazlett d'une hyperactivité électromyographique du gastrocnémien, significative à l'état basal et

après stress, chez 20 et 18 patients ayant un TAG dans chacune des études par rapport à celle de 20 et 19 témoins non anxieux (51, 52).

— *Corrélations entre les scores d'intensité et de fréquence des 6 symptômes et des signes neurovégétatifs et le TAG mesuré par son intensité et les soucis*

Les corrélations entre les scores d'intensité (échelle de 0 à 5) et de fréquence des 6 symptômes du TAG-DSM-IV d'une part et des signes neurovégétatifs d'autre part et la sévérité clinique du TAG ont été analysées par Brown en 1995 (53). La sévérité du TAG était mesurée à l'aide de l'*Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised* (échelle de 0 à 8) basé sur le DSM-III-R et par les soucis évalués à l'aide du questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State*. Cette étude a concerné 390 adultes ayant un diagnostic principal (score le plus élevé) établi à l'aide de l'*Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised-DSM-III-R*. Cet échantillon consultant dans un centre spécialisé d'anxiété incluait 73 cas de TAG, 75 cas de trouble panique sans ou avec agoraphobie mineure, 75 cas de trouble panique avec agoraphobie modérée à sévère, 60 cas de phobie sociale, 18 cas de phobie simple, 18 cas de trouble obsessionnel compulsif, 32 cas de dépression dont 27 de dépression majeure et 5 dysthymie, 39 cas de trouble anxieux en plus d'un autre diagnostic principal.

Les résultats présentés dans le *tableau 4* montrent que les scores des 6 symptômes du TAG-DSM-IV traduisant la tension motrice et l'hypervigilance sont mieux corrélés à la sévérité du trouble et aux soucis que les scores des signes neurovégétatifs ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 4.** Corrélations entre les scores d'intensité et de fréquence des 6 symptômes additionnels DSM-IV et des symptômes neurovégétatifs DSM-III-R et la sévérité du TAG selon ADIS-R-DSM-III-R et les soucis selon le questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State*. Brown, 1995 (53).

	TAG-ADIS-R Sévérité ( échelle de 0 à 8)	QIPS Soucis
<b>Intensité moyenne (échelle de 0 à 5 pour chaque symptôme)</b>		
Hyperactivité neurovégétative DSM-III-R	0,35	0,31
Symptômes DSM-IV (tension motrice et hypervigilance)	0,54	0,51
<b>Nombre de symptômes</b>		
Hyperactivité neurovégétative DSM-III-R	0,31	0,32
Symptômes DSM-IV (tension motrice et hypervigilance)	0,47	0,49

ADIS-R: *Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised* ; \*\* QIPS: questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State*.

**En conclusion, les 6 symptômes traduisant la tension motrice et l'hypervigilance caractérisent mieux le TAG que les signes neurovégétatifs (grade B).**

Dans l'étude de Brown (53), le TAG est différencié des autres troubles anxieux sur les scores d'intensité et de fréquence des 6 symptômes ( $p < 0,001$ ). Par contre, les scores de ces symptômes ne distinguent pas le TAG de la dépression.

Les patients ayant un TAG ont des scores d'intensité et de fréquence des symptômes neurovégétatifs supérieurs à ceux des déprimés ou des patients ayant d'autres troubles anxieux à l'exclusion du trouble panique.

La distinction du TAG des autres troubles anxieux est meilleure sur les 6 symptômes additionnels du TAG-DSM-IV dont l'intensité et la fréquence constituent respectivement 40 % et 33 % de la variance *versus* les signes neurovégétatifs qui ne constituent que 15 % de la variance.

**Les scores d'intensité et de fréquence des symptômes traduisant la tension motrice et l'hypervigilance permettent de mieux différencier le TAG des autres troubles anxieux que les scores des signes neurovégétatifs (grade B).**

**En ce qui concerne la distinction du TAG de la dépression, les scores d'intensité et de fréquence des signes neurovégétatifs sont discriminatifs contrairement à ceux des symptômes traduisant la tension motrice et l'hypervigilance (grade B).**

- *Quels sont, parmi les 6 symptômes additionnels du TAG-DSM-IV, ceux dont la puissance diagnostique est supérieure ?*

Une seule étude évaluant la contribution de chacun des 6 symptômes du TAG-DSM-IV dans la prédiction des soucis pathologiques a été identifiée (54).

Un groupe de 183 étudiants avait répondu à un autoquestionnaire du TAG-DSM-IV, au questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State* et à l'inventaire de dépression de Beck : la tension musculaire s'est avérée être le meilleur prédicteur des soucis : 22 % *versus* 16 % pour l'agitation et 14 % pour les troubles du sommeil.

- *Sensibilité et spécificité du critère « 3 symptômes au moins sur 6 » pour le diagnostic de TAG-DSM-IV*

Les performances diagnostiques du critère « 3 symptômes au moins sur 6 » pour le diagnostic de TAG-DSM-IV ont été évaluées dans une étude (53). L'impossibilité de disposer d'un standard de référence parfait dans les troubles psychiatriques justifie l'usage du DSM-III-R comme standard de référence, faute de mieux. Le diagnostic de TAG selon DSM-III-R et DSM-IV a été posé par des évaluateurs différents, en insu. Les faiblesses de cette étude tiennent à l'imperfection du standard de référence, à la population étudiée qui a été recrutée dans un centre spécialisé d'anxiété (d'où la forte prévalence du TAG dans l'échantillon, cf. détails page 39, 1<sup>er</sup> paragraphe) et à l'absence de sujets témoins sains dans l'échantillon.

Dans les conditions de cette étude, le critère « 3 symptômes au moins sur 6 » pour le diagnostic de TAG-DSM-IV, a une bonne sensibilité puisque 98,6 % (72/73) des patients avec un diagnostic de TAG-DSM-III-R remplissent cette condition. La valeur prédictive négative de ce critère dans le groupe incluant les 182 cas d'autres troubles anxieux (comme diagnostic principal) est de 0,982. Sa spécificité est par contre faible (0,307) dans le groupe TAG et autres troubles anxieux. Elle est très faible (0,071) dans le groupe TAG et troubles de l'humeur : 92,9 % des patients avec un diagnostic principal de dépression majeure ou de dysthymie remplissaient les critères des symptômes additionnels du TAG.

Le critère « 5 symptômes au moins » améliorerait la spécificité en conservant une sensibilité correcte (tableau 5).

**Le critère de 3 symptômes au moins sur 6, évalué indépendamment des soucis confère, au diagnostic de TAG-DSM-IV une bonne sensibilité (0,986). Ce critère a par contre une faible spécificité par rapport aux autres troubles anxieux (0,307) et à la dépression (0,071) (grade C). L'usage du DSM-III-R comme standard de référence, l'étude d'une**

**population recrutée dans un centre spécialisé d'anxiété et l'absence de sujets témoins sains limitent la portée de ces données.**

**Tableau 5.** Sensibilité et spécificité du critère « 3 symptômes au moins sur 6 » pour le diagnostic de TAG-DSM-IV(53).

	TAG/autres troubles anxieux-DSM-III-R	TAG/dépression-DSM-III-R
<b>Critère <sup>3</sup> 3 symptômes</b>		
Sensibilité	0,986	0,986
Spécificité	0,307	0,071
Valeur prédictive positive	0,364	0,735
Valeur prédictive négative	0,982	0,667
<b>Critère <sup>3</sup> 4 symptômes</b>		
Sensibilité	0,973	0,973
Spécificité	0,478	0,107
Valeur prédictive positive	0,428	0,740
Valeur prédictive négative	0,978	0,600
<b>Critère <sup>3</sup> 5 symptômes</b>		
Sensibilité	0,808	0,808
Spécificité	0,689	0,250
Valeur prédictive positive	0,509	0,738
Valeur prédictive négative	0,899	0,333

### III.2. Diagnostic du TAG selon la CIM-10 et comparaison CIM-10/DSM-IV

Le diagnostic de TAG selon la CIM-10 requiert l'existence de l'anxiété/soucis et de 4 symptômes sur 22 traduisant la tension motrice, l'hypervigilance et l'hyperactivité neurovégétative (*tableau 3*). Ce critère a été établi sur les résultats de l'étude de l'OMS sur « les problèmes psychologiques en soins primaires », réalisée dans 14 villes de différents pays européens, asiatiques et américains. Un lien significatif entre l'anxiété, la tension ou les soucis et une médiane de 4 symptômes additifs a été retrouvé dans le TAG pur *versus* 2 symptômes additifs dans un groupe sans anxiété, tension ou soucis (32) (grade C). À Paris, une médiane de 5 symptômes était associée à l'anxiété, tension ou soucis *versus* 2 dans le groupe contrôle sans anxiété ( $p < 0,001$ ).

Dans la CIM-10, contrairement au DSM-IV, les symptômes d'hyperactivité neurovégétative ont la même importance diagnostique que les signes des 2 autres groupes de symptômes traduisant la tension motrice et l'hypervigilance. Les études évaluant la validité diagnostique des critères DSM-IV ont été conduites dans la population américaine. La CIM-10 a une portée internationale et les études réalisées par l'OMS ont été conduites dans une grande variété de pays incluant les États-Unis. Aucune étude précisant la validité diagnostique des critères de la CIM-10 n'a été identifiée.

Andrews en 1999 (55) a étudié la concordance du diagnostic de TAG selon les critères de chacune des 2 classifications DSM-IV et CIM-10, en utilisant la version 2.1 de l'entretien diagnostique composite mis au point par l'OMS, et qui comporte les critères de chacune des 2 classifications. Un échantillon de 1300-1500 sujets dont certains provenant d'une population clinique a fait l'objet de cette étude. La concordance du diagnostic de TAG a été notée chez 77 % des patients.

**En raison de la faible spécificité du critère « 3 symptômes au moins sur 6 », les critères diagnostiques relatifs aux symptômes additionnels du TAG selon le DSM-IV ne sont probablement pas définitifs malgré la stabilité de cette section dans la version révisée DSM-IV-R parue en 2000.**

**En l'absence de critères diagnostiques plus performants validés, les critères du DSM-IV sont recommandés pour diagnostiquer le TAG en pratique courante.**

### III.3. Démarche diagnostique

Le médecin généraliste est plus souvent sollicité dans la prise en charge des patients ayant un TAG. Seuls 1/3 des patients seraient suivis en consultation spécialisée.

La première étape consiste à s'assurer de l'absence de troubles organiques et de traitements anxiogènes en cours. L'histoire complète du patient incluant les événements dramatiques qu'il a pu vivre depuis l'enfance, la date de début des troubles et leurs circonstances de survenue doivent être précisés.

#### III.3.1. Diagnostic positif

Typiquement, les personnes ayant un TAG se tracassent pour un rien, ont peur de tout ce qui pourrait survenir dans leur vie, sont intolérantes à l'incertitude et ont du mal à se détendre.

L'évaluation doit porter sur les signes psychiques, le degré d'hypervigilance et la présence de symptômes musculaires et neurovégétatifs. Ces composantes de l'anxiété varient d'un patient à l'autre en nature et sévérité. L'évaluation des traits de personnalité peut être réalisée à l'aide de l'inventaire d'anxiété état-trait (cf. section outils d'évaluation). Les attentes et motivations du patient doivent être connues.

Le groupe de travail propose de poser les 3 questions suivantes (extraites du DSM-IV) aux patients suspects de TAG :

- Êtes-vous envahi presque tous les jours ou plus de 1 jour sur 2 par des soucis relatifs à votre travail, à la santé, à l'argent, à l'avenir, à votre famille ?
- Depuis quand avez-vous des soucis ? (une durée d'évolution de 6 mois au moins est nécessaire pour le diagnostic de TAG)
- Est-ce que ces soucis s'accompagnent d'une tension ou de douleurs musculaires, de surexcitation, fatigue, troubles du sommeil, difficultés de concentration, irritabilité et/ou de tremblements, d'une sensation de sécheresse de la bouche, tête vide, palpitations, nausées, diarrhées ou douleur abdominale, bouffées de chaleur ou frissons, hypersudation ou mains froides, envies fréquentes d'uriner, difficultés à respirer, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge ? (3 au moins des 6 premiers symptômes cités sont nécessaires pour le diagnostic).

Diagnostic du TAG chez le sujet âgé

En dehors des revues d'opinions d'experts, la littérature sur le diagnostic du TAG chez le sujet âgé est rare pour diverses raisons :

- les classifications internationales DSM et CIM n'ont pas été validées spécifiquement chez le sujet d'âge  $\geq 65$  ans ;
- les critères d'exclusion stipulent que le diagnostic de TAG ne peut être retenu si les manifestations de TAG sont associées à un problème médical organique ou à la prise de médicaments, situations fréquentes dans cette tranche d'âge ;
- les instruments standardisés d'évaluation clinique élaborés pour les sujets âgés sont rares.

Dans le TAG du sujet âgé, les plaintes seraient en majorité somatiques, d'après la revue de Thomas (56),

### III.3.2. Diagnostic différentiel selon le DSM-IV

Le TAG doit être distingué de (3) :

- l'anxiété non pathologique, normale : la limite est difficile à situer. La différence réside dans le non-contrôle des soucis et la perception de l'anxiété comme une souffrance dans le TAG. L'anxiété normale n'interfère pas dans le fonctionnement ;
- l'anxiété due à une maladie organique bien que leur association soit possible : les symptômes anxieux associés ou non à des signes somatiques peuvent être la conséquence directe de la maladie organique telle que le phéochromocytome, l'hyperthyroïdie, l'hypoglycémie ou l'hyperparathyroïdie ;
- l'anxiété réactionnelle à une pathologie grave telle que le cancer ;
- une pathologie cardio-vasculaire à type de troubles du rythme, palpitations, prolapsus de la petite valve mitrale ;
- une pathologie respiratoire ;
- la migraine et l'épilepsie temporale ;
- l'effet anxiogène de médicaments tels que la thyroxine, théophylline, neuroleptiques, antidépresseurs, sympathomimétiques, antihistamines ou stéroïdes ;

La distinction repose sur la connaissance des antécédents, les données de l'interrogatoire, de l'examen physique et les résultats des examens complémentaires.

- l'anxiété liée à une psychose ;
- l'anxiété induite par l'abus de substance dû à :
  - une intoxication par l'alcool, les amphétamines, la caféine, les hallucinogènes,
  - un sevrage alcoolique, de cocaïne ou de médicaments hypnotiques et anxiolytiques dont les benzodiazépines ;

L'abus de substance (alcool, benzodiazépines) comme automédication du TAG doit également être pris en compte.

- l'anxiété réactionnelle au :
  - stress aigu : il s'agit d'une réaction aiguë durant quelques heures au maximum,
  - stress post-traumatique : réponse différée ou prolongée à un stress,
  - trouble de l'adaptation à un événement stressant ;
- un autre trouble anxieux :
  - trouble panique : distinction difficile des 2 diagnostics en raison de leur association fréquente (29). Le TAG peut être un prodrome du trouble panique. Les attaques de panique pancisymptomatiques sont difficiles à distinguer des fluctuations de l'anxiété généralisée,
  - anxiété situationnelle du phobique,
  - lutte anxieuse récurrente de l'obsessionnel compulsif ;
- l'anxiété à expression corporelle des troubles somatoformes, de l'anxiété réactionnelle ou crise théâtrale de l'hystérique, de la peur irrationnelle d'avoir une maladie grave de l'hypocondriaque, de la dystonie neurovégétative : la distinction de ces troubles avec le TAG est difficile en raison de l'association possible ;

La prise en charge spécifique de ce problème est nécessaire puis une réévaluation sera réalisée car la comorbidité est possible.

- des états dépressifs : le diagnostic différentiel entre dépression et TAG est difficile (53). Il pourrait être établi sur l'absence dans le TAG de désintérêt, de ralentissement psychomoteur, de trouble du sommeil terminal. L'association fréquente TAG-dépression et la possibilité d'un trouble mixte anxiété-dépression doivent être considérés (29, 40).

**Au total, le diagnostic de TAG est difficile en raison des comorbidités fréquentes (23).**

#### **IV. EXISTE-T-IL DES OUTILS DE MESURE DE L'ANXIÉTÉ EN PRATIQUE COURANTE ?**

De nombreux questionnaires et échelles permettent de mesurer l'anxiété. Ces outils sont surtout utilisés en recherche clinique.

Pour être utilisables en France, ces outils doivent être traduits en français et la version française doit être validée.

Les experts ont sélectionné 9 échelles ou questionnaires de mesure de l'anxiété-état et/ou de l'anxiété-trait, reproduits en annexe 1 (57, 58).

Sept d'entre eux ont été traduits en français et totalement ou partiellement revalidés : il s'agit de l'échelle d'anxiété d'Hamilton, de l'échelle de Covi, du questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State* de Meyer, « Pourquoi s'inquiéter ? » de Rhéaume, de l'« Intolérance à l'incertitude » de Freeston, de l'inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger et de l'échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital (HAD).

Les 2 échelles élaborées en France sont le diagramme « FARD » de Ferreri et le questionnaire d'anxiété trait-état de de Bonis.

Les qualités métrologiques de chacun de ces outils ont été partiellement ou totalement validées par les tests suivants : validité de critère par la méthode des groupes contrastés, validité convergente avec d'autres échelles d'anxiété et validité discriminative par rapport à des échelles de dépression, validité factorielle (les items sont regroupés en sous-ensembles ou facteurs qui représentent des dimensions fondamentales sous-jacentes à la symptomatologie), concordance interévaluateurs, stabilité temporelle ou reproductibilité dans le cas de questionnaires de personnalité (trait anxieux), sensibilité au changement dans le cas d'échelles d'évaluation de l'anxiété et consistance interne par le coefficient alpha de Cronbach.

##### **IV.1. Échelle d'anxiété d'Hamilton**

C'est l'échelle d'anxiété la plus utilisée. Elle mesure la sévérité de l'anxiété-état. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 4.

Le score total est la somme des notes obtenues à chacun des items. Il est possible d'avoir deux scores partiels : un score d'anxiété psychique (somme des notes des items 1-2-3-4-5-6-14) et un score d'anxiété somatique (somme des notes des items de 7 à 13).

Études de validation

La traduction française a été réalisée par Pichot (59).

Des études de validation de la version française ont été conduites par des médecins généralistes (59-61) ou des psychiatres (62, 63), dans de grands échantillons de populations cliniques d'anxieux.

La concordance interévaluateurs est de 0,89 dans une étude de la version française portant sur 411 patients (60).

La validité de critère montre que l'échelle d'Hamilton mesure la sévérité de l'anxiété sans différencier les types de troubles anxieux.

La structure factorielle en 2 pôles somatique et psychique proposée par Hamilton est restituée dans les études de validation de la version française reparamétrée. Un 3<sup>e</sup> facteur comprenant 3 items, sensibles par ailleurs au sexe (items 3 : peur- 11: signes gastro-intestinaux- 12 : signes génitaux urinaires) a été identifié dans ces études (59, 61).

La recherche des critères d'homogénéité par le modèle de Rasch a montré qu'ils ne peuvent être trouvés pour le score total et les deux notes partielles, ce qui pourrait poser le problème de l'utilisation de ces scores (64, 65).

La validité convergente avec l'échelle d'anxiété de Covi est correcte : corrélation de 0,63 chez des patients anxieux en primo-consultation à 0,75 chez des patients hospitalisés pour épisode de dépression majeure associée ou non à un trouble anxieux (65). La convergence avec l'inventaire d'anxiété de Beck est acceptable (corrélation de 0,65) (66).

La validité discriminante est de 0,67 ( $p < 0,001$ ) avec l'échelle de dépression de Montgomery Asberg (63). Ainsi l'association anxiété-dépression nuit à la discrimination de l'échelle.

La sensibilité de l'échelle au changement est excellente chez des sujets anxieux (62, 65) ou dépressifs (65).

D'après Bech et coll. (67), un score de 0 à 5 est en faveur de l'absence d'anxiété, de 6 à 14 d'une anxiété mineure et  $\geq 15$  d'une anxiété majeure.

## IV.2. Échelle de Covi

L'échelle de Covi est composée de 3 items qui décrivent l'anxiété à travers le discours du patient, son comportement et ses plaintes. Chaque item est coté de 0 à 4. Cette échelle permet la mesure globale et simple de l'anxiété état par hétéro-évaluation.

Une seule étude de validation chez des anxieux et des sujets normaux a été publiée (68). Pour l'auteur, un score de 3 représente une absence de symptômes alors qu'un score de 15 représente un haut degré de détresse. Le score obtenu pour les patients anxieux (10,4) est significativement supérieur ( $p < ,0001$ ) à celui des patients dépressifs (8,3).

Les histogrammes publiés montrent une bonne sensibilité (69). La concordance inter-évaluateurs n'a pas été étudiée.

Cette échelle, dont la cotation fait appel au jugement synthétique de l'évaluateur, a l'avantage d'un emploi rapide et facile.

## IV.3. Questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State*

Le questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State* (QIS) est un autoquestionnaire construit par Meyer. Il comporte 16 items. Il a été traduit en français par Ladouceur (70). Il mesure le trait anxieux, caractéristique du TAG. Le QIPS ne permet pas d'identifier le sujet des inquiétudes du patient (71).

La version française a été étudiée au Québec sur des groupes d'étudiants (70) et des consultants d'un hôpital général (72).

Le QIPS possède une consistance interne satisfaisante. La reproductibilité calculée sur différents groupes d'étudiants est bonne (0,92). La validité de critère est satisfaisante : le QIPS différencie les sujets ayant un TAG des sujets ayant un autre trouble anxieux et des témoins (71, 73).

La validité convergente avec l'inventaire d'anxiété-trait de Spielberger est nettement meilleure (0,64) que celle avec l'inventaire d'anxiété-état de Spielberger (0,49) ou l'inventaire d'anxiété de Beck (0,36) (70, 71). Les 3 échelles de conscience de soi de Fenigstein ont des corrélations de 0,26 à 0,38 avec le QIPS dans un groupe d'étudiants (71). La corrélation est modérée (0,57) avec le questionnaire d'obsession compulsive de Sanavio (72).

L'analyse factorielle de la version française ne retient qu'un facteur général (70) et confirme les résultats de la version anglaise (73). La sensibilité au changement est bonne (71). La validité de critère de la version française reste à établir.

#### **IV.4. Pourquoi s'inquiéter ?**

Cet autoquestionnaire de Rhéaume est destiné aux patients ayant un TAG.

L'étude de validation princeps a été réalisée sur des étudiants québécois présentant ou non le diagnostic TAG (74). La consistance interne est à 0,91. La validité de critère montre qu'il différencie des étudiants ayant un TAG des sujets normaux. La validité convergente avec le questionnaire des inquiétudes du *Penn State* est de 0,58. Il corrèle à 0,55 avec l'inventaire d'anxiété de Beck et à 0,42 avec l'inventaire de dépression (21 items) sur une population étudiante.

L'analyse factorielle retient deux facteurs : « l'inquiétude prévient ou minimise les résultats négatifs » (items 1-2-4-5-6-7-10-12-14-15-17-19) et « l'inquiétude permet de trouver une solution » (items 3-8-9-11-13-16-18-20).

La reproductibilité, la validité dans des populations cliniques et la sensibilité au changement n'ont pas été étudiées.

#### **IV.5. Intolérance à l'incertitude**

L'intolérance à l'incertitude (I-I) est un autoquestionnaire dont l'objectif est de comprendre les raisons qui font que les sujets s'inquiètent (74, 75).

L'étude de validation a été réalisée dans une population d'étudiants canadiens. La consistance interne est de 0,91. La validité de critère montre que le questionnaire différencie les étudiants ayant un TAG des étudiants normaux. La validité convergente a été étudiée avec le questionnaire sur les inquiétudes du *Penn State P* ( $r = 0,70$ ) et l'inventaire d'anxiété de Beck ( $r = 0,54$ ). La validité discriminante avec l'inventaire de dépression de Beck-21 items est de 0,53. Comme le questionnaire « Pourquoi s'inquiéter ? », l'I-I corrèle avec l'inquiétude, l'anxiété et la dépression.

L'analyse factorielle retient 5 facteurs : le refus de l'incertitude, l'incertitude donne une mauvaise image de soi, la frustration à l'incertitude, l'incertitude produit un stress, l'incertitude paralyse l'action. Les dimensions apparaissent plus nombreuses que prévu par l'auteur mais toutes diminuent l'efficacité de la personne.

#### IV.6. Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger

L'inventaire d'anxiété état-trait (*State Trait Anxiety Inventory* ou STAI) est destiné à évaluer d'une part l'anxiété-trait et d'autre part l'anxiété-état au travers de 20 items qui ne concernent que les aspects psychologiques et non somatiques de l'anxiété. La version Y a été développée pour éliminer des items plus liés à la dépression. C'est l'une des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété les plus utilisées. Ses qualités métrologiques validées sur plus de 6 000 sujets normaux et patients sont les suivantes : meilleure reproductibilité pour l'anxiété-trait de 0,65 à 0,75 *versus* 0,34 à 0,62 pour l'anxiété-état, excellente consistance interne des 2 échelles (alpha 0,90), corrélation moyenne de 0,65 des 2 échelles, corrélation de l'échelle d'anxiété-trait avec d'autres échelles mesurant le même paramètre, bonne sensibilité au changement de l'échelle d'anxiété-état (76).

Les qualités psychométriques de la version française ont été établies par Bruchon-Schweitzer et Paulhan (76). Cet inventaire permet d'identifier les sujets anxieux au sein de divers groupes.

#### IV.7. Diagramme de Ferreri

Le diagramme FARD (*Fard Anxiety Rating Diagram*) a été élaboré pour apprécier le retentissement de l'anxiété sur l'activité du patient (77, 78). Il a été validé dans une population clinique de patients traités par prazépam pour un TAG-DSM-III (77-79).

L'analyse factorielle a isolé 4 facteurs :

- pôle somatique : attitude, troubles neurovégétatifs, douleurs ;
- pôle relationnel : tension interne, appréhension, difficultés de contact ;
- pôle cognitif : concentration, lassitude, doute-indécision ;
- pôle vigilance : troubles sensoriels, irritabilité, troubles du sommeil.

La note totale du FARD avant et sous traitement est corrélée au score total (r 0,66 à 0,81), au score psychique (r 0,52 à 0,79) et au score somatique (r 0,50 à 0,59) de l'échelle d'anxiété d'Hamilton.

#### IV.8. Questionnaire de de Bonis

Le questionnaire d'anxiété état-trait de de Bonis est connu sous l'appellation de BATE (de Bonis Anxiété Trait-État). Il est constitué de 2 questionnaires explorant les mêmes variables mais avec une formulation opposée « depuis 8 jours » *versus* « habituellement » pour mesurer respectivement l'anxiété-état et l'anxiété-trait (80).

La validation des 2 questionnaires a été effectuée à l'état basal et pendant le suivi de 74 patientes hospitalisées pour des diagnostics psychiatriques divers *versus* 74 femmes témoins n'ayant jamais été traitées, ni hospitalisées.

L'analyse de variance a permis de montrer la stabilité de l'anxiété-trait par rapport à l'anxiété-état.

#### IV.9. Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital

L'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) est un autoquestionnaire de 14 items destiné à dépister rapidement en médecine générale ambulatoire les troubles psychopathologiques courants (81). La sous-échelle d'anxiété mesure l'anxiété-état.

Les études de validation de la version française ont été réalisées chez des patients hospitalisés en médecine interne (82). Des corrélations de 0,65 et 0,44 ont été retrouvées respectivement avec l'échelle de Covi et l'échelle d'anxiété d'Hamilton. Un score seuil de 8 pour le dépistage de l'anxiété confère à la sous-échelle d'anxiété une sensibilité de 0,82 et

une spécificité de 0,94. Cette échelle est plus destinée à quantifier les symptômes qu'à poser un diagnostic.

**Au total, quelques échelles et questionnaires, utilisés surtout en recherche clinique, sont proposés pour mesurer l'anxiété-état et/ou trait. L'échelle d'Hamilton qui mesure l'anxiété-état est la plus utilisée dans le cadre de la recherche clinique. Ces outils, en particulier l'échelle de Covi et l'échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital, pourraient constituer une aide en pratique courante.**

## **V. MESURES GENERALES DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU TAG**

Quel que soit la stratégie thérapeutique, la prise en charge du TAG comporte d'abord des mesures générales indispensables incluant 3 volets : l'information du patient sur sa maladie, des règles d'hygiène de vie et une intervention psychothérapique non spécialisée.

### **V.1. Information du patient**

Il existe un accord professionnel pour proposer au patient une information sur le TAG dès le diagnostic posé. Cette approche contribue à établir une relation de confiance entre le thérapeute et le patient, base de l'alliance thérapeutique.

La notice d'information du patient élaborée en 1999 par l'Association américaine des troubles anxieux (83) est présentée en annexe 2 : elle contient les messages essentiels relatifs à la définition du TAG, ses manifestations, sa fréquence, ses causes, les difficultés du diagnostic et les différents traitements avec leurs avantages et inconvénients respectifs. En ce qui concerne les médicaments, le patient doit en connaître le délai d'action, adopter la dose efficace sous contrôle médical, respecter la régularité des prises dans la journée, éviter l'escalade de doses, reconnaître les effets secondaires, les signes de sevrage éventuellement, et les signes de rebond de l'anxiété.

### **V.2. Psychothérapie non structurée, d'accompagnement**

La psychothérapie non structurée est faite par le thérapeute non spécialiste qui fournit au patient une écoute empathique dans le but de proposer, dans une approche interactive, des conseils basés sur le court terme, adaptés aux situations anxiogènes de la vie quotidienne.

### **V.3. Mesures hygiéno-diététiques**

Les mesures hygiéno-diététiques incluent :

- la diminution de la consommation de café, reconnu comme anxiogène (3) ;
- une tempérance ou mieux l'abstinence vis-à-vis de l'alcool et du tabac (3) ;
- et la pratique régulière de l'exercice physique (84).

L'effet de l'exercice physique sur l'anxiété-état et l'anxiété-trait a fait l'objet de la méta-analyse de Petruzzello (84) qui compte 104 études publiées entre 1960 et 1989. La qualité des études est variable et les études contrôlées randomisées rares (chiffre non précisé). Les 3 048 sujets concernés, âgés de  $34 \pm 14$  ans, étaient normaux, anxieux de degré variable, en réhabilitation cardiaque ou en cure d'amaigrissement. Les patients ayant un TAG n'ont pas été individualisés. Les critères de jugement de l'anxiété-état ont été combinés en 4 groupes : l'inventaire d'anxiété état-trait, la sous-échelle tension du profil des états de l'humeur, la sous-échelle d'anxiété de la liste des adjectifs multiples de l'affect et autres mesures. Le trait anxieux a été évalué à l'aide de l'inventaire d'anxiété état-trait et autres mesures.

L'exercice physique en aérobie du type marche, course, natation ou cyclisme réduit l'anxiété-état (taille moyenne de l'effet  $0,24 \pm 0,04$   $p < 0,0001$ ) et l'anxiété-trait (taille moyenne de l'effet  $0,34 \pm 0,06$   $p < 0,0001$ ). Dans l'anxiété-état, il s'agit d'un effet intragroupe pré-postexercice et intergroupe *versus* différents groupes contrôles.

Dans l'anxiété-état, l'exercice n'a pas d'effet anxiolytique significatif *versus* la relaxation ou les médicaments anxiolytiques.

La réduction du trait anxieux nécessite une durée d'exercice de 10 semaines au moins. L'effet le plus puissant est observé dans les programmes de durée supérieure à 16 semaines (taille de l'effet 0,9).

**Bien que non évalué spécifiquement dans le TAG, l'exercice physique en aérobie du type marche, course, natation ou cyclisme, améliore sensiblement l'anxiété-état et l'anxiété-trait (grade A).**

**Dans l'anxiété-état, l'efficacité de l'exercice physique n'est pas significative *versus* la relaxation ou les anxiolytiques (grade A).**

**Pour être efficace dans l'anxiété-trait, le programme d'exercice doit durer 10 semaines au moins (grade A).**

Les mesures générales de la prise en charge thérapeutique sont complétées par un traitement spécifique dont le plan est personnalisé et discuté avec le patient en fonction de ses attentes. Selon les données compilées dans le chapitre I, le TAG est une peur diffuse chronique dont le mécanisme n'est pas univoque. La prise en charge de cette pathologie complexe ne peut être que multiple.

Dans une perspective psychologique, les théories freudiennes de « la névrose d'angoisse » et les théories cognitivo-comportementales basées sur le modèle cognitif de l'anxiété généralisée proposent autant d'approches psychothérapeutiques différentes.

Dans une perspective biochimique du TAG impliquant un dysfonctionnement neurobiologique, la prescription des anxiolytiques est justifiée.

Le traitement spécifique sera une psychothérapie structurée en fonction de son accessibilité et/ou un traitement médicamenteux.

## VI. PSYCHOTHERAPIES

### VI.1. Modalités des psychothérapies structurées

Les principales psychothérapies structurées sont les suivantes.

#### VI.1.1. Psychothérapie analytique

Son but est d'aider les patients à identifier les conflits inconscients, sous-jacents aux conduites générant l'anxiété, de préciser les traumatismes précoces sur la formation de l'inconscient et leurs origines dans les premières expériences et relations humaines.

Lors de la consultation initiale, les candidats potentiels à cette thérapie sont identifiés sur :

- leur capacité à l'introspection et à la réflexion objective sur leurs processus psychologiques ;
- leur capacité à tolérer des affects douloureux et des fantaisies sans perte du contrôle des sentiments et du comportement dans leur vie quotidienne et relations personnelles ;
- leur capacité à développer avec leur thérapeute une relation qui dépasse la relation de dépendance ou d'attachement égocentrique ;

- leur motivation pour un changement psychologique qui les grandit plutôt que pour un simple soulagement des symptômes dans une relation avec le thérapeute interminable et passivement dépendante.

### VI.1.2. Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales incluent la restructuration cognitive, la relaxation musculaire progressive avec ou sans biofeedback, l'exposition situationnelle, l'exposition intéroceptive, la désensibilisation systématique, et/ou les méthodes de gestion de l'anxiété (85-88). Les thérapies cognitivo-comportementales impliquent une collaboration étroite patient-thérapeute.

#### — *La restructuration cognitive*

La restructuration cognitive consiste à apprendre au patient à identifier, évaluer et modifier les pensées négatives et interprétations catastrophiques afin de mettre au point de nouvelles stratégies.

#### — *Techniques de relaxation*

Elles sont nombreuses. Les méthodes de relaxation ont été, dès le début, l'essentiel de la stratégie de traitement du TAG.

#### **La relaxation musculaire progressive**

C'est la technique de relaxation la plus ancienne.

Elle fait alterner la tension (5-7 secondes) et le relâchement de la tension (30-45 secondes) dans chacun des 16 groupes de muscles du corps. Le thérapeute focalise l'attention du patient sur la localisation et les sensations associées à la tension et à la relaxation en utilisant des suggestions indirectes de sensation de relaxation de plus en plus profondes et agréables. Pendant les 10 séances d'entraînement recommandées, les groupes musculaires sont progressivement combinés pour écourter la séance. Le patient peut apprendre à produire un état de relaxation profonde en se focalisant sur un groupe musculaire, générant la relaxation par le relâchement de la tension détectée. Le patient doit s'entraîner 10 à 15 minutes, 2 fois par jour.

#### **Relaxation par biofeedback**

La relaxation par biofeedback utilise l'électromyographie frontale. Ces signaux physiologiques fournissent une information auditive des augmentations et réductions de l'activité musculaire pour aider le patient à localiser la tension à réduire. L'équipement pour le biofeedback est onéreux et pas toujours disponible. Rice a montré que des méthodes alternatives de relaxation produisent un effet anxiolytique statistiquement comparable (cf. section thérapies cognitives ou comportementales *versus* liste d'attente) (89).

#### **Relaxation par l'imagerie**

Les techniques d'imagerie utilisent des scènes calmes et plaisantes de plages, levers de soleil, jardins, qui relaxent par une information plurisensorielle visuelle, auditive et tactile, suscitant des réponses physiques et affectives.

#### **La relaxation musculaire appliquée**

La relaxation musculaire appliquée est la technique la plus récente. Elle débute par la relaxation progressive abrégée et la relaxation différentielle. Elle est systématiquement utilisée comme méthode de *coping* au quotidien. Le patient est invité à s'entraîner chez lui et

à apprendre à adapter les méthodes de relaxation en fonction des circonstances et des symptômes d'anxiété.

— *Méthodes d'exposition*

Deux d'entre elles sont utilisées dans le TAG : l'exposition *in vivo* et l'exposition par l'imagerie.

Les patients ayant un TAG peuvent éviter des situations en raison de leur anxiété. La thérapie par l'exposition *in vivo* du patient aux situations anxiogènes est graduelle et répétée. Elle est combinée à la relaxation utilisée avant, pendant et immédiatement après la confrontation à la situation stressante afin de diminuer le niveau d'anxiété. La combinaison de ces 2 méthodes constitue la méthode de gestion de l'anxiété ou « *anxiety management training* » (90-94).

— *Résolution des problèmes*

Les méthodes de résolution des problèmes ne sont pas destinées à résoudre tous les problèmes des patients. Leur but est de fournir des techniques pour surmonter les problèmes.

### VI.1.3. Thérapie non directive de Rogers

Le rôle du thérapeute se limite à réexprimer avec empathie l'expérience formulée par le patient. Cette thérapie ne comporte pas de conseils, instructions ou suggestions.

### VI.1.4. Les conseils

Les conseils sont en général adaptés au court terme, à des situations spécifiques de la vie du patient. Les séances se déroulent dans une atmosphère de soutien, sans jugement, qui permet au patient de parler de ses problèmes et de rechercher la meilleure façon de vivre. À l'exception de la thérapie non directive de Rogers et de la psychothérapie analytique, toutes les psychothérapies incluent les conseils.

### VI.1.5. Méditation

Ces méthodes focalisent l'attention du patient sur la respiration (inspiration-expiration) tout en répétant un seul mot « calme » ou « détendez-vous » à chaque expiration. Le fait de demander au patient de focaliser son attention sur un objet le détourne de ses soucis et des émotions négatives.

## VI.2. Comparaison de l'efficacité des différentes thérapies

Les thérapies cognitivo-comportementales ont fait l'objet de la majorité des études de psychothérapie dans le TAG contrairement à la thérapie non directive et surtout à la psychothérapie analytique malgré sa large utilisation en pratique clinique dans les états anxieux.

Seules les études comparatives randomisées en double insu ont été retenues dans ce travail.

La population cible de ces études est représentée par les patients ayant un TAG répondant aux critères DSM-III, III-R ou IV. Quatre études dérogent à cette règle : 3 d'entre elles concernent des patients ayant une anxiété chronique (100, 102, 103) ; la 4<sup>e</sup> porte sur la névrose d'angoisse (97).

### VI.2.1. Thérapies cognitives ou comportementales *versus* liste d'attente

Une série d'études compare une liste d'attente ou un placebo à la thérapie active qui est soit l'autogestion du stress, le biofeedback, la relaxation, la relaxation-exposition, la thérapie

cognitive ou cognitivo-comportementale. Les critères de jugement étaient la modification des scores de différentes échelles et questionnaires de mesure de l'anxiété état et/ou trait, de la cognition ou du fonctionnement du patient.

Le *tableau 6* représente les résultats de ces études qui sont en faveur des approches cognitivo-comportementales en thérapie individuelle ou de groupe.

En effet ces thérapies se sont avérées efficaces en fin de thérapie *versus* la liste d'attente ou le placebo et le bénéfice thérapeutique s'est en général maintenu 6 mois à 3 ans après. Ce résultat est confirmé dans la méta-analyse de Gould détaillée plus loin (pages 101-102) : la taille de l'effet anxiolytique de la thérapie cognitivo-comportementale par rapport aux listes d'attentes est de 0,73 (98).

À noter les 3 études de White (94-96) sur le « Stresspac » dans les troubles anxieux DSM-III-R incluant des cas de TAG. Les résultats des études de 1995 et 1998 sont rapportés globalement sans individualisation des résultats dans le TAG. L'auteur montre l'intérêt du programme « Stresspac » qui se présente sous la forme d'un livret d'autogestion de l'anxiété. Cette bibliothérapie combinant la relaxation, la thérapie cognitive, l'exposition et la prévention des rechutes s'est avérée significativement efficace ( $p < 0,01$ ) *versus* des conseils de gestion de l'anxiété, une thérapie d'inspiration analytique ou la liste d'attente à court et long terme (3 ans).

**Tableau 6.** Thérapies cognitives ou comportementales *versus* liste d'attente (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Liste d'attente	Critères de jugement	Suivi	Résultats
White 1998 (95) White 1995 (96) N 62 Troubles anxieux DSM-III-R- ADISR dont 27 cas de TAG	<b>Stresspac</b> : livret de l'anxiété pendant 3 mois N 8 TAG <i>versus</i> <b>conseils</b> pendant 3 mois N 10 TAG	N 9 TAG	Liste de symptômes de Hopkins Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital (HAD) Évaluation du problème principal Évaluation globale	1 et 3 ans	Résultats spécifiques dans le TAG non fournis Suivi à 1 an chez 100 % et à 3 ans chez 84 % des patients À 1 et 3 ans : Stresspac est efficace <i>versus</i> les conseils et la liste d'attente sur les critères HAD et problème principal ( $p < 0,01$ ). Pas de différence significative entre conseils et liste d'attente
Rice 1993 (89) TAG-DSM-III N 38	Biofeedback : 8 séances d'une heure pendant 4 semaines EMG frontal N 9 <i>versus</i> biofeedback pour les ondes $\alpha$ N 9 <i>versus</i> biofeedback pour supprimer les ondes $\alpha$ N 9 <i>versus</i> pseudo-méditation N 9	Oui	Inventaire anxieux état-trait Spielberger Échelle d'anxiété de Welsh Liste de symptômes psychosomatiques	6 s post- thérapie	Sorties d'étude 10 % Efficacité du biofeedback et pseudo-méditation <i>versus</i> liste d'attente ( $p < 0,05$ et $p < 0,02$ ) Pas de différence entre les groupes traités
White 1992 (94) TAG-DSM-III- R-ADIS-R N 119	Thérapie de groupe en 6 séances de 2 h et livret Stresspac de l'anxiété : T cog : 2 groupes de 19 et 20 patients  T comp : 2 groupes de 16 et 20 patients  T cog-comp : 2 groupes de 17 patients chacun Thérapie d'inspiration analytique : 1 groupe de 10 patients	N 10	Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Échelle d'attitude dysfonctionnelle Inventaire de dépression de Beck Questionnaire des peurs Questionnaire sur la modification de la perception somatique et 4 autres mesures dont perception de la méthode par le patient et ses attentes de la thérapie	Post- thérapie et après 6 mois	Sorties d'étude respectives de 12 %, 15 %, 16 %, 0 et 0 % T cog et T comp sont efficaces sur les 9 critères T cog-comp est efficace sur 8 critères Thérapie d'inspiration analytique est efficace sur 5 critères Pas d'efficacité significative de la liste d'attente Pas de différence significative entre T cog, T comp et T cog-comp

**Tableau 6 (suite).** Thérapies cognitives ou comportementales *versus* liste d'attente (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Liste d'attente	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Butler 1991 (92) TAG-DSM-III-R-ADIS N 57	T cog-comp N 19  <i>versus</i> T comp N 19  Thérapie individuelle moy de 10 séances / 3 mois	N 19	HAM-A Échelles d'anxiété et dépression respectives de Watson et de Leeds Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Inventaires d'anxiété et de dépression de Beck Mesure de la cognition	Post- thérapie, après 6 et 18 mois de suivi	Sorties d'étude 0%, 16 %, et 0 % dans chaque groupe  En fin de thérapie et à 6 mois : différence entre l'effet de T cog-comp <i>versus</i> T comp <i>versus</i> la liste d'attente ( $p < 0,05$ à $p < 0,01$ )
Power 1990 (99) TAG-DSM-III ± signes dépressifs N 101	T cog-comp seule N 19  <i>versus</i> T cog-comp + diazépam 15 mg/j/6s puis 10 mg/j/S7 et 5 mg/j/ S8, N 21  <i>versus</i> T cog-comp + placebo N 18 <i>versus</i> diazépam (idem plus haut) N 22	Placebo N 18	HAM-A <i>Symptom Rating Test</i> Questionnaire général de santé	10 s et 6 mois	Sorties d'étude 12 %, 9 %, 5 %, 14 % et 14 % dans chaque groupe Avant 4 S : pas de différence significative entre tous les traitements À 4 S : efficacité de T cog-comp <i>versus</i> le placebo À 10 semaines et 6 mois, efficacité de T cog-comp seule ou associée au diazépam ou au placebo <i>versus</i> diazépam seul ou placebo seul
Robinson 1989 (100) Anxiété chronique N 56	T cog N 13  <i>versus</i> T comp N 12  <i>versus</i> relaxation comme placebo N 11  8 séances par groupes de 4-5 patients	N 12	Questionnaire de soucis quotidiens Questionnaire de l'anxiété somatique et cognitive de Schwartz Liste d'affects de Zuckerman Échelle d'évitement social et détresse Inventaire anxiété état-trait de Spielberger Inventaire de dépression de Beck	Post- thérapie	Sorties d'étude 14 % 48 cas analysés  Efficacité de T cog <i>versus</i> T comp ( $p < 0,05$ ) <i>versus</i> la relaxation ( $p < 0,05$ ) qui n'est pas différente de la liste d'attente

**Tableau 6 (suite).** Thérapies cognitives ou comportementales *versus* liste d'attente (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Liste d'attente	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Blowers (101) 1987 TAG-DSM-III-3 mois ± dépression ou panique N 66	Thérapie directive de Rogers N 22 <i>versus</i> relaxation + T cog N 20  8 séances pendant 10 semaines	non N 24	Échelle clinique d'anxiété Échelle d'adaptation sociale Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital Inventaire anxiété état-trait de Spielberger	10 s pour les 3 groupes	40 % sorties d'étude  À 10 s : relaxation + Tcog plus efficace sur tous les critères <i>versus</i> liste d'attente (p < 0,05)
Butler (91) 1987 TAG-RDC N 45	Gestion de l'anxiété N 22 8 séances individuelles	N 23	HAM-A HAM-D Échelles d'anxiété et de dépression Leeds Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger	Post-thérapie et après 3 et 6 mois de suivi	Sorties d'étude 0 % <i>versus</i> 17 % en liste d'attente Gestion de l'anxiété plus efficace que liste d'attente en post-thérapie (p < 0,001) Maintien du gain thérapeutique à 3 et 6 mois de suivi
Lindsay (102) 1987 Anxiété chronique N 40	T cog-comp N 10 <i>versus</i> Gestion de l'anxiété N 10  8 séances pendant 4 semaines  <i>versus</i> lorazépam N 10	N 10	Questionnaire général de santé Échelle d'anxiété de Zung Questionnaire modifié de la perception neurovégétative Questionnaire d'anxiété cognitive	Post-thérapie et 3 mois de suivi	T cog-comp et gestion de l'anxiété efficaces <i>versus</i> la liste d'attente (p < 0,01 à p < 0,05)
Tarrier et Main (103) 1986 Anxiété chronique : TAG avec attaques de panique non situationnelles N 50	Relaxation 1 fois /jour N 10 <i>versus</i> instructions écrites N 10  <i>versus</i> cassette N 10  <i>versus</i> combinaison des 3 N 10	N 10	Auto-évaluation par <i>Symptom Rating Test</i> , Échelle d'anxiété d'Epstein-Fenz et à S6 échelle à 3 points pour grader l'effet	6 s	Sorties d'étude 8 % Les 4 méthodes de relaxation sont efficaces <i>versus</i> la liste d'attente sur le critère de la sous-échelle d'anxiété du <i>Self Rating Test</i> (p < 0,03)

T cog : thérapie cognitive. T comp : thérapie comportementale. T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale.

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. RDC : *Research Diagnostic Criteria*.

S ou s : semaine.

### Les thérapies cognitivo-comportementales ont été les plus étudiées.

**Les thérapies cognitivo-comportementales individuelles ou de groupe sont significativement efficaces dans le TAG par rapport à une liste d'attente ou au placebo en post-thérapie et jusqu'à 2 ans de suivi (grade A). Un livret ou une cassette audio contenant le programme de thérapie cognitivo-comportementale peut constituer une alternative dont l'efficacité dans le TAG a été démontrée à court et long terme (3 ans) en particulier pour le livret Stresspac (grade C).**

#### VI.2.2. Thérapie comportementale *versus* thérapie cognitive

La discordance des résultats des études comparant la thérapie cognitive ou cognitivo-comportementale à la thérapie comportementale (à type de relaxation appliquée seule ou associée à l'exposition progressive ou de gestion de l'anxiété) dans le TAG-DSM-III ou III-R, est probablement liée à la diversité des critères de jugement de l'effet anxiolytique des psychothérapies. La thérapie cognitive s'avère inconstamment plus efficace que la thérapie comportementale (90, 92, 94, 100, 104-106) en post-thérapie. Durant le suivi, le gain thérapeutique obtenu sous thérapie cognitive tend à se maintenir ou à s'améliorer comparativement à la thérapie comportementale.

**Tableau 7.** Thérapie comportementale *versus* thérapie cognitive ou cognitivo-comportementale (études contrôlées randomisées).

Auteur, étude, année	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Öst 2000 (104) TAG-DSM-III-R sans DM N 36	Relaxation appliquée <i>versus</i> T cog 12 séances à raison d'1 par semaine	HAM-A HAM-D Sévérité et nombre de soucis Inventaire d'anxiété de Beck Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger	Post-thérapie et après 1 an	Sorties d'étude 12 % sous relaxation appliquée et 5 % sous T cog Pas de différence significative entre la relaxation appliquée et T cog En post-thérapie, 53 % de patients améliorés par la relaxation et 62 % par T cog À 1 an, 67 et 56 % de patients améliorés (dif ns)
Durham 1994 (105) TAG-DSM-III-R- ADIS-R N 110 dont 80 % avec un autre diagnostic de l'axe I et 46 % avec un trouble de la personnalité	T cog 8-10 ou 16-20 séances pendant 6 mois N 40 <i>versus</i> psychothérapie analytique 8-10 ou 16-20 séances pendant 6 mois N 45	HAM-A Échelle d'adaptation sociale Inventaire d'anxiété de Beck et de de dépression Échelle d'estime de soi Échelle d'attitude dysfonctionnelle Critères de Jacobson appliqués à l'inventaire bref d'anxiété et à l'inventaire de Spielberger	Post-thérapie et à 6 mois	Sorties d'étude respectivement de 10 %, 24 % et 27 % dans chaque groupe Efficacité non significativement différente de 8-10 ou 16-20 séances de T cog À court terme, pas de différence significative entre T cog et gestion de l'anxiété À 6 mois, T cog plus efficace que la gestion de l'anxiété

**Tableau 7 (suite).** Thérapie comportementale *versus* thérapie cognitive ou cognitivo-comportementale (études contrôlées randomisées).

Auteur, étude, année	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Borkovec (106) TAG-DSM-III-R-ADISR N 55	T individuelle de 12 séances pendant 6 semaines  T cog-comp <i>versus</i> relaxation appliquée <i>versus</i> T non directive de Rogers	HAM-A Échelle de sévérité de l'évaluateur Réactions questionnaire de relaxation et vigilance Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Échelle de Zung Questionnaire des inquiétudes du <i>Penn State</i> Réponse si modification des scores des 6 critères de 20 %	Post-thérapie et après 6 mois et 1 an de suivi	T cog-comp n'est pas significativement différente de T comp 58 % de réponders à T cog-comp, 72 % à T comp À 6 mois et 1 an : 84 % de réponders à T cog-comp, 68 et 66 % à T comp
Barlow 1992 (90) TAG-DSM-III-ADISR N 65	T cog N 13 <i>versus</i> relaxation appliquée-exposition N 10 <i>versus</i> combinaison des 2 N 11  15 séances individuelles sur 15 semaines  <i>versus</i> liste d'attente N 10	HAM-A Échelle de sévérité clinique du TAG Questionnaire des peurs Échelle de symptômes subjectifs Autosurveillance quotidienne de l'anxiété Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger	Post-thérapie et après 6 mois, 1 et 2 ans de suivi	Sorties d'étude : 50 % en liste d'attente, 24 % sous T cog, 38 % sous relaxation Résultats chez 44 patients avec étude complète En post-thérapie, pas de différence significative entre relaxation-exposition, T cog et la combinaison des 2. Maintien du gain thérapeutique à 1 et 2 ans de suivi
White 1992 (94) TAG-DSM-III-R-ADISR N 119	Thérapie de groupe en 6 séances de 2 h :  T cog : 2 groupes de 19 et 20 patients  T comp : 2 groupes de 16 et 20 patients  T cog-comp : 2 groupes de 17 patients  Thérapie d'inspiration analytique : 1 groupe de 10 patients  <i>versus</i> liste d'attente N 10	Auto-évaluation Inventaire anxiété état-trait de Spielberger Échelle de dysfonctionnement et autres mesures	6 mois	Sorties d'étude : 12 %, 15 %, 16 % et 0 % et 0 % respectivement dans chaque groupe Pas de différence significative entre T cog, T comp et T cog-comp

**Tableau 7 (suite).** Thérapie comportementale *versus* thérapie cognitive ou cognitivo-comportementale (études contrôlées randomisées).

Auteur, étude, année	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Butler 1991 (92) TAG-DSM-III-R-ADIS N 57	T cog-comp N 19 <i>versus</i> relaxation appliquée et contrôle de la respiration N 19  Thérapie individuelle moyenne de 10 séances/3 mois <i>versus</i> liste d'attente N 19	HAM-A Échelles d'anxiété et de dépression respectives de Watson et de Leeds Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Inventaires d'anxiété et de dépression de Beck Mesure de la cognition	Post-thérapie, après 6 et 18 mois de suivi	Sorties d'étude 0 % 16 %, 0 % dans chaque groupe  En post-thérapie et à 6 mois de suivi: T cog-comp significativement efficace sur anxiété et dépression <i>versus</i> T comp (p < 0,05 à p < 0,01)
Robinson 1989 (100) Anxiété chronique N 56	T cog N 13 <i>versus</i> T comp N 12  <i>versus</i> relaxation comme placebo N 11  8 séances par groupes de 4-5 patients  <i>versus</i> liste d'attente N 12	Questionnaire de soucis quotidiens Questionnaire de l'anxiété somatique et cognitive de Schwartz Liste d'affects de Zuckerman Échelle d'évitement social et détresse Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Questionnaire de dépression de Beck	Post-thérapie	Sorties d'étude 14 % 48 cas analysés  Efficacité de T cog <i>versus</i> T comp (p < 0,05) <i>versus</i> relaxation (p < 0,05) qui n'est pas différente de la liste d'attente
Durham 1987 (93) TAG avec ou sans trouble panique N 51	16 séances individuelles d'1 heure pendant 6 mois :  T cog <i>versus</i> T comp	Inventaire d'anxiété de Zung Questionnaire modifié de la perception somatique Inventaire de dépression de Beck Questionnaire des pensées automatiques Échelle d'attitude dysfonctionnelle et autres mesures	6 mois	Sorties d'étude 20 % En post-thérapie, pas de différence significative entre T cog et T comp : 50-60 % des patients sont très améliorés sous chaque thérapie En post-thérapie, seul le score de l'échelle d'attitude dysfonctionnelle est en faveur de T cog À 6 mois, T cog plus efficace que T comp sur plusieurs critères : 62 % des patients sont très améliorés sous T cog <i>versus</i> 30 % sous T comp

T cog : thérapie cognitive. T comp : thérapie comportementale. T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. T : thérapie. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. DM : dépression.

Afin de comparer de façon pertinente les résultats de la thérapie cognitive et de la thérapie comportementale, Fisher a réanalysé 6 de ces études (90, 92, 94, 105-107) par la méthode de Jacobson (108). Cette méthode a été appliquée aux scores du trait anxieux de l'inventaire

d'anxiété état-trait de Spielberger en pré, post-thérapie et à 6 mois de suivi. Au total, les données de 404 patients ayant un TAG-DSM-III-R et DSM-IV (entretien structuré ADISR) ont fait l'objet de cette étude. La version trait de l'inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger a été retenue comme critère de jugement car le TAG a été conceptualisé comme un trait anxieux marqué. La méthode de Jacobson comporte d'abord le calcul d'un score seuil de l'échelle de mesure de l'effet anxiolytique permettant de différencier la population normale de la population dysfonctionnelle (score de 46). La seconde étape consiste à calculer un index fiable de changement pour assurer la validité statistique du degré de changement (l'index  $> \pm 1,96$  implique un changement significatif,  $p < 0,05$ ). Les résultats de la réanalyse suggèrent des taux élevés de guérison dans les études dont le critère était un bon niveau de fonctionnement du patient et de faibles taux de guérison dans les études ayant utilisé les critères de Jacobson sans index de fiabilité du changement. La réanalyse de Fisher est en faveur de la relaxation appliquée individuelle et de la thérapie cognitivo-comportementale individuelle avec 60 et 50 % de patients guéris et maintien de ce score à 6 mois de suivi (*tableau 8*). La thérapie de groupe cognitivo-comportementale et la thérapie comportementale du Stresspac de White donnent un taux de guérison de 30 % à 6 mois de suivi.

**Tableau 8.** Taux de guérison (%) en fonction de l'approche thérapeutique : méta-analyse de Fisher de 6 études contrôlées randomisées (108).

Traitement	N patients	Guérison en post-thérapie	Maintien de la guérison à 6 mois	Guérison à 6 mois	Taux global de guérison (%)
Relaxation appliquée individuelle	38	63	52	8	60
T cog-comp individuelle	87	48	41	10	51
T cog-comp en groupe	40	23	18	15	33
T comp en groupe	26	19	12	19	31
T comp individuelle	28	18	7	4	11

T comp : thérapie comportementale. T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale.

**La relaxation appliquée individuelle et la thérapie cognitivo-comportementale individuelle sont les plus efficaces en post-thérapie et à 6 mois de suivi avec un taux de guérison de 60 et 50 % respectivement *versus* les thérapies comportementales et cognitivo-comportementales de groupe dont le taux de guérison est de 30 % (grade A). En cas d'anxiété chronique, diffuse, une technique de relaxation bien apprise peut être utilisée comme coping à chaque expérience anxiogène.**

### VI.2.3. Thérapie cognitivo-comportementale *versus* autres thérapies

Les thérapies autres que cognitivo-comportementales ont été peu étudiées.

#### — *Thérapie cognitivo-comportementale versus thérapie non directive de Rogers*

Le *tableau 9* montre une amélioration durable de l'anxiété partagée par la thérapie cognitivo-comportementale et à un moindre degré par la thérapie non directive de Rogers (101, 106, 109, 110). À raison de 2 séances individuelles hebdomadaires pendant 6 semaines, la thérapie cognitivo-comportementale s'avère plus efficace à court et long terme *versus* la thérapie non directive (106, 109). Un régime thérapeutique individuel moins intensif d'une séance hebdomadaire ou la thérapie de groupe fait disparaître cette différence (101, 110).

**Tableau 9.** Thérapie comportementale ou cognitive *versus* thérapie non directive de Rogers (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Stanley 1996 (110) TAG-DSM-III-R-ADISR avec comorbidité dans 48 % des cas N 48 Age > 55 ans	Par groupes de 4 à 6 14 séances /14 semaines : T cog-comp N 26 <i>versus</i> T non directive de Rogers N 20	Échelle de souci Questionnaire sur les inquiétudes de <i>Penn State</i> Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger HAM-A, HAM-D Inventaire de dépression de Beck Questionnaire des peurs Cotation des attentes du patient	Post-thérapie, et après 6 mois	Sorties d'étude 33 %, (dif ns des 2 groupes )  Pas de différence significative entre T cog-comp et T non directive de Rogers en post-thérapie Maintien du gain thérapeutique à 6 mois de suivi Réduction comparable des comorbidités sous T cog-comp et T non directive de Rogers
Borkovec 1993 (106) TAG-DSM-III-R-ADISR N 55 Évaluation à 1 an peut être biaisée car traitement complémentaire chez 61 % des patients du groupe T non directive <i>versus</i> 16 et 17 % des patients des 2 autres groupes	T individuelle 12 séances pendant 6 semaines :  T cog-comp <i>versus</i> T comp = relaxation appliquée <i>versus</i> T non directive de Rogers	HAM-A Échelle de sévérité de l'évaluateur Réactions au questionnaire de relaxation et vigilance Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Échelle de Zung Questionnaire des inquiétudes du <i>Penn State</i> Réponse si modification des scores de 20 %	Post-thérapie et après 6 mois, 1 an de suivi	T cog-comp et T comp montrent une efficacité significative <i>versus</i> la T non directive de Rogers :  58% répondeurs à T cog-comp, 72 % à T comp <i>versus</i> 22 % à T non directive de Rogers À 6 mois et 1 an : 84 % de répondeurs à T cog-comp, 68 et 66 % à T comp <i>versus</i> 46 et 38 % à T non directive de Rogers
Blowers 1987 (101) TAG-DSM-III-3 mois ± dépression ou panique N 66	8 séances individuelles pendant 10 semaines :  T non directive de Rogers N 22 <i>versus</i> relaxation + T cog N 20  <i>versus</i> liste d'attente N 24	Échelle clinique d'anxiété Échelle d'adaptation sociale Échelle d'anxiété-dépression d'hôpital Inventaire d'anxiété état-trait Spielberger	10 s pour les 3 groupes et 6 mois pour les 2 interventions	Sorties d'étude 40 % T non directive de Rogers tend à être plus efficace que liste d'attente À 6 mois : T non directive de Rogers n'est pas significativement différente de la relaxation + T cog

**Tableau 9 (suite).** Thérapie comportementale ou cognitive *versus* thérapie non directive de Rogers (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Borkovec (109) TAG ADIS N 30	1987 DSM-III- 12 séances individuelles en 6 semaines : T cog + relaxation N 16 <i>versus</i> T non directive de Rogers + relaxation N 14	HAM-A, HAM-D Échelle de sévérité de l'anxiété Échelle d'anxiété de Zung Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Questionnaire des peurs Questionnaire de l'anxiété cognitive-somatique Autosurveillance quotidienne du niveau d'anxiété	Post-thérapie et après suivi de 6 mois et 1 an	Efficacité significative de T cog+ relaxation <i>versus</i> T non directive de Rogers + relaxation (p < 0,05 à p < 0,01 selon les critères) À 6 mois et 1 an : résultats non rapportés en raison de petits effectifs

T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. T cog : thérapie cognitive. T comp : thérapie comportementale. T non directive de Rogers : thérapie non directive de Rogers. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton.

**Les thérapies cognitivo-comportementales individuelles, hebdomadaires sont plus efficaces à court et long terme que la thérapie non directive de Rogers réalisée selon les mêmes modalités (grade B). La thérapie de groupe ou un régime thérapeutique moins intensif ferait disparaître la différence d'efficacité de ces thérapies. Des études portant sur des effectifs plus importants sont nécessaires pour une évaluation fiable.**

— *Thérapie cognitivo-comportementale versus psychothérapie analytique*

La psychothérapie analytique, bien qu'ayant un effet intragroupe significatif, est moins efficace à court et long terme (1 an) que la thérapie cognitive dans les études de Durham (105, 111). Une amélioration selon les critères de Jacobson (établis sur l'inventaire bref de symptômes et l'inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger) est observée chez 40 à 58 % des patients sous thérapie cognitive *versus* 27 à 10 % après un programme de gestion de l'anxiété et 26 à 14 % sous psychothérapie analytique. La courte durée de la psychothérapie analytique (6 mois) pourrait expliquer la réponse insuffisante des patients.

Une thérapie d'inspiration analytique (« reconditionnement du subconscient ») testée chez seulement 10 patients ayant un TAG-DSM-III-R serait efficace par rapport à la liste d'attente alors que les thérapies cognitive, comportementale et cognitivo-comportementale lui sont supérieures (94). Des études contrôlées randomisées sur de grands effectifs de patients sont nécessaires pour une évaluation correcte.

**Tableau 10.** Thérapie cognitivo-comportementale *versus* psychothérapie analytique ou thérapie d'inspiration analytique (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Durham 1994 (105) TAG-DSM-III-R-ADIS-R	T cog 8-10 ou 16-20 séances pendant 6 mois N 40	HAM-A Échelle d'adaptation sociale Inventaire bref de symptômes Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Inventaire d'anxiété de Beck Inventaire de dépression de Beck Échelle d'estime de soi Échelle d'attitude dysfonctionnelle	Post-thérapie et à 6 mois	Sorties d'étude 10 %, 24 % et 27 % Efficacité de 8-10 séances T cog ou psychothérapie analytique = 16-20 séances
N 110 dont 80 % avec un autre diagnostic de l'axe I et 46 % avec un trouble de la personnalité 66% sous psychotropes à l'entrée dans l'étude	<i>versus</i> psychothérapie analytique 8-10 ou 16-20 séances N 45  <i>versus</i> gestion de l'anxiété : 8 séances (1/15 jours) N 25			Effet significatif de T cog <i>versus</i> psychothérapie analytique à court et long terme
Durham 1999 (111) TAG-DSM-III-R-ADIS-R	T cog pendant 6 mois N 40 <i>versus</i> psychothérapie analytique pendant 6 mois N 45  <i>versus</i> gestion de l'anxiété N 25 Séance 1 fois par semaine ou 2 fois par mois	Inventaire bref de symptômes Inventaire anxio-état-trait de Spielberger Échelle de 0 à 8 de tension, panique et Irritabilité	1 an	T cog efficace <i>versus</i> psychothérapie analytique sur 4 critères/5 (p < 0,01 à 0,001)  À 1 an de suivi, 2/3 de patients améliorés après T cog intensive <i>versus</i> 1/3 après psychothérapie analytique intensive  Pas de différence entre gestion de l'anxiété et psychothérapie analytique non intensive
White 1992 (94) TAG-DSM-III-R-ADIS-R N 119	Thérapie de groupe en 6 séances de 2 heures ( plus livret Stresspac pour la gestion de l'anxiété ) :  T cog : 2 groupes de 19 et 20 patients  T comp : 2 groupes de 16 et 20 patients  T cog-comp : 2 groupes de 17 patients chacun  Thérapie d'inspiration analytique : 1 groupe de 10 patients  Liste d'attente N 10	Inventaire anxio-état-trait de Spielberger Échelle d'attitude dysfonctionnelle Inventaire de dépression de Beck Questionnaire des peurs Questionnaire de la modification de la perception somatique et 4 autres mesures dont perception de la méthode par le patient et ses attentes de la thérapie	Post-thérapie et après 6 mois	Sorties d'étude respectives de 12 %, 15 %, 16 %, 0 % et 0 %  Thérapie d'inspiration analytique efficace sur 5 critères  T cog, T comp et T cog-comp sont significativement efficaces <i>versus</i> la thérapie d'inspiration analytique ou la liste d'attente  Thérapie d'inspiration analytique supérieure à la liste d'attente sur 3 critères

T cog : thérapie cognitive. T comp : thérapie comportementale. T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale.

**Malgré un effet intrinsèque significatif, la psychothérapie analytique produit, dans la seule étude identifiée dans le TAG, des résultats inférieurs à ceux de la thérapie cognitivo-comportementale (grade B). La brièveté de son administration sur une durée de 6 mois pourrait expliquer ces résultats.**

**L'expérience clinique suggère que certains patients présentant une anxiété handicapante peuvent être significativement améliorés par la psychothérapie analytique. L'impact de la personnalité, des événements interpersonnels, de l'histoire traumatique au cours du TAG peut orienter vers une thérapie interpersonnelle (consensus d'experts).**

— *Thérapie comportementale versus acupuncture*

L'acupuncture combinée à la thérapie comportementale s'est avérée plus efficace que chaque thérapie isolée ( $p < 0,001$ ) dans un groupe de 240 patients présentant une névrose d'angoisse (97).

**Tableau 11.** Thérapie comportementale *versus* l'acupuncture (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Guizhen (97) Névrose d'angoisse N 240	Acupuncture 1 jour sur 2 10 séances N 80 <i>versus</i> T comp 2 fois par semaine, 10 séances N 80  <i>versus</i> combinaison des 2 N 80	Auto-évaluation par l'échelle d'anxiété de Zung Guérison si score < 45	Post-thérapie et après 1 an chez 20 patients par groupe	Sorties d'étude non précisées Efficacité significative de la combinaison acupuncture + T comp <i>versus</i> chaque thérapie isolée 52 % de patients guéris après combinaison <i>versus</i> 20 % après chacune des thérapies ( $p < 0,001$ ) À 1 an : 48 % de guérison <i>versus</i> 18 et 22 %

T comp: thérapie comportementale.

**La combinaison de la thérapie comportementale à l'acupuncture évaluée dans la névrose d'angoisse (grade C) pourrait constituer une alternative de traitement du TAG.**

### VI.3. Accessibilité des patients aux psychothérapies

Un des problèmes, souvent mentionné par les patients, les médecins généralistes et également les spécialistes, est la difficulté d'accès aux traitements psychothérapeutiques et en particulier à la psychothérapie cognitivo-comportementale.

Il existe en France 561 thérapeutes cognitivo-comportementalistes répartis dans deux associations (Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive et Association Francophone de Formation et de Recherche en THÉrapie Comportementale et Cognitive).

Les listes d'attente sont importantes étant donné l'accroissement constant de la demande. De plus un nombre important de ces spécialistes ne pratiquent pas uniquement la thérapie cognitivo-comportementale au sens strict, c'est-à-dire une séance d'environ 3/4 d'heure.

En ce qui concerne la psychothérapie analytique, il existe en France, selon les données du Roster de l'Association Psychanalytique Internationale (2000), 678 psychanalystes diplômés, agréés par l'une des deux associations : la Société Psychanalytique de Paris et l'Association Psychanalytique de France.

## VII. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

De nombreuses molécules ont été évaluées dans le TAG. Parmi elles, seules les benzodiazépines, la bupirone et la venlafaxine LP ont l'AMM dans l'indication «anxiété généralisée». Les autres molécules qui n'ont pas l'AMM dans cette indication sont regroupées dans une section spécifique.

Les études analysées sont toutes des études comparatives randomisées en double aveugle. La randomisation ne concerne que les patients qui, au terme d'une période d'une semaine en moyenne de *wash out* sous placebo, ont une amélioration du score de l'échelle d'anxiété d'Hamilton égale ou inférieure à 20 % par rapport au score basal.

Les études partagent, pour la plupart d'entre elles, les mêmes critères d'exclusion et les mêmes critères de jugement de l'effet anxiolytique.

Les critères de jugement de l'effet anxiolytique des traitements médicamenteux reposent sur l'évolution des scores de nombreuses échelles et questionnaires de mesure de l'anxiété. Malgré ses insuffisances (cf. chapitre «outils d'évaluation de l'anxiété»), l'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A) constitue le critère essentiel de jugement dans les études. L'impression clinique globale mesurée à l'aide de l'échelle du même nom est également souvent retenue comme critère essentiel de jugement.

La population cible de ces études est représentée par les patients ayant un TAG défini le plus souvent selon les critères DSM-III ou DSM-III-R ou plus rarement DSM-IV. À la demande du groupe de travail, une exception a été faite : elle concerne l'étude sur l'euphytose conduite au cours d'états anxieux sans spécification des résultats dans le TAG (112).

### VII.1. Benzodiazépines

#### VII.1.1. Évaluation de l'efficacité des benzodiazépines

##### — Évaluation de l'efficacité des benzodiazépines versus placebo

Le *tableau 12* montre les résultats de 9 études évaluant l'effet anxiolytique des benzodiazépines *versus* placebo dans le TAG.

Dans 8 études sur 9, le traitement a été administré pendant 3 à 8 semaines.

L'effet anxiolytique des benzodiazépines n'est pas différent *versus* le placebo pendant la première semaine de traitement.

L'effet anxiolytique des benzodiazépines devient significatif ( $p < 0,01$ ) à partir de la fin de la première ou deuxième semaine de traitement dans les 2 études où l'effet a été évalué à ces temps (113, 114).

L'anxiolyse produite par les benzodiazépines porte essentiellement sur les signes somatiques d'anxiété.

L'effet anxiolytique total et somatique des benzodiazépines se maintient jusqu'à la fin du traitement ( $p < 0,02$ ) dans les études où la durée de traitement est  $\leq 4$  semaines (114, 118).

Si la réponse aux benzodiazépines est définie par la réduction du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton de 50 % au moins, 51,3 % des patients sous lorazépam sont répondeurs au traitement à la 3<sup>e</sup> semaine de traitement *versus* 32,9 % sous placebo ( $p = 0,008$ ) (114).

Sur 4 études évaluant l'effet des benzodiazépines pendant plus de 4 semaines (119, 99, 113, 120), les données de 3 d'entre elles suggèrent que l'effet anxiolytique des benzodiazépines diminue ou disparaît par rapport au placebo après 4 semaines de traitement (99, 113, 120).

**Tableau 12.** Efficacité des benzodiazépines *versus* placebo (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Pourmotabbed 1996 (113) TAG-DSM-III-R N 21	Diazépam 15 mg/j/6 s puis sevrage brutal N 10	N 11	HAM-A Inventaire anxiété état- trait de Spielberger Échelle d'auto- évaluation des symptômes de Hopkins-90	8 s dont S 7 et S 8 sevrage brutal	Pas de sorties d'étude Fin S 2 et S 3: efficacité du diazépam significative <i>versus</i> placebo sur le score total HAM-A ( $p < 0,02$ ) De fin S 1 à S 3 : efficacité du diazépam significative <i>versus</i> le placebo sur le score somatique HAM-A ( $p < 0,01$ ) S 6 ou S 7 : pas d'effet ( $p < 0,06$ )
Post 1991 (115) TAG-DSM-III-R avec insomnie < 6 h/nuit N 108	Estazolam 2,0 mg/j/1 s N 49	N 50	Questionnaire sommeil HAM-A Inventaire anxiété état- trait de Spielberger Évaluation globale du médecin	2 s dont S 2 après arrêt	Amélioration globale du sommeil 71 % sous estazolam <i>versus</i> 22 % placebo ( $p < 0,001$ )  Effet significatif d'estazolam <i>versus</i> le placebo sur le score total HAM-A avec et sans item insomnie ( $p < 0,001$ ), sur le score somatique ( $p = 0,03$ ), et le score psychique ( $p < 0,001$ )
Lôo 1991 (114) TAG-DSM-III-R sans DM sans abus d'alcool N 269	Lorazépam 4,5 mg/j/21 j puis ? dose N 86  <i>versus</i> Tétrabamate 900 mg/j/21 j puis ? dose N 92	N 91	HAM-A scores total, psychique	5 s dont S 4 et S 5 après sevrage	Sorties étude 13,8 % Fin S 1 à S 3, efficacité de lorazépam significative <i>versus</i> placebo

**Tableau 12 (suite).** Efficacité des benzodiazépines *versus* placebo (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Power 1990 (99)	Diazépam 15 mg/j/ 6 s puis ? 10 mg/j S 7 et ± signes dépressifs N 101	N 19	HAM-A Symptom Rating Test Questionnaire général de santé	10 s	Sorties d'étude 18 % Pas de différence significative de l'effet du diazépam et du placebo de S 4 à S 10
Casacchia 1990 (119)	Étizolam 1 mg/j/5 s N 12 <i>versus</i> étizolam 0,5 mg/j/5 s N 12	N 12	HAM-A, scores total, somatique, psychique Covi Raskin HAM-D	5 s	Sorties d'étude 27 % Amélioration de l'anxiété et de la dépression sous étizolam 1 mg (p < 0,001), sous étizolam 0,5 mg (p < 0,01) et sous placebo (p < 0,01) Signes somatiques d'anxiété et signes dépressifs plus améliorés sous étizolam 1 mg <i>versus</i> étizolam 0,5 mg ou placebo
Kragh-Sorensen 1990 (116)	Bromazépam 6 mg/j/2 s N 97 <i>versus</i> Chlorprothixène 15 mg/j/2 s N 93	N 49	HAM-A Amélioration sur échelle du médecin	2 s	Sorties d'étude 2 % Amélioration sous placebo et bromazépam (p < 0,001) Amélioration sous bromazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,05) Efficacité bonne/excellente chez 79 % des patients sous bromazépam et 64,5 % sous placebo
Castillo 1987 (120)	Alprazolam 2,0 mg/j/8 s N 32 <i>versus</i> Clobazam 43,6 mg /j/8 s N 33	N 33	HAM-A Impression globale du médecin Impression globale du patient	8 s	Sorties d'étude 2% HAM-A : effet anxiolytique significatif d'alprazolam, clobazamet placebo S 1 : benzodiazépines > placebo S 4 : alprazolam > placebo S 8 : pas de différence entre alprazolam, clobazamet placebo sur les 3 critères
Fontaine 1996 (117)	Bromazépam 12 ou 18 mg/j/4 s N 20 <i>versus</i> lorazépam 4 ou 6 mg/j/4 s N 20	N 20	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Échelle d'auto- évaluation des symptômes somatiques	4 s	Sorties d'étude : 5 % sous lorazépam, 10 % sous bromazépam, 15 % sous placebo Efficacité significative de bromazépam et lorazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,05)
Fontaine 1984 (118)	Bromazépam 18 mg/j/4 s, N 16 <i>versus</i> diazépam 15 mg/j/4 s, N 16	N 16	HAM-A Échelle d'auto- évaluation des symptômes somatiques	4 s	Sorties d'étude 19 % sous bromazépam, 13 % sous diazépam, 6% sous placebo Amélioration significative sous bromazépam et diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,001)

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. Covi : échelle d'anxiété de Covi. Raskin : échelle de dépression de Raskin. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. S ou s : semaine.

**Les benzodiazépines, quelle que soit leur  $\frac{1}{2}$  vie, ont dans le TAG un effet anxiolytique significatif et rapide, en particulier sur les signes somatiques (grade B). Leur efficacité est maximale pendant les 3 à 4 premières semaines de traitement. Les experts soulignent leur efficacité. En l'absence de données concordantes dans la littérature précisant la durée de leur efficacité, la durée légale maximale de traitement préconisée est de 12 semaines, sevrage progressif inclus (arrêté du 7 octobre 1991).**

**La méta-analyse de Gould (98), détaillée pages 101-102 (tableau 37), montre que la taille moyenne de l'effet anxiolytique des benzodiazépines évaluée à travers 23 interventions, est de 0,70.**

— *Comparaison de l'efficacité de différentes benzodiazépines*

Les études portent en majorité sur la comparaison des benzodiazépines à  $\frac{1}{2}$  vie courte.

Elles montrent qu'il n'y a pas de différence de l'effet anxiolytique des benzodiazépines à  $\frac{1}{2}$  vie courte (117, 120, 121). Ceci est également valable pour les benzodiazépines d'action prolongée (122).

Si la réponse aux benzodiazépines est définie par la réduction du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton de 50 % au moins, à la 2<sup>e</sup> semaine de traitement par alprazolam LP *versus* bromazépam, plus de 70 % de réponders sont identifiés dans chaque groupe de traitement. À la 5<sup>e</sup> semaine de traitement soit une semaine après le sevrage, il persiste 50 % de réponders dans chacun des 2 groupes (122).

Un étude rapporte que le bromazépam, benzodiazépine à  $\frac{1}{2}$  vie courte, aurait un effet anxiolytique significatif *versus* le diazépam, benzodiazépine à  $\frac{1}{2}$  vie intermédiaire ( $p < 0,05$ ) (118). Le diazépam serait plus actif *versus* l'alprazolam sur l'humeur dépressive ( $p < 0,05$ ) (121). D'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats.

**Tableau 13.** Comparaison de l'efficacité de différentes benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes intervention	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Figueira 1999 (122) TAG-DSM-III N 123	Alprazolam LP 2,0 mg/j/3 s puis ? dose de 50 % pendant S 4 N 61  <i>versus</i> bromazépam 9,0 mg/j/3 s puis ? dose de 50 % pendant S 4 N 62	HAM-A, score total, somatique, psychique Impression clinique globale	5 s dont S 4 à mi-dose et S 5 sans traitement	Sorties d'étude 10 % Pas de différence significative de l'effet anxiolytique d'alprazolam LP et bromazépam
Castillo 1987 (120) TAG-DSM-III N 96 dont 33 sous placebo	Alprazolam 2,0 mg/j/8 s N 32  <i>versus</i> clobazam 43,6 mg /j/8 s N 33	HAM-A Impression globale du médecin Impression globale du patient	8 s	Sorties d'étude 2 % Pas de différence significative de l'effet anxiolytique d'alprazolam et clobazam
Fontaine 1986 (117) TAG-DSM-III-6 mois N 60 dont 20 sous placebo	Bromazépam 12 ou 18 mg/j/4 s N 20  <i>versus</i> lorazépam 4 ou 6 mg/j/4 s N 20	HAM-A Impression clinique globale Échelle d'auto-évaluation des symptômes	4 s	Sorties d'étude 5 % sous lorazépam, 10 % sous bromazépam et 15 % sous placebo Pas de différence significative de l'effet anxiolytique de bromazépam et lorazépam ( $p < 0,10$ )
Fontaine 1984 (118) TAG-DSM-III-6 mois N 48 dont 16 sous placebo	Bromazépam 18 mg/j/4 s N 16  <i>versus</i> diazépam 15 mg/j/4 s N 16 Puis sevrage brutal <i>versus</i> dégressif sur 3 s	HAM-A Échelle d'auto-évaluation des symptômes	4 s	Sorties d'étude 19 % sous bromazépam, 13 % sous diazépam et 6 % sous placebo Effet anxiolytique significatif de bromazépam <i>versus</i> diazépam ( $p < 0,05$ )
Elie 1984 (121) TAG-DSM-III N 48	Alprazolam 2,0 mg/j/4 s N 24  <i>versus</i> diazépam 15,8 mg max/j/4 s N 24	HAM-A Impression clinique globale Échelle d'auto-évaluation des symptômes de Hopkins-35	4 s	Sorties d'étude 4 % Pas de différence significative de l'effet anxiolytique d'alprazolam et diazépam

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. S ou s : semaine.

**Il n'y a pas de différence de l'effet anxiolytique des benzodiazépines à ½ vie courte ou intermédiaire dans le TAG (grade A). À partir de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement par benzodiazépines, 50 à 70 % de répondeurs sont identifiés sur la réduction de 50 % au moins du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton.**

— *Comparaison de l'efficacité des benzodiazépines à un produit apparenté, le tétrabamate*

L'étude comparative du tétrabamate, dont l'indication habituelle est le sevrage alcoolique, et d'une benzodiazépine, le lorazépam, ne retrouve pas de différence significative de l'effet anxiolytique des 2 produits (114). Le sevrage du tétrabamate est mieux toléré que celui du lorazépam.

**Tableau 14.** Comparaison de l'efficacité d'une benzodiazépine à un produit apparenté, le tétrabamate (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes intervention	Critères de jugement	Suivi semaine	Résultats
Lôo 1991 (114) TAG-DSM-III-R sans DM sans abus d'alcool N 269 dont 91 sous placebo	Tétrabamate 900 mg/j/21 j puis ? dose/14 j N 92  <i>versus</i> lorazépam 4,5 mg/j/21 j puis ? dose/14 j N 86	HAM-A scores total, psychique Réponse si réduction du score total HAM-A 50 %	5 s	Sorties étude 13,8 % S 3 : 55,3 % de répondeurs au tétrabamate = 51,3 % sous lorazépam <i>versus</i> 32,9 % sous placebo (p = 0,008) S 5 après sevrage : sevrage mieux toléré sous tétrabamate <i>versus</i> lorazépam

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. S ou s : semaine.

**Le tétrabamate, dont l'indication autorisée est le sevrage alcoolique, aurait un effet anxiolytique comparable à celui du lorazépam avec une meilleure sécurité du sevrage (grade B).**

VII.1.2. Évaluation de la sécurité des benzodiazépines

— *Effets indésirables*

Dans les études rapportées ci-dessus, les effets indésirables significatifs des benzodiazépines *versus* placebo sont la fatigue, la sédation et la somnolence (p < 0,05). La somnolence est un effet précoce dont la fréquence diminue progressivement au cours du traitement (117, 118). Cet effet concerne 10 % des patients sous alprazolam LP (122), 50 % des patients sous bromazépam *versus* 28 % sous placebo (116).

**Les effets indésirables des benzodiazépines sont dominés par la somnolence en début de traitement (grade A). Ce risque peut être atténué par l'initiation du traitement à faible posologie (Vidal 2000).**

— *Sevrage des benzodiazépines*

L'arrêt brutal ou progressif des benzodiazépines expose au risque de rebond et/ou de sevrage qui peuvent être confondus.

Fréquence du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage à l'arrêt des benzodiazépines à ½ vie courte concerne près de la moitié des patients : 54 %, 48 %, 59 % et 40-54 % respectivement dans les études de Figueira (123), Klein (124) et Figueira (122).

Il est observé également à l'arrêt des benzodiazépines à ½ vie intermédiaire *versus* placebo ( $p < 0,05$ ) (113, 125).

Le syndrome de sevrage survient après arrêt brutal (126) ou progressif (114, 123, 124) des benzodiazépines à ½ vie courte.

Le sevrage progressif des benzodiazépines à ½ vie courte ou intermédiaire (127) est mieux toléré que le sevrage brutal, les critères de jugement étant le score de l'échelle d'impression clinique globale ( $p = 0,004$ ) et la fréquence des sorties d'étude pour événements indésirables (127).

La fréquence du syndrome de sevrage est supérieure après sevrage brutal *versus* sevrage progressif ( $p < 0,05$ ) (118).

Rebond de l'anxiété

Le rebond de l'anxiété suspecté cliniquement est confirmé par la réascension des scores de l'échelle d'anxiété d'Hamilton au niveau préthérapeutique.

Rickels (125) a noté que 50 % des patients ayant un TAG présentent un rebond de l'anxiété 6 semaines après l'arrêt du traitement par benzodiazépines et 25 % 1 semaine après l'arrêt.

Les signes de rebond après le sevrage brutal des benzodiazépines à ½ vie intermédiaire (113, 118) ou courte (118) sont significatifs ( $p < 0,05$ ) *versus* le placebo.

Le sevrage des benzodiazépines à ½ vie courte tend à produire plus de rebond de l'anxiété que celui des benzodiazépines à ½ vie intermédiaire sans que la différence soit significative (118). Ceci pourrait faire privilégier l'usage des benzodiazépines à ½ vie intermédiaire.

Signes de sevrage

Contrairement aux signes de rebond de l'anxiété, les signes de sevrage sont des signes nouveaux identifiés sur la liste des signes de sevrage des benzodiazépines.

Les signes de sevrage sont à type d'agressivité-irritabilité, syndrome pseudo-grippal, paresthésies-engourdissement, diarrhée-constipation, insomnie-cauchemars, agoraphobies-phobies, sensation ébrieuse, vertiges et troubles sensitifs (113, 118, 126). Ils peuvent être recherchés sur la *Withdrawal Symptom Checklist*.

Les traits de personnalité du type passivité-dépendance et à un moindre degré névrosisme et évitement peuvent être des prédicteurs de difficultés du sevrage des benzodiazépines (128).

**Le sevrage progressif des benzodiazépines réduit le risque de rebond de l'anxiété (grade B). Les benzodiazépines à ½ vie courte tendent à produire plus de rebond de l'anxiété à l'arrêt que les benzodiazépines à ½ vie intermédiaire, ce qui pourrait justifier la préférence de ces dernières.**

Essais de prévention du sevrage des benzodiazépines par différents produits *versus* placebo

Le valproate de sodium, l'imipramine, la buspirone, la carbamazépine, la dothiépine, l'alpidedem, l'hydroxyzine, l'ondansetron, la progestérone et le propranolol ont été testés dans la prévention du sevrage des benzodiazépines. La trazodone ne sera pas évoquée car elle a été retirée du marché français. Le phénobarbital est contre-indiqué.

Le valproate de sodium (129), la buspirone dans 1 étude (130) sur 3 (131,132) et la carbamazépine (133) ont eu un effet significatif *versus* le placebo sur le pourcentage de patients ayant réussi le sevrage 5 à 6 semaines après l'arrêt des benzodiazépines à ½ vie courte ( $p < 0,05$ ). Cet effet n'a pas été retrouvé à 12 semaines. Ces résultats obtenus dans de petits effectifs de patients doivent être confirmés dans des groupes plus importants.

L'étude de Rickels en 2000 qui a porté sur 107 patients ayant un TAG-DSM-III-R sous benzodiazépines depuis 8 ans en moyenne, avec un échec de 3 tentatives antérieures de sevrage, est en faveur d'un effet significatif d'imipramine (82,6 % de patients ayant réussi le sevrage 3 mois après l'arrêt) *versus* respectivement la buspirone (68 % de succès,  $p < 0,06$  *versus* placebo) et le placebo (37 % de succès,  $p < 0,01$  *versus* imipramine) avec un maintien du sevrage des benzodiazépines 12 mois après l'arrêt chez 80 % des patients ayant réussi à 3 mois (134).

**Le valproate de sodium et la carbamazépine seraient efficaces sur une courte durée (5 semaines) pour prévenir le syndrome de sevrage. Le niveau de preuve de cet effet est insuffisant car il ne repose que sur 1 étude et de petits effectifs. L'imipramine semble plus prometteuse car efficace sur une période plus longue.**

L'information du patient sur les avantages et risques du traitement par benzodiazépines est indispensable dès la primo-prescription (accord professionnel). Le patient doit comprendre l'intérêt de l'arrêt de ce traitement. Une prise en charge psychologique sous la forme d'un soutien (accord professionnel) ou sous une forme plus structurée, notamment cognitivo-comportementale, faciliterait le sevrage (grade B) (cf. section psychothérapies (135, 136)).

## VII.2. Buspirone

La buspirone est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5 HT 1 A.

### VII.2.1. Évaluation de l'efficacité de la buspirone *versus* placebo

Deux méta-analyses d'études contrôlées randomisées et une série d'études contrôlées randomisées de qualité variable sont présentées.

La méta-analyse de 8 études contrôlées randomisées de Gammons, en 1992 (137), a porté sur 520 patients ayant un TAG-DSM-III associé à des signes modérés de dépression chez 44 à 64 % d'entre eux (en fonction du critère de dépression).

L'effet anxiolytique de la buspirone sur les signes psychiques et somatiques du TAG et sur l'amélioration globale est significatif *versus* placebo après 4 semaines de traitement (score total HAM-A  $p \leq 0,001$ ; ICG  $p < 0,001$ ).

Cet effet est noté quelle que soit la sévérité des signes dépressifs. En fin d'étude, 61 à 63 % des patients non ou légèrement déprimés sont globalement améliorés (échelle d'amélioration clinique globale) sous buspirone *versus* 29 à 35 % sous placebo. Chez les patients modérément déprimés, 46 à 50 % sont améliorés sous buspirone *versus* 21 à 26 % sous placebo (tableau 15).

Feighner (138) dans sa méta-analyse de 6 études contrôlées randomisées concernant 427 patients ayant un TAG-DSM-III, dont la moitié symptomatique depuis plus de 6 mois, rapporte un effet anxiolytique significatif à la 4<sup>e</sup> semaine de la buspirone administrée à la dose de 10 à 60 mg/j pendant 4 semaines *versus* placebo. L'effet est jugé sur le score total ( $p = 0,001$ ), le score respectif du facteur psychique et somatique d'anxiété ( $p < 0,001$ ) et l'analyse de chacun des 14 items de l'échelle d'anxiété d'Hamilton. L'effet anxiolytique débute à la 1<sup>re</sup> semaine sur 3 signes psychiques et se complète progressivement jusqu'à la 4<sup>e</sup> semaine à l'ensemble des signes psychiques et somatiques (tableau 15).

**Tableau 15.** Buspirone *versus* placebo dans TAG avec dépression légère à modérée : 2 méta-analyses regroupant respectivement les données de 8 (137) et 6 études contrôlées randomisées (138).

Auteur, année, étude	Buspirone	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Gammans 1992 (137) TAG-DSM-III HAM-A/ HAM-D item humeur dépressive $\geq 2$ , HAM-D $\geq 18$ N 520	N 268  7 études : 10 mg/j au début à 60 mg/j/4 s  1 étude: 20 mg début à 30 mg/j/4 s	N 252	HAM-A Échelle d'impression clinique globale de sévérité HAM-D	4 s	Sorties d'étude non précisées À S 4 : réduction des signes psychiques et somatiques sous buspirone <i>versus</i> placebo ( $p < 0,005$ ) Dans le sous-groupe d'anxiodéprimés, anxiolyse sous buspirone <i>versus</i> placebo débute à S 1 ( $p < 0,05$ ) puis croît jusqu'à S 4
Feighner (138) TAG-DSM-III-de durée 6 mois chez 50 % des patients N 459	N 234  Dose progressive de 10-50 mg/j/4 s dans 5 études de 10-60 mg/j/4 s dans 1 étude	N 225	HAM-A Score total, analyse de chacun des 14 items, des facteurs psychique, somatique	4 s	Sorties d'étude : 6 % sous buspirone et 4 % sous placebo (dif ns) De S 1 à S 4 : efficacité significative et progressive de la buspirone sur tous les signes psychiques et somatiques S 4 : réduction des 3 scores HAM-A sous buspirone <i>versus</i> placebo ( $p = 0,0001$ )

HAM-A : échelle d'Hamilton-anxiété. HAM-D : échelle d'Hamilton-dépression. S ou s : semaine.

Les résultats de ces 2 méta-analyses diffèrent sensiblement de ceux des études représentées dans le tableau 16.

Dans les études, le taux élevé de sorties prématurées est noté. Contrairement aux données des 2 méta-analyses, l'effet de buspirone sur les signes somatiques d'anxiété est rarement observé alors que l'effet sur les signes psychiques est plus souvent rapporté.

L'effet de la buspirone devient significatif par rapport au placebo à partir de la 2<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,05$ ).

Dans l'étude de forte puissance de Davidson (139), il n'est pas retrouvé de différence significative entre buspirone et placebo sur les scores total et psychique de l'échelle d'anxiété d'Hamilton et l'échelle d'impression clinique globale de la 1<sup>re</sup> à la 8<sup>e</sup> semaine de traitement du TAG sans dépression majeure. De même, le taux de réponse, jugé sur la réduction du score total HAM-A de 50 % au moins par rapport au score préthérapeutique, n'est pas différent sous buspirone et sous placebo. L'échelle d'impression clinique globale permet de repérer une différence du taux de réponse seulement à la 6<sup>e</sup> (57 % de répondants sous buspirone *versus* 42 % sous placebo,  $p < 0,04$ ) et 8<sup>e</sup> semaine de traitement (55 % de répondants sous buspirone *versus* 39 % sous placebo,  $p < 0,03$ ).

**Tableau 16.** Buspirone *versus* placebo dans le TAG sans ou avec dépression légère à modérée (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Buspirone	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Davidson 1999 (139) TAG –DSM-IV sans DM N 365	Buspirone N 93 30 mg/j /8 s <i>versus</i> venlafaxine LP 75 mg/j /8 s N 87 ou 150 mg/j /8 s N 87	N 98	HAM-A score total, facteur psychique anxieuse, tension musculaire Échelle d'impression clinique globale de sévérité (ICG-S) HAD sous échelle d'amélioration anxiété	8 s	Sorties d'étude 10 % sous placebo, 15 % sous buspirone  S 1 à S 8 : pas de différence significative entre les groupes buspirone et placebo sur les scores total et psychique HAM-A et l'échelle d'impression globale  S 8 : pas de différence significative du % de répondeurs mesuré sur le score HAM-A sous buspirone (45 %) et placebo (36 %)  À S 6 sur ICG-S : 57 % de répondeurs sous buspirone <i>versus</i> 42 % sous placebo (p < 0,04) et à S 8 55 % de répondeurs sous buspirone <i>versus</i> 39 % sous placebo (p < 0,03)
Sramek 1996 (140) TAG-DSM-III-R-durée 1 mois, Score HAM-D 12 à 17 N 222	Buspirone N 80 En moyenne 29,5 mg /j/6 s	N 82	HAM-A, HAM-D, Échelle d'impression clinique globale de sévérité (ICG-S)	6 s	Sorties d'étude 27% à l'issue du <i>wash out</i> et 8% pendant le traitement S 6: anxyolyse mesurée sur le score total HAM-A significative sous buspirone <i>versus</i> placebo (p < 0,03) S 6 : anxyolyse psychique significative sous buspirone <i>versus</i> placebo (p < 0,002) ICG-S et HAM-D : efficacité de la buspirone <i>versus</i> placebo (p < 0,05)
Enkelmann 1991 (141) TAG-DSM-III ± dépression	Buspirone N 31 moyenne de 18,7 mg/j /6 s puis ? doses <i>versus</i> alprazolam N 32 moy 1,9 mg/j puis ? doses	N 31	HAM-A HAM-D Échelle d'amélioration globale du médecin Liste des symptômes -90	7 s	Sorties étude 38 % À partir de S 2, anxyolyse mesurée sur HAM-A significative sous buspirone <i>versus</i> placebo (p < 0,05) À S 2 et S6 : effet significatif de buspirone <i>versus</i> placebo mesuré sur HAM-D (p < 0,05)

**Tableau 16 (suite).** Buspirone *versus* placebo dans le TAG sans ou avec dépression légère à modérée (études contrôlées randomisées).

Auteur, étude, année	Buspirone	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaine	Résultats
Pecknold 1989 (142) TAG-DSM-III-6 mois N 125	Buspirone N 42 26 mg en moy/j/4 s <i>versus</i> diazépam n 43 21 mg en moy/j/4 s	N 40	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Liste des symptômes de Hopkins -56	4 s	Sorties d'étude 7 % sous buspirone, 19 % sous diazépam et 23 % sous placebo (dif ns) S 2: efficacité significative de buspirone <i>versus</i> placebo sur score total HAM-A S 4: efficacité significative de buspirone <i>versus</i> placebo sur score psychique et somatique HAM-A (p < 0,01)
Ross 1987 (143) TAG-DSM-III N 37	Buspirone N 10 40 mg/j/4 s <i>versus</i> diazépam 40 mg/j/4 s N 9	N 11	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Liste des symptômes de Hopkins -56	4 s	Sorties d'étude 19 % Pas de différence significative de l'efficacité de buspirone et placebo sur tous les critères
Pecknold 1985 (144) TAG-DSM-III N 64	Buspirone N 21 40 mg max/j/4 s <i>versus</i> diazépam 40 mg max/j/4 s N 21	N 18	HAM-A	6 s dont S 5 et 6 après sevrage brutal	Sorties d'étude 14 % Scores total et psychique HAM-A : Efficacité buspirone <i>versus</i> placebo à S 3 et S4 (p < 0,05) Score somatique HAM-A : Pas de dif significative sous buspirone et placebo à tous les temps

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. S ou s : semaine.

**La buspirone administrée pendant 4 à 8 semaines produit dans le TAG, associé ou non à des signes dépressifs, un effet anxiolytique variable en fonction du critère de jugement. Cet effet débute à la 2<sup>e</sup> semaine. Il porte surtout sur les signes psychiques d'anxiété (grade A).**

#### VII.2.2. Comparaison de l'efficacité de la buspirone *versus* benzodiazépines

Dix-huit études comparant l'efficacité et la sécurité de la buspirone et des benzodiazépines administrées pendant 3 semaines à 6 mois ont été identifiées. Toutes n'étaient pas contrôlées par un placebo. Dans 16 d'entre elles, la durée du traitement a été de 4 à 8 semaines. Une étude a porté sur 6 mois de traitement (145). Ces études sont caractérisées par un taux élevé de sorties prématurées.

Il ressort que la buspirone débutée à faible posologie répartie en 3 prises quotidiennes puis administrée à la dose moyenne de 20 mg/j dans les études récentes, améliore l'état global et l'anxiété sans différence significative *versus* les benzodiazépines, à partir de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement du TAG DSM-III.

Les benzodiazépines induisent une anxiolyse significative dès la 1<sup>re</sup> semaine de traitement (NP1). La buspirone agit surtout sur les signes psychiques d'anxiété alors que les benzodiazépines sont plus actives sur les signes somatiques.

Après 4 semaines de traitement, selon le médecin, 67 % des patients sont améliorés sous buspirone *versus* 70 % sous alprazolam. Selon les patients, 60 % sont améliorés sous buspirone *versus* 63 % sous alprazolam (146).

Dans la seule étude à long terme, non contrôlée par placebo, l'effet anxiolytique de la buspirone est comparable à celui de clorazépate à partir du 1<sup>er</sup> jusqu'au 6<sup>e</sup> mois de traitement (145).

**Tableau 17.** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Laakmann 1998 (147) TAG-DSM-III sans DM N 125	Buspirone 15 mg/j/4s puis ? de la dose sur 2 s puis placebo de S 7 à S 10 N 58  <i>versus</i> lorazépam 3 mg/j/4s puis ? de la dose sur 2 s puis placebo de S7 à S 10 N 57  <i>versus</i> placebo sur 4 s N 10	HAM-A Impression clinique globale ICG-GI- Inventaire d'anxiété état- Spielberger	10 s dont 2 à dose dégressive et 2 de sevrage	Sorties d'étude 20 %  Anxiolyse somatique et surtout psychique de S 0 à S 6 sous buspirone  Pas de différence significative entre l'efficacité de lorazépam et buspirone  De S 7 à S 10 après sevrage : stabilisation sous buspirone, aggravation sous lorazépam et amélioration sous placebo  Pas de différence de la fréquence des EI sous buspirone et placebo EI sous buspirone : vertiges, céphalées, signes gastro-intestinaux EI sous lorazépam : sédation, somnolence.

**Tableau 17 (suite).** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Lemoine (148) TAG-DSM-III-R N 128	Buspirone 30 mg/j/3 s N 34 sevrage brutal <i>versus</i> clobazam 30 mg/j/3 s N 32 sevrage brutal <i>versus</i> N 29 sevrage dégressif sur 3s  Lorazépam 3 mg/j/3 s N 33 sevrage dégressif sur 3s	HAM-A Échelle de Tyrer/sevrage,	Sevrage de brutal <i>versus</i> dégressif	S 1: clobazam et lorazépam seuls efficaces <i>versus</i> buspirone  Après S 3 : pas de différence significative entre buspirone, clobazam et lorazépam  Efficacité persistante à l'arrêt dans les 4 groupes, pas de rebond ni signes sevrage EI sous clobazam et lorazépam : somnolence EI sous buspirone : nausées, céphalées
Bourin (149) TAG-DSM-III-R sans DM N 43	Buspirone N 23 15 à 20 mg/j/8s <i>versus</i> lorazépam N 20 3 à 4 mg/j/8 s	HAM-A EVA Échelle Chess-84 (signes somatiques) Échelle de Lader d'arrêt des tranquillisants	10 s dont 2 après arrêt brutal traitement	Efficacité de buspirone et lorazépam de S 1 à S 8 : différence non significative sur HAM-A et EVA Effet de buspirone significatif <i>versus</i> lorazépamsur Chess Rebond après 2 semaines de sevrage (N 39) : absent sur HAM-A pour buspirone et lorazépam, présent pour buspirone et lorazépam sur Lader (p < 0,05), présent pour lorazépam seul sur Chess (p < 0,05)
Sachetti (150) TAG-DSM-III sans DM N 335	Buspirone N 58, 15 mg/j/4 s et N 113 <i>versus</i> lorazépam N 55 3 mg/j/4 s <i>versus</i> diazépam N 56 15 mg/j/4 s <i>versus</i> bromazépam N 53, 9 mg/j/4 s	HAM-A EVA100 mm Impression clinique globale (ICG) CGRS	4 s	Sorties étude 22 % sous lorazépam, 14 % sous diazépam, 17 % sous bromazépam et 23 % sous buspirone (dif ns) Pas de différence d'efficacité de buspirone, lorazépam, diazépam et bromazépam J 7 sur ICGS et HAM-A : efficacité de lorazépam <i>versus</i> buspirone (p = 0,002) J 28 : efficacité de diazépam <i>versus</i> buspirone (p = 0,014) EI sous buspirone dont la fréquence est > 5 % : céphalées (survenue < 4 jours), vertiges, malaise-fatigue, somnolence, troubles gastriques, nausées-vomissements (tous < 7 j) nausées (plus étalées dans le temps)

**Tableau 17 (suite).** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude, niveau de preuve	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Dimitriou (146) TAG critères non précisés N 60	Buspirone N 30 15 à 25 mg/j/4 s <i>versus</i> alprazolam N 30 1,5 à 2,5 mg/j/4 s	HAM-A Questionnaire du médecin Échelle d'anxiété de Zung	7 s dont S 6 et 7 après sevrage	Sorties étude : 2 % sous buspirone et alprazolam Pas de différence de l'efficacité de buspirone et alprazolam à J 7 et S 6 Après 2 s de sevrage : amélioration sous buspirone <i>versus</i> aggravation sous alprazolam EI plus fréquents sous alprazolam <i>versus</i> buspirone : troubles de la concentration et tremblement (p < 0,05 et p < 0,01) Nausées plus fréquentes sous buspirone <i>versus</i> alprazolam (p < 0,01) EI au sevrage : plus fréquents sous alprazolam <i>versus</i> buspirone (p < 0,01) : nervosité, insomnie, douleurs régressifs en 8 j
Enkelmann (141) TAG-DSM-III anxiodépression N 94	Buspirone N 31 en moy 18,7 mg/j/6 s puis doses dégressives <i>versus</i> alprazolam N 32 en moy 1,9 mg/j/6 s puis doses dégressives <i>versus</i> placebo N 31	HAM-A HAM-D PGIS Liste de symptômes-90	7 s	Sorties étude 38 % Efficacité d'alprazolam et buspirone <i>versus</i> placebo (p < 0,05) sur HAM-A total, psychique, somatique Début d'effet alprazolam < 7 j <i>versus</i> début d'effet de buspirone à S 2 S 6 : pas de différence de l'efficacité d'alprazolam et buspirone  Sur HAM-D à S 2 et S 6 : pas de différence entre buspirone et alprazolam Sur la liste de symptômes : effet rapide d'alprazolam alors que celui de buspirone est progressif
Shah 1991 (151) TAG-DSM-III N 80	Buspirone N 40 15 mg/j/4 s <i>versus</i> diazépam N 40 15 mg/j/4 s	HAM-A HAM-D Liste de symptômes-56 Échelle de dépression de Raskin	4 s	Sorties étude 20 % Pas de différence significative du taux de sorties d'étude, de l'efficacité à S 4 et de la fréquence des EI sous buspirone et diazépam
Anseau 1990 (152) TAG-DSM-III N 26	Buspirone N 14 22,2 mg/j/6 s <i>versus</i> oxazépam N 12 55,8 mg/j/6 s	HAM-A et Sous-échelle d'anxiété de HAM-D	10 s dont S 9 et 10 après sevrage brutal	Sorties d'étude 42 % : pas de différence entre les 2 groupes Efficacité plus lente de buspirone <i>versus</i> oxazépam S 1 et S 2 : efficacité d'oxazépam <i>versus</i> buspirone sur facteur psychique (p = 0,04) et somatique (p = 0,02) S 6 : pas de différence significative de l'efficacité d'oxazépam et buspirone Après sevrage brutal, pas de différence significative du rebond de l'anxiété et des signes de sevrage entre les 2 groupes

**Tableau 17 (suite).** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Petracca (153) TAG-DSM-III-SCID N 40	Buspirone N 20 posologie flexible pendant 8 s et arrêt brutal  <i>versus</i> lorazépam N 20 posologie flexible pendant 8 s et arrêt brutal	HAM-A HAM-D Impression clinique globale	10 s dont 9 et S 10 après sevrage total	Sorties d'étude 25 % sous buspirone, 10 % sous lorazépam (dif ns) Avant traitement, le score total HAM-A dans le groupe buspirone > lorazépam ( $p < 0,05$ ) S 1 : efficacité significative de lorazépam <i>versus</i> buspirone sur score total HAM-A Troubles du sommeil mieux contrôlés dès S 1 par lorazépam <i>versus</i> buspirone Après S 4 pas de différence de l'efficacité de buspirone et lorazépam sur les 3 critères Pas de syndrome de sevrage ni rebond à l'arrêt brutal de buspirone contrairement à lorazépam
Strand (154) TAG-DSM-III N 230	Buspirone N 113 15 à 30 mg/j/6 s  <i>versus</i> oxazépam N 117 30 à 60 mg/j/6 s	HAM-A HAM-D Impression clinique globale (ICG)	6 s	Sorties d'étude 17 % : différence non significative entre les 2 groupes S 6 : pas de différence de l'efficacité de buspirone et oxazépam sur HAM-A et HAM-D Efficacité significative de buspirone <i>versus</i> oxazépam sur ICG EI chez 57 % des patients sous buspirone et 54 % des patients sous oxazépam EI : fréquence de la sédation, somnolence et vertiges sous oxazépam <i>versus</i> buspirone Fréquence des vertiges, nausées, insomnie et céphalées sous buspirone <i>versus</i> oxazépam
Pecknold (142) TAG-DSM-III-6 mois N 125	Buspirone N 42 26 mg en moy /j/4 s  <i>versus</i> diazépam N 43 21 mg en moy/j/4 s  <i>versus</i> placebo N 40	HAM-A Impression clinique globale de symptômes de Hopkins-56	4 s	Sorties d'étude 7 % sous buspirone, 19 % sous diazépam et 23 % sous placebo (dif ns) Pas de différence significative de l'efficacité de buspirone et diazépam sur les scores total, psychique et somatique HAM-A EI sous diazépam : somnolence EI sous buspirone : vertiges
Murphy (155) TAG-DSM-III N 51	Buspirone N 26 7,5 à 11,5 mg/j/6 ou 12 s et arrêt brutal  <i>versus</i> diazépam N 25 7,5 à 11,5 mg/j/6 ou 12 s et arrêt brutal	Échelle de psychopathologie d'Asberg Échelle brève d'anxiété	14 s dont S 13 et 14 après sevrage brutal	Sorties d'étude 22 % Analyse des cas dont l'étude est complète Résultats regroupés à t s pour buspirone et diazépam S 2 : efficacité significative de diazépam <i>versus</i> buspirone ( $p < 0,025$ ) sur échelle d'anxiété À partir de S 6 : pas de différence de l'efficacité de buspirone et diazépam  Après traitement de 6 s, signes de sevrage du diazépam plus fréquents et plus sévères <i>versus</i> buspirone ( $p < 0,005$ ) Pas de différence après traitement de 12 s

**Tableau 17 (suite).** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaines	Résultats
Rickels 1988 (145) N 150 dont 134 TAG-DSM-III-3 mois et 16 trouble panique	Buspirone 26,5 ± 1 mg en moy/j/6 mois N 21  <i>versus</i> clorazépatate 30,7 ± 1,5 mg en moy/j/ 6 mois N 40	Liste des symptômes de Hopkins Profil des échelles de l'humeur HAM-A	6 mois et 4 s après sevrage brutal	Sorties d'étude en début d'étude : 45 % sous buspirone <i>versus</i> 26 % sous clorazépatate (p < 0,01) Analyse des cas traités S 1 et S 2 : clorazépatate significativement efficace <i>versus</i> buspirone Après 1 et 6 mois de traitement, pas de différence de l'efficacité de buspirone et clorazépatate Syndrome de sevrage et rebond de l'anxiété significatifs dans le groupe clorazépatate <i>versus</i> buspirone
Ross 1987 (143) TAG-DSM-III N 37	Buspirone 40 mg/j/4 s N 10  <i>versus</i> diazépam 40 mg/j/ 4 s N 9  <i>versus</i> placebo N 11	HAM-A Impression clinique globale	4 s	Sorties d'étude 19 % Pas de différence significative de l'efficacité de buspirone, diazépam et placebo
Fontaine 1987 (156) TAG-DSM-III N 48	Buspirone 10 à 40 mg/j/4 s puis sevrage brutal  <i>versus</i> diazépam 10 à 40 mg/j/4s puis sevrage brutal	HAM-A Impression clinique globale – sévérité	6 s dont S 5 et S 6 après sevrage brutal	Sorties d'étude 12 % Efficacité de diazépam significative <i>versus</i> buspirone et placebo Durant les 2 s après sevrage brutal, rebond de l'anxiété et EI plus fréquents sous diazépam <i>versus</i> buspirone et placebo
Cohn 1986 (157) TAG-DSM-III N 60	Buspirone max 50 mg/j/4 s N 20  <i>versus</i> alprazolam max 5 mg/j/ 4 s N 20  <i>versus</i> lorazépam max 10 mg/j/ 4 s N 20	HAM-A Impression clinique globale- sévérité	4 s	Sorties d'étude non précisées Pas de différence d'efficacité de buspirone, alprazolam et lorazépam Buspirone mieux tolérée <i>versus</i> alprazolam et lorazépam Somnolence, léthargie et fatigue : 16 % sous buspirone <i>versus</i> 60 % sous alprazolam (p < 0,01) et 65% sous lorazépam (p < 0,003)

**Tableau 17 (suite).** Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la buspirone *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Pecknold 1985 (144) TAG-DSM-III N 64	Buspirone N 21 40 mg max/j/4 s  <i>versus</i> diazépam N 21 40 mg max/j/4 s  <i>versus</i> placebo N 18	HAM-A Liste des signes de sevrage des benzodiazépines	6 S dont S 5 et 6 après sevrage brutal	Sorties d'étude 14 % Scores total et psychique HAM-A : efficacité de diazépam <i>versus</i> placebo à S 2 (p < 0,02) Efficacité de buspirone et diazépam <i>versus</i> placebo à S 3 et S 4 (p < 0,05)  Score somatique HAM-A : S 2 : efficacité de diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,04) et pas de différence significative entre buspirone et placebo à tous les temps  EI sous buspirone : vertiges EI sous diazépam : sédation, fatigue, vertiges Signes de sevrage sous diazépam > buspirone
Jacobson 1985 (158) TAG-DSM-III N 66	Buspirone 25,5 mg/j/4s  <i>versus</i> diazépam 15 mg/j/ 4 s	HAM-A HAM-D Échelle de dépression de Raskin Échelle d'anxiété de Covi	6 s dont S 5 et S 6 après sevrage brutal	15 % de sorties d'étude S 2 : diazépam efficace <i>versus</i> buspirone (p < 0,03) À S 4 : pas de différence significative de l'efficacité de buspirone et diazépam Pas de différence significative du pourcentage de patients ayant des EI sous diazépam ou buspirone

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. EVA : échelle visuelle analogique. CGRS : *Clinical Global Self Rating Scale*. EI : événements indésirables. S ou s : semaine.

**À partir de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement, il n'y aurait pas de différence entre l'effet anxiolytique de la buspirone et des benzodiazépines ( grade B). La buspirone est plus active sur les signes psychiques d'anxiété alors que les benzodiazépines sont plus actives sur les signes somatiques. Dans une étude évaluant la buspirone *versus* benzodiazépines (145), le taux élevé d'abandon de la buspirone en début de traitement pourrait suggérer l'insatisfaction des patients.**

### VII.2.3. Évaluation de l'efficacité de la buspirone après un traitement par benzodiazépines *versus* placebo

La compilation des données de 8 études randomisées contrôlées relatives aux effets de la buspirone *versus* diazépam et *versus* placebo administrés pendant 4 semaines chez 735 patients ayant un TAG-DSM-III, antérieurement traités par benzodiazépines (diazépam dans 7 études et clobazam dans 1 étude), suggèrent une moindre réponse à la buspirone après arrêt récent d'un traitement par benzodiazépines *versus* les groupes après arrêt supérieur à 1 mois ou l'absence de traitement antérieur (159). Contrairement aux groupes traités par benzodiazépines ou placebo, le groupe traité par buspirone est caractérisé par un taux de sorties d'études et une fréquence d'événements indésirables significatifs par rapport aux groupes buspirone ayant arrêté les benzodiazépines pendant plus d'1 mois (p < 0,03) ou sans traitement antérieur par benzodiazépines (p < 0,04). Après 4 semaines de traitement, l'effet de la buspirone dans le groupe ayant récemment arrêté les benzodiazépines ne diffère pas de celui du placebo.

**Tableau 18.** Buspirone après un traitement antérieur par benzodiazépines *versus* placebo.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaine	Résultats
DeMartinis 2000 (159) Pool de 8 études controlées randomisées TAG-DSM-III-SCI N 735 3 groupes : -sans bromazépam préalable -après arrêt du bromazépam < 1 mois par rapport au début de l'étude -après arrêt du bromazépam ≥ 1 mois par rapport au début de l'étude	Buspirone Moy 20 mg/j en 3 prises/4 s N 252  <i>versus</i> diazépam en 3 prises/4 s N 248	N 235	HAM-A Impression clinique globale- amélioration	4 s	Sorties d'étude : 42 % sous buspirone/bromazépam < 1 mois <i>versus</i> 27 % sous buspirone/0 bromazépam (p < 0,04) <i>versus</i> 21 % sous buspirone/bromazépam ≥ 1 mois (p < 0,03) Analyse des cas traités : mauvaise tolérance sous buspirone / bromazépam < 1 mois Anxiolyse et amélioration globale significatives sous buspirone et diazépam <i>versus</i> placebo mais pas de différence entre buspirone/ bromazépam < 1 mois et placebo p < 0,10

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : événement indésirable. s : semaine

**La réponse à la buspirone serait diminuée et la fréquence d'événements indésirables serait élevée chez les patients ayant arrêté un traitement par benzodiazépines moins d'1 mois avant le début du traitement par buspirone (grade C).**

#### VII.2.4. Évaluation de la sécurité de la buspirone

La sécurité de la buspirone est acceptable. Les effets indésirables observés dans les études représentées dans le *tableau 17* sont les troubles gastriques, les sensations vertigineuses, la somnolence, la fatigue, les céphalées, la sensation de tête vide, les troubles abdominaux, la diarrhée, l'ataxie, la baisse de la concentration, la dépression, la bouche sèche et la sensation d'engourdissement.

Ces effets sont précoces pour la majorité d'entre eux (dans les 4 à 7 premiers jours de traitement). La survenue des nausées est plus étalée dans le temps. Le fractionnement de la posologie quotidienne de la buspirone en 3 prises est conseillé car à efficacité égale, il exposerait à un risque inférieur d'amblyopie comparé à la prise biquotidienne (160).

Comparaison de la sécurité et du sevrage de la buspirone et des benzodiazépines

Dans les études représentées dans le *tableau 17*, la fréquence des événements indésirables n'est pas différente sous buspirone et benzodiazépines.

#### VII.2.5. Sevrage de la buspirone *versus* benzodiazépines

L'étude comparative du sevrage brutal de la buspirone et des benzodiazépines à ½ vie courte (146, 153), intermédiaire (144) ou longue (145) favorise nettement la buspirone en terme :

- de moindre fréquence et sévérité du syndrome de sevrage défini comme rebond de l'anxiété sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton (25 % des patients du groupe clorazépate *versus* 0 % du groupe buspirone dans l'étude de Rickels, p < 0,05) ;
- de moindre émergence de nouveaux symptômes de la liste des symptômes de sevrage du médecin (72 % des patients du groupe clorazépate *versus* 9 % du groupe buspirone dans l'étude de Rickels, p < 0,001).

**La buspirone n'altère pas la cognition et ne produit pas de syndrome de sevrage ou rebond de l'anxiété à l'arrêt du traitement contrairement aux benzodiazépines (grade A). La liste exhaustive des événements indésirables, contre-indications et interactions de la buspirone est donnée dans le Vidal 2000.**

### VII.3. Venlafaxine LP

La venlafaxine LP est une forme à libération prolongée d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

#### VII.3.1. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP *versus* placebo

L'effet anxiolytique de la venlafaxine LP (75, 150 ou 225 mg/j) mesuré sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton, l'échelle d'impression clinique globale et l'échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital est significatif *versus* le placebo, en particulier sur les signes psychiques, à court (8 semaines) et long terme (28 semaines) dans le TAG-DSM-IV sans dépression majeure (139, 161, 162). Le taux élevé de sorties prématurées d'étude est remarqué.

La posologie de 225 mg/jour semble plus efficace (163). Dans les 3 études, l'effet anxiolytique de venlafaxine LP *versus* placebo débute entre la 1<sup>re</sup> et la 3<sup>e</sup> semaine de traitement en fonction de la posologie et du critère de jugement.

Dans l'étude de Gelenberg (162), les répondeurs sont définis par la réduction du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton de 40 % au moins. Selon ce critère, à la 2<sup>e</sup> semaine de traitement, 42 % des patients sont répondeurs à venlafaxine LP *versus* 21 % sous placebo. De la 6<sup>e</sup> à la 28<sup>e</sup> de traitement, 69 % des patients sont répondeurs à la venlafaxine LP *versus* 42-46 % sous placebo ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude de Davidson (139), pour un critère plus strict de réponse définie par la réduction du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton de 50 % au moins, le taux de répondeurs à venlafaxine LP n'est pas significativement différent de celui du placebo.

**Tableau 19.** Venlafaxine LP pendant 8 ou 28 semaines *versus* placebo dans le TAG sans dépression majeure (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Résultats
Gelenberg 2000 (162) TAG –DSM-IV sans DM N 251	Venlafaxine LP N 124 75 à 225 mg/j/28s	N 127	HAM-A/ scores total psychique Impression clinique globale	Sorties d'étude 65 % sous placebo et 50 % sous venlafaxine LP  De S 1 ou S 2 à S 28 : anxiolyse sur les 3 critères sous venlafaxine LP <i>versus</i> placebo (p < 0,001)
Rickels 2000 (163) TAG –DSM-IV sans DM dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude N 377	Venlafaxine LP 75 mg/j/7j puis à J 8 rando 75, 150 ou 225 mg/j 75 mg/j/8s N 86  <i>versus</i> 150 mg/j /8s N 81  <i>versus</i> 225 mg/j/8 s N 86 S 8 : posologie dégressive avant l'arrêt	N 96	HAM-A Impression clinique globale (ICG) HAD/sous- échelle d'anxiété	Sorties d'étude 33 % sous venlafaxine LP et 20 % sous placebo Efficacité évaluée chez 370 patients  De S1 à S 8, HAM-A score total et psychique : pas de différence significative de l'efficacité de venlafaxine LP 75 ou 150 mg/j <i>versus</i> placebo  Efficacité significative de venlafaxine LP 225 mg/j <i>versus</i> placebo sur HAM-A scores total et psychique et ICG  HAM-A score somatique à S 8 : pas de différence significative entre venlafaxine LP et placebo  HAD à S 8 : effet de venlafaxine LP significatif <i>versus</i> placebo
Davidson 1999 (139) TAG –DSM-IV sans DM N 365	Venlafaxine LP 75 mg/j /8s N 87  <i>versus</i> 150 mg/j /8S N 87  <i>versus</i> buspirone N 93 30 mg/j/8 s	N 98	HAM-A Impression clinique globale (ICG) HAD sous- échelle d'anxiété	Sorties d'étude 10 % sous placebo, 15 % sous buspirone, 22 % sous venlafaxine LP 75 et 28 % sous venlafaxine LP 150  Score total HAM-A : pas de différence significative entre les groupes venlafaxine LP 75 ou 150 et le placebo de S1 à S 8  Facteur psychique d'anxiété, humeur anxieuse et tension musculaire mesurés sur HAM-A, ICG et HAD : efficacité significative de venlafaxine LP 75 et 150 mg/j <i>versus</i> placebo de S 2 ou S 3 à S 8

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAD : échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital. S ou s : semaine. J : jour.

**La venlafaxine LP à la posologie de 75 à 225 mg/j pendant 28 semaines montre *versus* le placebo un effet anxiolytique significatif en particulier sur les signes psychiques et l'amélioration globale des patients dans le TAG sans dépression majeure (grade A). L'effet anxiolytique est moins net dans les traitements de 8 semaines où la posologie de 225 mg/j semble plus efficace. La venlafaxine LP n'a pas d'effet significatif sur les signes somatiques d'anxiété (grade A). Le délai d'action de la venlafaxine LP est de 1 à 3 semaines.**

VII.3.2. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP *versus* benzodiazépines

Aucune étude comparant l'efficacité de la venlafaxine LP à celle des benzodiazépines n'a été identifiée.

VII.3.3. Évaluation de l'efficacité de la venlafaxine LP *versus* buspirone

Une seule étude de 8 semaines comparant venlafaxine LP et buspirone a été identifiée (139). Elle porte sur 365 patients ayant un TAG-DSM-IV.

La venlafaxine LP à la dose de 75 ou 150 mg/jour a un effet anxiolytique qui ne diffère pas significativement ou est légèrement supérieur à celui de buspirone en fonction du critère de jugement (139). La réponse sur l'humeur anxieuse et le score de tension de l'échelle d'anxiété d'Hamilton est meilleure sous venlafaxine LP 75 ou 150 *versus* buspirone à certains temps.

**Tableau 20.** Venlafaxine LP *versus* buspirone (étude contrôlée randomisée).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Résultats
Davidson 1999 (139) TAG –DSM-IV sans DM N 365	Venlafaxine LP 75mg/j /8s <i>versus</i> 150 mg/j /8s N 87 par groupe <i>versus</i> buspirone N 93 30 mg/j /8 s	N 98	HAM-A Impression clinique globale (ICG) HAD : sous-échelle d'anxiété	Sorties d'étude 10 % sous placebo, 15 % sous buspirone, 22 % sous venlafaxine LP Score total HAM-A de S 1 à S 8 : Pas de différence entre venlafaxine LP 75 ou 150 mg/j et buspirone ICG : effet significatif de venlafaxine LP75 <i>versus</i> buspirone à S 3, S 4, S 8 HAD : de S 2 à S 8, effet significatif de venlafaxine LP 75 et 150 mg/j <i>versus</i> buspirone (p < 0,05 à 0,1)

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAD : échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital.

S ou s : semaine.

**L'effet anxiolytique de la venlafaxine LP n'est pas différent ou est légèrement supérieur à celui de la buspirone selon le critère de jugement (grade B).**

## VII.3.4. Évaluation de la sécurité de la venlafaxine

La toxicité de la venlafaxine LP, évaluée chez 349 patients de l'étude de Rickels, est acceptable. Les effets indésirables de la venlafaxine LP sont précoces et peuvent entraîner l'arrêt du traitement dans 25 % des cas *versus* 10 % sous placebo (161).

**Tableau 21.** Sécurité de la venlafaxine LP (étude contrôlée randomisée).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Groupe contrôle	Effets indésirables
Rickels 2000 (161) TAG–DSM-IV dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude N 377	Venlafaxine LP 75 mg/j/8s N 86 <i>versus</i> 150 mg/j de S 2 à S 8 N 81 <i>versus</i> 225 mg/j de S 2 à S 8 N 86	N 96	Sécurité évaluée chez 349 patients EI sous venlafaxine LP dont la fréquence est de 10 % supérieure ou 2 fois celle du placebo : nausées, insomnie, sécheresse de la bouche, somnolence, vertiges et asthénie 29 % de sorties d'étude dont 65 % pour EI, en majorité pendant 1 <sup>re</sup> semaine de traitement % EI sous placebo < % EI sous venlafaxine LP (p < 0,05)

DM : dépression majeure. EI : événement indésirable.

Les effets indésirables les plus fréquents de la venlafaxine LP sont les nausées, insomnie, sécheresse de la bouche, somnolence, vertiges et asthénie.

Leur survenue le plus souvent précoce peut être réduite par l'initiation du traitement à faible posologie (75 mg/j) puis augmentation de 75 mg par palier de 1 semaine (grade A).

Il est également recommandé d'arrêter progressivement la venlafaxine LP pour les doses supérieures à 75 mg/j (diminution d'1 cp à 75 mg par semaine) afin de réduire le risque d'événements indésirables : effet rapporté au cours du traitement de la dépression (164), non évalué dans le TAG.

La liste exhaustive des événements indésirables, contre-indications et interactions de la venlafaxine LP est donnée dans le Vidal 2000.

## VII.4. Médicaments n'ayant pas l'AMM dans le TAG

### VII.4.1. Hydroxyzine

L'hydroxyzine est un antagoniste des récepteurs histaminiques H1.

#### — Évaluation de l'efficacité de l'hydroxyzine

##### Évaluation de l'efficacité de l'hydroxyzine versus placebo

L'hydroxyzine à la dose de 50 mg/j pendant 4 (165-167) ou 12 semaines (168) s'est avérée avoir un effet anxiolytique significatif par rapport au placebo, sur de nombreux critères de jugement, dans des groupes respectifs de 164, 110, 124 et 218 patients souffrant de TAG-DSM-IV (tableau 22).

Dans l'étude de Ferreri, pour un critère de réponse correspondant à une réduction de 50 % au moins du score de l'échelle d'anxiété d'Hamilton, après 4 semaines de traitement, 40,7 % des patients du groupe hydroxyzine sont jugés répondeurs versus 16 % du groupe placebo ( $p = 0,001$ ) (167).

**Tableau 22.** Hydroxyzine versus placebo (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi Semaine	Résultats
Spadone 2000 (168) TAG-DSM-IV N 369 (abstract)	Hydroxyzine N 105 50 mg/j/12 s versus bromazépam N 116 6 mg/j/12 s	N 113	HAM-A, échelle d'impression clinique globale Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital Échelle de Lader et Tyrer pendant <i>run out</i>	16 s dont S 13 à S 16 après sevrage	Sorties étude 4 % Effet anxiolytique d'hydroxyzine versus placebo de S 3 à S 12 ( $p < 0,03$ ) Réduction du score total HAM-A de $12,2 \pm 7,7$ sous hydroxyzine versus $9,6 \pm 7,7$ sous placebo

**Tableau 22 (suite).** Hydroxyzine *versus* placebo (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Darcis 1995 (166) TAG-DSM-III-R sans DM N 110	Hydroxyzine N 54 50 mg/j/4 s	N 56	HAM-A HAM-D Échelle brève d'anxiété FARD Échelle d'impression clinique globale	5 s	Efficacité significative d'hydroxyzine <i>versus</i> placebo dès S 1
Ferreri 1994 (167) TAG-DSM-III-R N 124	Hydroxyzine N 60 50 mg/j/4 s arrêt brutal	N 64	HAM-A Échelle d'impression clinique globale (ICG)	5 s	Sorties d'étude 22,6 % (dif ns entre les 2 groupes) Efficacité d'hydroxyzine <i>versus</i> placebo de fin S 1 à S 5 sur HAM-A (p = 0,002) À S 4 et S 5, efficacité significative d'hydroxyzine <i>versus</i> placebo sur ICG

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. FARD : *Ferreri Anxiety Rating Diagram*. S ou s : semaine.

### Efficacité de l'hydroxyzine *versus* benzodiazépines

Deux études comparant l'efficacité de l'hydroxyzine et des benzodiazépines ont été identifiées (168, 169). L'étude de Samuelian ne porte que sur 30 patients. L'effet anxiolytique des 2 produits ne serait pas différent. Ce résultat devrait être validé par d'autres études.

**Tableau 23.** Efficacité de l'hydroxyzine *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, Étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Spadone 2000 (168) TAG-DSM-IV N 369	Hydroxyzine N 105, 50 mg/j/12 s <i>versus</i> bromazépam N 116, 6 mg/j/12 s <i>versus</i> placebo N 113	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Échelle d'anxiété- dépression utilisée à l'hôpital Échelle de Lader et Tyler pendant <i>run out</i>	16 s	S 6 à S 12 : pas de différence significative de l'efficacité d'hydroxyzine et bromazépam (p = 0,83)

**Tableau 23 (suite).** Efficacité de l'hydroxyzine *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Samuelian 1995 (169)	Hydroxyzine N 14, 100mg/j/3s	MADRS, BEC96, HAM-A,	4 s	S 4 : pas de différence significative de l'efficacité d'hydroxyzine et lorazépam
TAG-DSM-III-R sans DM N 30	<i>Versus</i> lorazépam N 16, 4 mg/j/ 3 s	Covi, 3 EVA		Effet sur la cognition : hydroxyzine > lorazépam Sédation/humeur : hydroxyzine > lorazépam

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton  
MADRS : *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*. BEC96 : Batterie d'Estimation Cognitive. EVA : échelles d'évaluation analogiques. S ou s : semaine.

### Efficacité de l'hydroxyzine *versus* buspirone

Dans l'étude de Lader qui porte sur 246 patients traités pendant 4 semaines, l'hydroxyzine tend à être aussi efficace dans le TAG pur que dans le TAG associé à des signes dépressifs alors que la buspirone est supérieure au placebo seulement dans le groupe mixte (165).

**Tableau 24.** Efficacité de l'hydroxyzine *versus* buspirone.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi jours	Résultats
Lader 1998 (165)	Hydroxyzine 50 mg/j/28 j N 82	HAM-A MADRS FARD Échelle	35	Sorties d'étude 13 % sans différence significative entre les 3 groupes
TAG-DSM-IV, pur dans ¼ des cas N 246	<i>versus</i> buspirone 20 mg/j/28 j N 82	d'impression clinique globale (ICG) HADS EDC		Pas de différence significative entre l'efficacité d'hydroxyzine et buspirone sur les critères HAM-A, MADRS, FARD, ICG
	<i>versus</i> placebo N 82			

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. MADRS : *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*. FARD : *Ferreri Anxiety Rating Diagram*. HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*. EDC: échelle du dyscontrôle comportemental.

**L'hydroxyzine (pas d'AMM dans le TAG) pourrait être utilisée dans le TAG en raison d'un effet anxiolytique significatif par rapport au placebo (grade B).**

**Son efficacité serait comparable à celle des benzodiazépines (grade C). La comparaison de l'effet de l'hydroxyzine *versus* respectivement les benzodiazépines et la buspirone est insuffisamment documentée.**

**Le sevrage d'hydroxyzine ne s'accompagne pas de rebond de l'anxiété contrairement à celui des benzodiazépines.**

#### — Évaluation de la sécurité de l'hydroxyzine

Dans les études rapportées ci-dessus, l'effet indésirable caractéristique d'hydroxyzine est la somnolence pendant la 1<sup>re</sup> semaine de traitement ; la fréquence de cet effet diminuant pendant les semaines suivantes. Cet effet est plus fréquent sous benzodiazépines (9,8 %

versus 4,4 %). Dans toutes les études, aucun rebond de l'anxiété ni signes de sevrage ne sont survenus à l'arrêt de l'hydroxyzine.

**La liste exhaustive des événements indésirables, contre-indications et interactions de l'hydroxyzine est donnée dans le Vidal 2000.**

VII.4.2. Antidépresseurs imipraminiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Ces produits n'ont pas d'AMM dans le TAG.

— *Évaluation de l'efficacité de l'imipramine versus placebo*

Une seule étude contrôlée randomisée comparant l'imipramine au placebo a été identifiée (170). Le critère de jugement étant l'autoquestionnaire d'amélioration globale.

L'imipramine administrée à la posologie moyenne de 150 mg/j pendant 8 semaines s'est avérée efficace versus placebo chez 113 patients ayant un TAG-DSM-III sans dépression, ni trouble panique : 73 % des patients ont été améliorés versus 39 % sous placebo ( $p < 0,026$ ).

— *Évaluation de l'efficacité respective de l'imipramine et paroxetine versus benzodiazépines*

Hoehn-Saric (171), Rocca (172) et Rickels (170) ont rapporté un effet anxiolytique significatif de l'imipramine et de la paroxetine dans le TAG-DSM-III ou IV sans dépression majeure ni trouble panique associés (tableau 25). Dans ces 3 études versus benzodiazépines portant respectivement sur 60, 81 et 233 patients, les 2 antidépresseurs, administrés pendant 6 à 8 semaines, contrôlent mieux les signes psychiques d'anxiété, jugés sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton, versus les benzodiazépines. Cet effet devient plus marqué entre la 2<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaine.

L'efficacité des benzodiazépines sur les signes somatiques d'anxiété du TAG est précoce, dès la 1<sup>re</sup> semaine et significative par rapport à l'imipramine ( $p < 0,01$ ), à la paroxetine ( $p < 0,05$ ) et au placebo ( $p < 0,001$ ).

L'efficacité de l'imipramine dans le contrôle des signes psychiques de dépression est significative versus les benzodiazépines, de la 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> semaine à la 6<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,02$  à S 2 et  $p < 0,05$  à S 6).

Dans l'étude de Rickels basée sur les résultats de l'autoquestionnaire d'amélioration globale, autant de patients ont répondu à l'imipramine (73 %) et au diazépam (66 %) (170). Dans cette étude, la taille de l'effet anxiolytique calculée dans la méta-analyse de Gould est de 0,46 sous imipramine et 0,40 sous diazépam ; la taille de l'effet antidépresseur est de 0,48 sous imipramine et 0,40 sous diazépam (98) (cf. pages 103-104 pour plus de détails).

Les données relatives à la trazodone ne sont pas rapportées car ce produit a été retiré du marché français.

— *Évaluation de la sécurité d'imipramine et de la paroxetine*

Les effets indésirables les plus fréquents de l'imipramine sont anticholinergiques à type de sécheresse de la bouche, constipation, sueurs et nervosité, irritabilité. Ces effets sont précoces et leur fréquence s'atténue dans le temps. Le risque de sédation, confusion et chutes doit être pris en compte. Le surdosage peut être fatal par arythmie cardiaque.

La paroxetine n'expose pas au risque de syndrome anticholinergique. Les effets indésirables possibles sous paroxetine sont les troubles du sommeil, les troubles gastro-intestinaux, la confusion surtout chez le sujet âgé et la baisse de la libido.

**Tableau 25.** Comparaison respective de l'efficacité de l'imipramine et de la paroxétine aux benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi Semaine	Résultats
Hoehn-Saric (171) 1988	<b>Imipramine</b> N 30 75 mg/j/S 1	HAM-A SSS Liste des symptômes de Hopkins-90 Échelle d'impression clinique globale et de sévérité	6 s en double aveugle puis 3 en ouvert	Sorties d'étude 13 % S 1-S 6 : efficacité significative d'alprazolam <i>versus</i> imipramine sur l'amélioration des signes somatiques Imipramine : pas d'effet sur les signes somatiques et même aggravation à S1 des signes cardio-pulmonaires sur SSS (p < 0,05) et des signes neurovégétatifs sur HAM-A (p < 0,02) Effet significatif d'imipramine <i>versus</i> alprazolam sur l'amélioration des signes psychiques d'anxiété et du score de dépression (p < 0,07)
TAG-DSM-III-6 mois sans DM ni trouble panique	puis ? max à 300 mg/j/6 s en fonction de la tolérance  <i>versus</i> <b>alprazolam</b> N 30 1,5 mg/j/S 1 puis ? max à 6 mg/j/6 s			
Rocca 1997 (172)	<b>Imipramine</b> N 26 75,16 ± 16 mg/j/8s	HAM-A : scores total, psychique et somatique HAM-D Covi Échelle d'impression clinique globale et de sévérité	8 s	Sorties d'étude : 31 % sous imipramine, 20 % sous paroxétine, 17 % sous diazépam (différence non significative)  Anxiolyse significative sous imipramine, paroxétine et diazépam  Efficacité de diazépam <i>versus</i> imipramine et paroxétine sur les signes somatiques à partir de S 1 À partir de S 4 : anxiolyse psychique significative sous imipramine et paroxétine <i>versus</i> diazépam À partir de S 8, effet significatif de paroxétine <i>versus</i> imipramine
TAG-DSM-IV sans DM ni trouble anique	<i>versus</i> <b>paroxétine</b> N 30 20 mg/j/8s  <i>versus</i> <b>diazépam</b> N 25 4,2 ± 1,1 mg/j/8s			
N 81				
Rickels 1993 (170)	<b>Imipramine</b> N 58 143 ± 43 mg/j/8s	HAM-A : scores total, psychique et somatique HAM-D Covi Raskin Liste de symptômes de Hopkins-80 Échelle d'impression clinique globale et de sévérité	8 s	Sorties d'étude : 31 % sous imipramine, 32 % sous diazépam, 36 % sous placebo, 36 % sous trazodone Diazépam : début d'effet dès S 1 Amélioration significative des signes somatiques sous diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,001), et <i>versus</i> imipramine (p < 0,01) Début d'effet d'imipramine à S 3 Amélioration du score psychique d'anxiété sous imipramine <i>versus</i> diazépam (p < 0,02) Amélioration du score total de dépression sous imipramine <i>versus</i> diazépam Toxicité d'imipramine supérieure à celle du diazépam
TAG-DSM-III sans DM ni trouble panique	<i>versus</i> <b>trazodone</b> N 61 245 ± 85 mg/j/8s  <i>versus</i> <b>diazépam</b> N 56 26,5 ± 11 mg/j/8s  <i>versus</i> placebo N 55			
N 233				

DM : dépression. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. Covi : échelle d'anxiété de Covi. Raskin : échelle d'anxiété de Raskin. SSS : *Self Rated Somatic Symptoms*. EI : événement indésirable. Sou s : semaine.

**Les antidépresseurs imipramine et paroxétine (pas d'AMM dans l'indication d'anxiété généralisée) sont efficaces dans le TAG en particulier sur les signes psychiques**

**d'anxiété indépendamment de leur effet antidépresseur et antipanique (grade B). Le délai d'action de ces 2 produits est de 3 à 4 semaines (grade A). Le rapport bénéfique/risque de ces antidépresseurs doit être considéré en raison des contre-indications et du risque d'effets secondaires/interactions médicamenteuses dont la liste exhaustive est donnée dans le Vidal 2000.**

#### VII.4.3. Autres azapirones : gépirone et ipsapirone

Les azapirones autres que la buspirone ne sont pas commercialisées en France.

##### — Évaluation de l'efficacité et sécurité de la gépirone versus placebo et diazépam

Les résultats essentiels de la seule étude identifiée relative à la gépirone dans le TAG-DSM-III-R sont un taux très élevé de sorties d'étude dans le groupe gépirone *versus* placebo et *versus* diazépam et un début d'effet de la gépirone retardé à la 6<sup>e</sup> semaine de traitement sur les 8 prévues dans le protocole (173). La fréquence des événements indésirables sous gépirone est dose-dépendante. Comme pour la buspirone, le sevrage de gépirone est mieux toléré que celui de diazépam ( $p < 0,002$ ).

**Tableau 26.** Efficacité et sevrage brutal de la gépirone *versus* diazépam et placebo (étude contrôlée randomisée).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi de semaine	Résultats
Rickels (173) N 218 dont N 160 TAG-DSM-III-R DM et N 38 TAG-DSM-III	Gépirone N 66 19,0 ± 11,5 mg/j/8s à dose progressive <i>versus</i> diazépam N 67 19,5 ± 12,5 mg/j/8s à dose progressive	N 65	HAM-A Échelle d'impression clinique globale d'amélioration et de sévérité PWC	10 s dont S 9 et S 10 de sevrage	Sorties études 58 % sous gépirone <i>versus</i> 34 % sous diazépam Anxiolyse sous diazépam significative <i>versus</i> placebo de S 1 à S 8 Anxiolyse sous gépirone significative <i>versus</i> placebo à S 6 et S 8 ( $p < 0,05$ )  EI sous gépirone <i>versus</i> placebo : sensation de tête vide ( $p < 0,001$ ), nausées ( $p < 0,002$ ), insomnie ( $p < 0,05$ ) EI sous diazépam <i>versus</i> placebo : fatigue ( $p < 0,006$ ), somnolence ( $p < 0,001$ )  Après sevrage entre S 8 et S 10 : rebond de l'anxiété dans le groupe diazépam uniquement ( $p < 0,002$ ) sur HAM-A et PWC

DM : dépression majeure. HAM-A : échelle d'Hamilton-anxiété. PWC : *Physician Withdrawal Check List*. EI : événement indésirable. S ou s : semaine.

##### — Évaluation de l'efficacité et sécurité de l'ipsapirone versus placebo et diazépam

Les études évaluant l'efficacité de l'ipsapirone sont caractérisées par un taux élevé de sorties prématurées d'étude (174-177).

L'ipsapirone à la dose de 15 mg/j a un effet anxiolytique significatif par rapport au placebo. Cet effet ne débute qu'à la 2<sup>e</sup> semaine de traitement. Les signes psychiques d'anxiété sont mieux contrôlés que les signes somatiques.

Le diazépam est actif dès la 1<sup>re</sup> semaine de traitement. Le diazépam a un effet significatif *versus* ipsapirone sur les signes somatiques d'anxiété.

La sécurité de l'ipsapirone a été analysée dans les mêmes études (174, 175, 177). La sécurité de l'ipsapirone est dose-dépendante : la posologie de 30 mg/j est mal tolérée en particulier sur le plan gastro-intestinal. Le profil de sécurité est similaire à celui de la buspirone. Le sevrage d'ipsapirone est bien toléré *versus* benzodiazépines. Aucun rebond n'est observé 11 jours après le sevrage d'ipsapirone *versus* 25 % de cas sous lorazépam et 0 % dans le groupe placebo dans l'étude de Mandos ( $p < 0,001$ ).

**Tableau 27.** Comparaison de l'efficacité et du sevrage de l'ipsapirone *versus* placebo et *versus* diazépam (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Mandos (174) 1995 N 317 TAG-DSM-III	Ipsapirone N 57 10 à 30 mg/j/4 à 8 s puis réduction de posologie de 50 % sur 3 jours <i>versus</i> lorazépam N 55 2 à 6 mg/j/4 à 8 s puis réduction de posologie de 50 % sur 3 jours	N 48	HAM-A Échelle d'impression clinique globale et de sévérité PWSCl	10 s dont les 11 derniers jours après sevrage	Sorties d'étude 47 % S 8 : efficacité d'ipsapirone ne diffère pas de celle de lorazépam sur score total HAM-A  Après sevrage, fréquence des signes de sevrage dans groupe lorazépam <i>versus</i> les 2 autres groupes ( $p < 0,05$ à $p < 0,01$ )  Après sevrage, aggravation significative des scores HAM-A et d'impression clinique globale d'amélioration et de sévérité dans le groupe lorazépam <i>versus</i> les 2 autres groupes
Cutler (175) 1994 N 267 TAG-DSM-III	Ipsapirone N 67 2,5 mg x 3/j/4s  <i>versus</i> N 64 5,0 mg x 3/j/4s  <i>versus</i> N 67 7,5 mg x 3/j/4s	N 69	HAM-A scores total, psychique, somatique	5 s	Sorties d'étude 34 % : taux le plus élevé de 46 % dans le groupe ipsapirone 7,5 mg ( $p < 0,05$ <i>versus</i> placebo)  Efficacité d'ipsapirone 5,0 mg sur les 3 critères <i>versus</i> placebo et <i>versus</i> ipsapirone 2,5 et 7,5 mg à certains temps ( $p < 0,05$ )  EI sous ipsapirone : vertiges, nausées, sédation et asthénie Fréquence des EI sous ipsapirone est dose-dépendante

**Tableau 27 (suite).** Comparaison de l'efficacité et du sevrage d'ipsapirone *versus* placebo et *versus* diazépam (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Boyer (176) N 249 TAG-DSM-III	Ipsapirone 15 mg/j/4s N 63  <i>versus</i> 30 mg/j/4s N 65  <i>versus</i> diazépam 15 mg/j/4s N 61	N 60	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Zung-A	4 s	Sorties d'étude 19 % Réduction du score total HAM-A : de S 1 à S 4 sous diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,01 à 0,001) De S 2 à S 4 sous ipsapirone 15 mg <i>versus</i> placebo (p < 0,05) Sous ipsapirone 15 mg <i>versus</i> diazépam à S 1 (p < 0,01) et S 2 (p < 0,05) Sous ipsapirone 30 mg <i>versus</i> placebo à S 2 uniquement (p < 0,001) Sous ipsapirone 30 mg <i>versus</i> diazépam à S 2 (p < 0,001) Pas de différence du profil de réponse du score psychique et score total  Réduction du score somatique HAM-A : sous diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,05) de S 2 à S 4 sous ipsapirone 15 mg <i>versus</i> placebo seulement à S 2 (p < 0,05)  Ipsapirone 30 mg/j mal tolérée
Borison (177) N 34 TAG-DSM-III	Ipsapirone 15 mg /j/4s N 9  <i>versus</i> 30 mg /j/4s N 8  <i>versus</i> diazépam 15 mg /j/4s N 8 avec score basal HAM-A < celui du groupe placebo et du groupe ipsapirone 15 (p < 0,05)	N 9	HAM-A	4 s	Sorties d'étude sous placebo 2 sur 9 patients, diazépam 2 sur 8, ipsapirone 15 mg 1 sur 9, ipasapirone 30 mg 5 sur 8 Efficacité significative du diazépam à partir de S 1 à S 3 et d'ipsapirone 15 mg à partir de S 2 à S 4 <i>versus</i> placebo Pas de différence entre diazépam et ipsapirone de S 2 à S 3 Baisse de l'effet de diazépam à S 4 Efficacité dose-dépendante d'ipsapirone mais toxicité à forte dose Toxicité gastro-intestinale modérée à sévère d'ipsapirone 30 mg

HAM-A: échelle d'anxiété d'Hamilton. Zung-A : échelle d'anxiété de Zung. HAM-D : échelle de dépression d'Hamilton. PWCL : *Physician Withdrawal Check List*. EI : événement indésirable. S ou s : semaine.

**La gépironne et surtout l'ipsapirone (toutes 2 non commercialisées en France) ont montré un effet anxiolytique significatif dans le TAG mais ne sont pas recommandables en raison d'un taux élevé d'abandon de traitement, d'un délai d'action atteignant 6 semaines sous gépironne et 2 semaines sous ipsapirone et d'une toxicité gastro-intestinale sévère d'ipsapirone à la posologie de 30 mg/j (grade B).**

#### VII.4.4. Neuroleptiques

Les neuroleptiques évalués dans le TAG n'ont pas d'AMM dans cette indication.

Une seule étude dans le TAG a été identifiée pour chacun des 4 neuroleptiques suivants : la trifluoropérazine, le flupenthixol, le chlorprothixène et le fluspirilène (*tableau 28*).

— *Fluspirilène*

Le fluspirilène est un neuroleptique d'action prolongée. Il n'est pas commercialisé en France.

Dans une étude randomisée en double aveugle, non contrôlée par un placebo, comparant 3 doses hebdomadaires de fluspirilène (0,5 ; 1,0 ou 1,5 mg), Wurthmann (178) a rapporté un effet anxiolytique significatif de fluspirilène aux 3 doses. Les critères de jugement étaient les 3 scores de l'échelle d'anxiété d'Hamilton (total, psychique et somatique :  $p < 0,001$ ) et l'échelle d'impression clinique globale chez 106 patients présentant un TAG-CIM-10. Une relation effet-dose a été notée. Le fluspirilène a été généralement bien toléré.

L'existence d'une corrélation entre la réponse à 2 et 6 semaines de traitement mesurée sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton peut permettre l'identification précoce à 2 semaines des patients candidats à ce traitement. À noter qu'une différence significative d'efficacité entre le fluspirilène et le placebo avait été observée dans des études contrôlées antérieures.

— *Flupenthixol*

Le flupenthixol est commercialisé en France mais n'a pas d'AMM dans le TAG.

Dans une étude de 61 patients ayant un TAG-DSM-III, il n'a pas été retrouvé de différence significative de l'effet anxiolytique (mesuré sur de nombreuses échelles) du flupenthixol administré pendant 4 semaines, du placebo et d'un bêta-bloquant, le CGP361A. Cette étude est caractérisée par un fort effet placebo chez 50 % des patients et un taux élevé de sorties d'étude (179).

— *Chlorprothixène*

Le chlorprothixène n'est pas commercialisé en France.

Le chlorprothixène et le bromazépam ne diffèrent pas par leur effet anxiolytique mesuré sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton chez 245 patients ayant un TAG-DSM-II (116). Cette étude est caractérisée par un fort effet placebo. La faiblesse des résultats tient à la courte durée du traitement sur 2 semaines.

— *Trifluoropérazine*

La trifluoropérazine est un neuroleptique phénothiazine commercialisé en France mais qui n'a pas d'AMM dans le TAG.

La trifluoropérazine (2 à 6 mg/j pendant 4 semaines) a un effet anxiolytique significatif *versus* placebo ( $p < 0,05$ ), jugé sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton (score total et signes psychiques d'anxiété) et les signes psychiques d'anxiété de la liste de symptômes de Hopkins chez 415 patients non psychotiques souffrant de TAG-DSM-III (180) (grade A). Cet effet est significatif dès la 1<sup>re</sup> semaine de traitement. L'effet indésirable le plus fréquent de la trifluoropérazine est la somnolence (34 % des cas). Le risque de dyskinésie à long terme limite l'intérêt de ce produit.

**Tableau 28.** Efficacité et sécurité de 4 neuroleptiques au cours du TAG : comparaison de 3 doses de fluspirilène, flupenthixol *versus* placebo et *versus* un bêta-bloquant, chlorprothixène *versus* bromazépam et placebo et trifluoropérazine *versus* placebo (études randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Wurthmann 1995 (178) TAG-CIM-10-SCI N 106 dont 23 comorbides à d'autres troubles anxieux Étude non contrôlée	Fluspirilène 0,5 mg <i>versus</i> 1,0 mg <i>versus</i> 1,5 mg par semaine x 2 s et 6 s	Non	HAM-A : scores total, somatique et psychique Échelle d'impression clinique globale	2 s et 6 s	Sorties d'étude 1 % Effet anxiolytique significatif du fluspirilène aux 3 doses sur tous les critères avec une relation effet-dose Corrélation significative entre la réponse à 2 et 6 semaines de traitement EI : fatigue (7 % des patients), prise de poids (5 %), syndrome extrapyramidal (4 %)
Bjerrum 1992 (179) TAG-DSM-III N 61	Flupenthixol 1 mg/j/4 s N 15  <i>versus</i> CGP361A (bêta-bloquant) 2 mg/j/4 s N 19	N 16	HAM-A Échelle d'impression clinique globale du patient et du médecin et autres mesures Réponse si réduction des différents scores $\geq$ 50 %	4 s	Sorties d'étude 36 % Analyse de 52 cas  Fort effet placebo : 50 % de répondeurs sur HAM-A et l'échelle d'impression clinique globale  Pas de différence significative entre flupenthixol, CGP361A et placebo sur tous les critères
Kragh-Sorensen 1990 (116) TAG-DSM-III-3 semaines N 245	Bromazépam 6 mg/j/2 s N 97  <i>versus</i> chlorprothixène 15 mg/j/2 s N 93	N 49	HAM-A Efficacité et sécurité sur échelle ordinale du médecin	2 s	Sorties d'étude 7 % Anxiété améliorée dans les 3 groupes ( $p < 0,01$ ) S 2 : pas de différence entre chlorprothixène et bromazépam ( $p > 0,10$ ), tous 2 efficaces <i>versus</i> placebo ( $p < 0,05$ ) Efficacité bonne/excellente chez 79 % des patients sous bromazépam, 72 % sous chlorprothixène et 64,5 % sous placebo EI : fatigue, sédation et somnolence plus fréquentes dans les groupes de traitement actif <i>versus</i> placebo ( $p < 0,05$ )

**Tableau 28 (suite).** Efficacité et sécurité de 4 neuroleptiques au cours du TAG : comparaison de 3 doses de fluspirilène, flupenthixol *versus* placebo et *versus* un bêta-bloquant, chlorprothixène *versus* bromazépam et placebo et trifluoropérazine *versus* placebo (études randomisées).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Mendels (180) TAG-DSM-III sans DM N 415	Trifluoropérazine 2 à 6 mg/j/4 s N 207	N 208	HAM-A Liste de symptômes de Hopkins Échelle d'impression clinique globale Mesure de la toxicité sur l'échelle des mouvements anormaux	4 s	Sorties d'étude 15 % Trifluoropérazine est efficace <i>versus</i> placebo sur HAM-A et liste de symptômes de Hopkins dès la 1 <sup>re</sup> semaine et sur l'échelle d'impression clinique globale à S 4 (p < 0,001)  EI chez 61,9 % des patients sous trifluoropérazine <i>versus</i> 45,7 % sous placebo Effets anticholinergiques (24 % des cas <i>versus</i> 18 %), somnolence (34 % <i>versus</i> 25 %), sensation de tête vide ou vertiges (7 % <i>versus</i> 8%), hypotension dans 1 seul cas sous trifluoropérazine, syndrome extrapyramidal (17 % <i>versus</i> 8 %) dont très rares cas de mouvements anormaux involontaires (2 % <i>versus</i> 0,8 %)

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10<sup>e</sup> révision. SCI : entretien clinique structuré. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : effet indésirable. S ou s : semaine.

**Parmi les neuroleptiques, la trifluoropérazine (pas d'AMM dans le TAG) malgré un effet anxiolytique significatif à faibles doses, ne peut être recommandée en raison d'un risque de somnolence à court terme (1/3 des cas) et de dyskinésie tardive à long terme. Une étude du chlorprothixène (non commercialisé en France) est peu concluante. Le flupenthixol (pas d'AMM dans le TAG) serait dénué d'effet anxiolytique significatif.**

#### VII.4.5. Abecarnil

L'abecarnil est une bêta-carboline, gabaergique partiel, non commercialisé en France.

##### — Abecarnil *versus* placebo

L'abecarnil s'est avéré inconstamment efficace *versus* le placebo sur les critères de l'échelle d'anxiété d'Hamilton et l'amélioration clinique globale dans les 5 études compilées par Aufdembrinke (181), portant sur 912 patients traités par l'abecarnil pendant 4 semaines pour un TAG-DSM-III-R. Un fort effet placebo a été observé dans certaines de ces études (182). Lorsqu'il existe, l'effet anxiolytique d'abecarnil est rapide et tend à diminuer ou à disparaître en fin de traitement (tableau 29).

Dans une extension ouverte de la période de traitement à 50 semaines chez 323 patients après une période de *wash out* de 3 à 14 jours, l'amélioration du score de l'échelle d'anxiété d'Hamilton se poursuivrait (181).

Dans une étude récente (183) de 310 patients ayant un TAG-DSM-III, caractérisée également par un fort effet placebo, l'abecarnil à la dose quotidienne moyenne de 12 mg pendant 6 semaines produit un effet anxiolytique rapide, significatif par rapport au placebo

de la 1<sup>re</sup> à la 6<sup>e</sup> semaine ( $p < 0,05$ ). Chez les patients ayant souhaité la prolongation du traitement en double aveugle, cet effet disparaît après la 6<sup>e</sup> semaine de traitement ( $p < 0,31$ ).

— *Abecarnil versus benzodiazépines*

Les études comparant l'abecarnil aux benzodiazépines montrent un effet anxiolytique des benzodiazépines à ½ vie courte ou intermédiaire, en général supérieur, plus constant et plus rapide que celui de l'abecarnil (181, 183).

**Tableau 29.** Abecarnil *versus* placebo et *versus* benzodiazépines.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaine	Résultats
Aufdembrinke 1998 (181) compilation de 5 études contrôlées randomisées de 4 à 6 semaines avec sevrage progressif (2 études) ou brutal (3 études)	Abecarnil 10 à 17 mg/j/4 s N 451 <i>versus</i> benzodiazépines N 464  Extension en ouvert pendant 50 semaines sous abecarnil 12 mg/j si souhait du patient N 322	N 461	HAM-A Échelle d'impression clinique globale	4 s en double aveugle puis 50 semaines en ouvert	Sorties d'étude 19 %, 9 %, 19 %, 25 % et 20 % dans chaque étude  Étude 1 : efficacité d'abecarnil de S 1 à S 4 <i>versus</i> placebo ( $p < 0,05$ ) Oxazépam efficace <i>versus</i> placebo à S 1 et S 2 uniquement ( $p < 0,05$ )  Étude 2 : pas de différence significative de l'efficacité d'abecarnil et du placebo en intention de traiter Abecarnil efficace <i>versus</i> placebo de S 2 à S 4 en analyse per protocole  Étude 3 : abecarnil efficace <i>versus</i> placebo à S 1 et S 2 dans les 2 types d'analyse Lorazépam efficace <i>versus</i> abecarnil  Étude 4 : fort effet placebo Pas de différence significative de l'efficacité d'abecarnil et placebo Lorazépam efficace <i>versus</i> placebo à S 3 et S 4  Étude 5 : abecarnil efficace <i>versus</i> placebo à S 3 et S 4 Diazépam efficace <i>versus</i> placebo de S 1 à S 4  Extension d'étude : amélioration du score HAM-A qui chute à 10 à 38 mois de traitement

**Tableau 29 (suite).** Abecarnil *versus* placebo et *versus* benzodiazépines

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaine	Résultats
Rickels 2000 (183) TAG-DSM-III-R-SCI sans DM N 310 Étude contrôlée randomisée	Abecarnil N 102 12 mg/j/6 mois <i>versus</i> diazépam N 104 Extension de l'étude à 24 semaines si souhait du patient	N 104	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Amélioration clinique sous traitement si modification du score total de HAM-A = 50 % ou amélioration modérée ou marquée sur ICG	6 s Étude du sevrage à 6 s, entre 7 et 12 s et à 22 s	2,6 % de sorties d'étude Début d'action d'abecarnil et diazépam à S 1 <i>versus</i> placebo (p < 0,01) S 2 à S 6 : efficacité significative d'abecarnil <i>versus</i> placebo (p < 0,05) Pas de différence d'efficacité d'abecarnil et diazépam de S 1 à S 6 Après S 6 : pas de différence significative entre abecarnil et placebo sur l'amélioration clinique Amélioration clinique sous diazépam <i>versus</i> placebo (p < 0,01) Fort effet placebo sur tous les critères

SCI : entretien clinique structuré. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. S ou s : semaine.

— *Abecarnil versus buspirone*

Une seule étude comparant l'efficacité de l'abecarnil à la buspirone a été identifiée (182). Cette étude est peu concluante car elle est caractérisée par un taux élevé de sorties d'étude dans tous les groupes de traitement et un fort effet placebo.

**Tableau 30.** Abecarnil *versus* buspirone.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Pollack (182) TAG-DSM-III-R N 458 Étude contrôlée randomisée inclue dans l'article d'Aufdembrinke	1997 Abecarnil 7,5 à 22,5 mg/j/6s N 115 <i>versus</i> 3 à 9 mg/j/6s N 116 <i>versus</i> buspirone 15 à 45 mg/j/6s N 115	N 112	HAM-A Échelle d'impression clinique globale PWC	6s	Sorties d'étude sous abecarnil faible 37 % abecarnil fort 26 % buspirone 34 % placebo 24 % Fort effet placebo chez 50 % des patients buspirone a un effet retardé <i>versus</i> abecarnil À S 6 uniquement : effet de buspirone significatif <i>versus</i> placebo (p < 0,05) Efficacité significative d'abecarnil <i>versus</i> placebo de S 1 à S 3 ou S 5 en fonction de la posologie et du critère de jugement

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. PWC : *Physician Withdrawal Checklist*. S ou s : semaine.

— *Sécurité de l'abecarnil versus diazépam*

L'effet indésirable le plus souvent rapporté sous abecarnil est la somnolence. Pour les durées de traitement supérieures à 12 semaines, 60 % des patients sous diazépam ont un syndrome de sevrage *versus* 21 % sous abecarnil et 20 % sous placebo (p < 0,05) (183). Comme pour les benzodiazépines, le sevrage progressif produit moins de rebonds et de syndromes de sevrage *versus* le sevrage brutal.

**L'abecarnil est inconstamment efficace *versus* le placebo dont un fort effet est observé dans certaines études. Lorsqu'il existe, l'effet anxiolytique de l'abecarnil est rapide et tend à diminuer ou disparaître en fin de traitement. Les benzodiazépines ont un effet anxiolytique supérieur et plus constant que celui de l'abecarnil.**

#### VII.4.6. Antagoniste des récepteurs B de la cholecystokinine

Le CI-988, antagoniste des récepteurs B de la cholecystokinine, n'est pas commercialisé en France.

Il n'a pas été retrouvé de différence de l'effet anxiolytique du CI-988 (jugé sur HAM-A) à la dose de 300 mg/j pendant 4 semaines et du placebo chez 88 patients ayant un TAG-DSM-III-R (184). Il s'agit de la seule étude identifiée pour ce traitement.

**Tableau 31.** Anti CCK-B *versus* placebo.

Auteur, année, étude	Groupe intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Adams 1995 (184) TAG-DSM-III-R-SCI, comorbidité au trouble obsessionnel compulsif exclue N 88 Étude contrôlée randomisée	CI-988 300 mg/j/4 s N 45	N 43	HAM-A Échelle d'impression clinique globale de sévérité (ICGS) Réponse si réduction du score total HAM-A $\geq$ 50 % et score ICGS $\leq$ 2 à S 4	10 mois	Pas de différence significative entre les 2 groupes sur HAM-A et ICGS À S 4 : 33 % de réponders au CI-988 et 30 % de réponders au placebo sur HAM-A À S 4 : 23 % de réponders au CI-988 et 25 % de réponders au placebo sur ICGS Fréquence des EI comparable dans les 2 groupes

SCI : *Structured Clinical Interview*. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : événement indésirable. S ou s : semaine.

**Le CI-988, antagoniste des récepteurs B de la cholecystokinine, n'a pas d'effet anxiolytique significatif *versus* placebo dans le TAG (grade B).**

#### VII.4.7. Antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3

Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 n'ont pas d'AMM dans le TAG. Les produits évalués dans le TAG sont l'ondansétron, le tropisétron et le lésopitron, ce dernier n'étant pas commercialisé en France.

Trois études suggèrent un effet anxiolytique significatif des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 *versus* le placebo, les critères de jugement étant l'échelle d'impression clinique globale, la liste de symptômes de Hopkins et le score somatique de l'échelle d'anxiété d'Hamilton (185-187).

Comparé à l'effet des benzodiazépines, l'effet anxiolytique des antagonistes des récepteurs 5HT3 est variable après 6 ou 8 semaines de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 sont la somnolence, les céphalées et la constipation.

**Tableau 32.** Efficacité et sécurité des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 *versus* placebo ou *versus* benzodiazépines (études contrôlées randomisées).

Auteur, étude, année	Groupes d'intervention	Groupe contrôle	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Fresquet (185) TAG-DSM-IV N 161 : 68 avec histoire de TAG et 93 avec 1 <sup>er</sup> épisode de TAG	Lésopitron 40 à 80 mg/j/6s N 18 avec histoire de TAG <i>versus</i> lorazépam 2 à 4 mg/j/6s N 30 avec histoire de TAG sevrage progressif pendant S 7	N 20 avec histoire de TAG	HAM-A Échelle d'impression clinique globale (ICG)	7s dont S 7 post-sevrage de lorazépam	Sorties d'étude 18 % Pas de différence du score somatique HAM-A et de l'ICG sous lésopitron et lorazépam mais différence <i>versus</i> placebo (p < 0,02) Seul lésopitron est efficace sur l'humeur anxieuse <i>versus</i> placebo (p < 0,04) EI les plus fréquents sous lésopitron : somnolence, céphalées, dyspepsie
Freeman (186) TAG-DSM-III-R N 54	Ondansétron 0,5 mg/j/8s <i>versus</i> 2 mg/j/8s <i>versus</i> 10 mg/j/8s <i>versus</i> diazépam 5 mg/j/8s	N non précisé	HAM-A Échelle d'impression clinique globale (ICG)	8s	Sorties d'étude non précisées HAM-A et ICG à S 8 : seul ondansétron 2 mg significativement efficace <i>versus</i> placebo (p < 0,04) EI le plus fréquent sous ondansétron est la constipation chez 57 % des patients
Leclubier (187) TAG-DSM-III N 91	Tropisétron 0,5 mg/j/3s N 23 <i>versus</i> 5 mg/j/ 3s N 21 <i>versus</i> 25 mg/j/3s N 25	N 22	HAM-A Échelle d'impression clinique globale (ICG) Liste de symptômes de Hopkins	3s	Sorties d'étude à S1 pour inefficacité (per protocole): 45 % sous placebo, 26 % sous tropisétron 0,5 mg, 24 % sous tropisétron 5 mg et 4 % sous tropisétron 25 mg S 1 : tropisétron est significativement efficace <i>versus</i> placebo seulement sur ICG et liste de Hopkins Tropisétron ne diffère pas du placebo sur HAM-A S 3 : tropisétron est significativement efficace <i>versus</i> placebo sur les 3 critères avec effet dose-réponse EI les plus fréquents sous tropisétron : céphalées, nausées, constipation et nervosité

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : événement indésirable. S ou s : semaine.

**Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT3 (pas d'AMM dans le TAG) auraient un effet anxiolytique variable en fonction du critère de jugement et du délai considéré (grade B).**

#### VII.4.8. DN-2127

Le DN-2127 est un dérivé isoindoline, non benzodiazépine, agoniste/antagoniste des benzodiazépines BZ1. Ce produit n'est pas commercialisé en France.

Une étude de l'efficacité et de la sécurité du DN-2127 *versus* placebo a été conduite chez 126 patients ayant un TAG-DSM-III-R (188). Ce produit a montré une efficacité croissante significative de la 1<sup>re</sup> à la 4<sup>e</sup> semaine de traitement *versus* le placebo sur les 3 critères de jugement adoptés. Ses effets indésirables principaux sont la somnolence et la fatigue. Des signes évocateurs de sevrage à type de troubles du sommeil et anxiété ont été observés à l'arrêt du traitement.

**Tableau 33.** Efficacité du DN-2127 *versus* placebo.

Auteur, année, étude	DN-2127	Placebo	Critères de jugement	Suivi semaines	Résultats
Linden (188) Étude contrôlée randomisée sponsorisée par les laboratoires Takéda TAG-DSM-III-R N 126	4 mg 2 fois /j/4 s N 63	2 N 63	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Échelle d'auto-évaluation de KUSTA	6 s dont S 5 et S 6 après sevrage	Sorties d'étude 36,5 % sous DN-2127 et 28,5 % sous placebo Efficacité significative, croissante du DN-2127 <i>versus</i> placebo, de S 1 à S 4 sur les 3 critères d'efficacité exceptés les items colère et déception de l'échelle KUSTA

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. KUSTA : échelle visuelle analogique. S ou s : semaine.

**Le DN-2127, dérivé isoindoline ayant une affinité vis-à-vis des récepteurs des benzodiazépines de type 1, aurait des effets anxiolytiques significatifs. Ses effets secondaires principaux sont la somnolence et la fatigue. L'arrêt du traitement produit des signes de sevrage (grade B).**

#### VII.4.9. MDL 11939

Le MDL 11939 est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>.

Le MDL 11939, évalué dans une étude, s'avère inefficace sur l'anxiété chez 72 patients ayant un TAG-DSM-III-R (189).

**Tableau 34.** Efficacité et sécurité du MDL 11939 *versus* placebo (étude contrôlée randomisée).

Auteur, année, étude	MDL 11939	Placebo	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Sramek (189) TAG DSM-III-R N 72 de sexe masculin	32 mg 3 fois/j/ 6s N 37	3 N 35	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Échelle d'anxiété de Zung	6 s	Sorties d'étude 24 % sous MDL 11939 et 28 % sous placebo Pas d'effet anxiolytique significatif de MDL 11939 <i>versus</i> placebo EI plus fréquents sous MDL 11939 <i>versus</i> placebo : céphalées, sensations vertigineuses

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : effets indésirables. s : semaine.

**Le MDL 11939, antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub>, serait inefficace dans le traitement du TAG (grade B).**

VII.4.10. SC 48274

Le SC 48274 est un apparenté structural aux benzodiazépines et azapirones.

Une étude d'efficacité et sécurité du SC 48274 à la dose de 1 ou 25 mg *versus* placebo a été menée aux États-Unis chez 65 patients ayant un TAG-DSM-III-R depuis au moins 3 mois (190). En raison de l'apparition de modifications des hépatocytes sous SC 48274 notées dans une étude concomitante chez l'animal, l'étude clinique avait été temporairement interrompue par la *Food and Drug Administration* puis autorisée de nouveau, uniquement à la dose de 1 mg par principe de précaution. Ceci explique le faible effectif de patients sous SC 48274 25 mg, dont les résultats ne seront pas rapportés. En fin de traitement, le SC 48274 1 mg produit *versus* le placebo un effet anxiolytique significatif ( $p < 0,05$ ), jugé sur 2 critères mais la réduction du score total de l'échelle d'anxiété d'Hamilton de 3 points et la faible amélioration sur l'échelle d'impression clinique globale de sévérité de la maladie *versus* placebo sont insuffisantes pour un usage clinique.

**Tableau 35.** Efficacité et sécurité de SC 48274 *versus* placebo (étude contrôlée randomisée).

Auteur, année, étude	SC 48274	Placebo	Critères de jugement	Suivi Semaine	Résultats
Cutler 1994 (190) TAG-DSM-III-R 3 mois N 65	1 mg 2 fois /j/ 4s N 28  <i>Versus</i> 25 mg 2 fois /j/ 4s N 9	N 28	HAM-A Échelle d'impression clinique globale	5 s dont S 5 sous placebo seul	À S 4 : efficacité modérée mais significative de SC 48274 1 mg <i>versus</i> placebo sur les 2 critères ( $p < 0,05$ ).  EI : fréquence non différente dans les groupes SC 48274 et placebo. Pas d'effet sédatif. Augmentation des transaminases hépatiques chez 7 patients sous placebo et 4 sous SC 48274 1 mg. Pas de syndrome de sevrage à l'arrêt

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : effets indésirables. S ou s : semaine.

**Le SC 48274, apparenté structural aux benzodiazépines et azapirones, produirait à faible dose, un effet anxiolytique significatif *versus* placebo mais insuffisant pour un usage clinique (grade B).**

VII.4.11. Béta-bloquants

Aucune étude randomisée contrôlée de qualité, conduite dans le TAG, n'a été retrouvée. Les béta-bloquants n'ont pas d'effet anxiolytique mais peuvent être utiles pour contrôler de façon ponctuelle les signes neurovégétatifs d'anxiété, selon les experts.

VII.4.12. Phytothérapie

— *Extrait de kava : suspension de la mise sur le marché français, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques, le 09/01/2002, pour hépatotoxicité grave*

Le kava, dont les kavapyrones constituent le principe actif, est consommé en Polynésie sous forme d'une boisson préparée à partir du rhizome de la plante de kava (*Piper methysticum* Forst). Son effet dans l'anxiété a été majoritairement évalué en Allemagne.

Dans une méta-analyse de 7 études contrôlées randomisées en double insu chez 377 patients ayant différents troubles anxieux, l'effet anxiolytique du kava diversement mesuré, s'est avéré significatif *versus* le placebo (191).

En raison de l'observation en Allemagne et en Suisse de cas d'hépatopathies graves sous kava dont 1 cas mortel et 4 ayant nécessité une transplantation hépatique, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a décidé, le 09/01/2002, la suspension de la mise sur le marché, de la délivrance et de l'utilisation, à des fins thérapeutiques du kava et des produits en contenant, sous toutes ses formes, à l'exception des produits homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5<sup>ème</sup> dilution hahnemannienne ([www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

— *Euphytose*

L'euphytose est commercialisée en France dans l'indication « états neurotoniques avec troubles du sommeil ». Ce produit n'a pas d'AMM dans le TAG.

Dans l'étude de Bourin en 1997 (112), l'euphytose (2 cp 3 fois/j pendant 4 semaines), combinaison de 6 extraits secs de *Crataegus*, *Balloia*, *Passiflora*, *Valeriana*, *Cola* et *Paullinia* s'est avérée efficace par rapport au placebo ( $p = 0,042$ ) de la fin de la 1<sup>re</sup> à la 4<sup>e</sup> semaine chez 182 patients ayant un trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse d'une durée de 6 semaines au moins.

À la fin de la 4<sup>e</sup> semaine de traitement, l'anxiolyse est significative par rapport au placebo sur les scores psychique ( $p = 0,025$ ) et somatique ( $p = 0,011$ ).

Sous euphytose, 57,1 % des patients sont répondeurs (score HAM-A < 14) et 42,9 % sont « guéris » (score HAM-A < 10) *versus* respectivement 38,5 % et 25,3 % sous placebo.

Quatre cas d'événements indésirables sous euphytose (bouche sèche, céphalées, constipation, somnolence) ont été observés *versus* 8 sous placebo.

— *Remède homéopathique « antianxiété »*

Aucun effet anxiolytique significatif du remède homéopathique « antianxiété », combinaison de *cicuta virosa*, *ignatia*, *gaultheria*, (4 x dose), *asa foetida*, *corydalis form*, *sumbulis*, *valeriana officinalis*, *hyoscyamus* (3 x dose) et *avena sativa* (1% dose) administrée pendant 15 jours, n'a été observé par Mac Cutcheon 1996 (192). Seule une amélioration du sommeil chez les anxieux a été notée par rapport au groupe contrôle ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 36.** Euphytose et remède « antianxiété » *versus* placebo (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe d'intervention	Placebo	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Bourin (112) N 182 Trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse sans DM	1997 Euphytose N 91 2 cp x 3 fois/j/4s	N 91 2 cp x 3 fois/j/4s	HAM-A Covi EVA	4 s	Sortie d'étude : 0 % S 1-S 4: réduction du score HAM-A sous euphytose <i>versus</i> placebo (p = 0,042) S 4: réduction des signes psychiques et somatiques S 4 : réduction du score Covi sous euphytose <i>versus</i> placebo (p = 0,026) S 2 et S 4 : item qualité de vie de l'échelle d'auto-évaluation de Sheehan amélioré sous euphytose <i>versus</i> placebo (p = 0,019 et p = 0,034)
McCutcheon 1996 (192) N 72 Score STAI-21 >18	Antianxiété N 40 XX gouttes à diluer dans l'eau 4 fois/j/15 j	N 37	Inventaire d'anxiété état-trait (STAI) complet	15 j	5 sorties d'étude sous antianxiété dont 4 pour non compliance Pas de différence des scores d'anxiété-état et trait sous antianxiété et placebo Amélioration du sommeil sous antianxiété <i>versus</i> placebo (p < 0,05)

DM : dépression. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EVA : échelle visuelle analogique de Sheehan. Covi : échelle d'anxiété de Covi. S ou s : semaine. j : jour.

**L'euphytose (pas d'AMM dans le TAG), combinaison de 6 extraits secs de *Crataegus*, *Balloia*, *Passiflora*, *Valeriana*, *Cola* et *Paullinia*, a des propriétés anxiolytiques psychiques et somatiques significatives dès la fin de la 1<sup>re</sup> semaine de traitement dans les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse traités pendant 4 semaines (grade B). Les rares effets indésirables n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement.**

## VIII. COMPARAISON DES THERAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES AUX TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX

### VIII.1. Méta-analyse de Gould

La méta-analyse de Gould en 1997 (98) a porté sur une sélection de 35 études contrôlées, publiées entre 1974 et 1996. Son objectif était de comparer l'effet anxiolytique à court (< 4 mois) et long terme (6 mois dans 6 études) des thérapies cognitivo-comportementales (13 études) et des traitements médicamenteux (22 études) dans le TAG selon les critères DSM-III, III-R ou IV. Il s'agit d'une méta-analyse de bonne qualité.

Les traitements médicamenteux incluaient toutes les molécules commercialisées ou habituellement prescrites dans le TAG aux États-Unis : benzodiazépines dans la majorité des études, buspirone dans quelques études, et plus rarement ipsapirone, alpidem, chlorprothixène, imipramine, trazodone, ritanserine, CGP361A (béta-bloquant) et flupenthixol.

Les interventions cognitivo-comportementales consistaient en techniques isolées ou combinées incluant la restructuration cognitive, la relaxation, la gestion de l'anxiété, l'exposition situationnelle réelle ou imaginée et la désensibilisation systématique.

Les critères de jugement de l'effet anxiolytique sont cités dans le *tableau 37*. Les critères de jugement de l'effet antidépresseur sont l'inventaire de dépression de Beck et l'échelle de dépression d'Hamilton.

Les thérapies cognitivo-comportementales se sont avérées aussi efficaces que les psychotropes sur le TAG avec une taille de l'effet anxiolytique de 0,70 (IC 95 % 0,57 à 0,83) *versus* 0,60 (IC 95 % 0,50 à 0,70), la différence n'étant pas significative. Elles seraient plus efficaces que les psychotropes sur la dépression (taille de l'effet antidépresseur de 0,77 : CI 95 % 0,64 à 0,90 *versus* 0,46 : CI 95 % 0,41 à 0,51,  $p < 0,01$ ).

Les thérapies cognitivo-comportementales permettent un maintien du gain thérapeutique à 6 mois au moins, supérieur à celui des psychotropes (comparaison faite dans 6 études).

**Tableau 37.** Comparaison des thérapies cognitivo-comportementales aux traitements médicamenteux : méta-analyse de Gould (98).

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Gould 1997 (98) Méta-analyse de 35 études contrôlées dans le TAG	T cog-comp (13 études) <i>versus</i> T médicamenteux : benzodiazépines, buspirone, imipramine, trazodone et autres (24 études dont 2 mixtes T cog-comp et médicaments)	HAM-A Questionnaire des peurs Inventaire de l'anxiété état-trait de Spielberg Échelle d'anxiété de Zung Échelle de Covi Questionnaire des peurs Questionnaire de l'anxiété cognitive-somatique Questionnaire sur les inquiétudes de Penn Questionnaire du souci état	< 4 mois dans 29 études 6 mois dans 6 études	Sorties d'étude 10,6 % sous T cog-comp et 15,2 % sous psychotropes Taille de l'effet anxiolytique des thérapies cognitivo-comportementales (0,70), non statistiquement différente de celle des traitements médicamenteux (0,60) : benzodiazépines 0,70 ; buspirone 0,39 ; antidépresseurs 0,57  Maintien du gain thérapeutique à long terme après thérapie cognitivo-comportementale <i>versus</i> les traitements médicamenteux

T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton.

## VIII.2. Comparaison des thérapies cognitivo-comportementales aux traitements par benzodiazépines et gestion du sevrage des benzodiazépines

La comparaison des thérapies cognitivo-comportementales (7 séances/9 semaines) aux thérapies cognitivo-comportementales associées au diazépam (15 mg/j/6 semaines puis à 10 et 5 mg/j respectivement pendant la 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> semaines) ou au placebo *versus* les benzodiazépines seules ou le placebo seul a été effectuée à la 10<sup>e</sup> semaine et après 6 mois de suivi par Power en 1990 (99) chez 101 patients ayant un TAG-DSM-III. Le sevrage du diazépam n'avait généré aucun cas de syndrome de sevrage ou de rebond de l'anxiété dans les 2 groupes.

Les meilleurs résultats ont été obtenus à court et long terme avec les thérapies cognitivo-comportementales dans leurs diverses modalités (seules, associées au diazépam ou au placebo).

À 10 semaines, 85,7 % des patients étaient répondeurs (sur le score de l'échelle d'anxiété d'Hamilton) aux thérapies cognitivo-comportementales seules, 90,5 % aux thérapies cognitivo-comportementales associées au diazépam, 83,3 % aux thérapies cognitivo-

comportementales associées au placebo *versus* 68,2 % sous diazépam et 36,8 % sous placebo.

À 6 mois, 71,4 % des réponders à la thérapie cognitivo-comportementale n'ont pas nécessité de traitement complémentaire ; tel aussi était le cas de 71,4 % des réponders à la thérapie cognitivo-comportementale plus diazépam, de 66,7 % de réponders à la thérapie cognitivo-comportementale plus placebo *versus* 40,9 % de réponders au diazépam et 21 % de réponders au placebo.

Tyrer (193) n'observe pas de différence significative à court et long terme entre l'efficacité (jugée sur l'échelle *Comprehensive Psychological Rating*) de la thérapie cognitivo-comportementale, d'un autoprogramme de gestion du stress et des traitements médicamenteux chez 55 patients.

Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données dans des groupes plus importants.

L'effet facilitateur des thérapies cognitivo-comportementales dans le sevrage des benzodiazépines que semble suggérer l'étude de faible puissance d'Onyett dans un petit effectif d'anxieux (136) mériterait également d'être évalué à plus grande échelle dans le TAG.

Dans une étude du sevrage des benzodiazépines (135) chez un petit nombre d'anxieux, stressés et déprimés, il apparaît que la gestion des plaintes consistant par exemple à traiter l'anxiété par la relaxation, une tachycardie par la manœuvre de Valsava ou des bouffées de chaleur par le refroidissement des poignets, serait plus efficace que la gestion de l'anxiété sur la sévérité des signes de sevrage et la réduction de consommation des benzodiazépines. À long terme, l'efficacité des 2 techniques serait comparable.

**Tableau 38.** Thérapies cognitivo-comportementales *versus* traitements médicamenteux en particulier benzodiazépines *versus* autres thérapies et gestion du sevrage des benzodiazépines.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Elsesser 1996 (135) N 44 74 % d'anxieux, 42 % de déprimés Benzodiazépines diverses, dose moyenne équivalent au diazépam 29 mg/j Étude randomisée	Gestion des plaintes pendant le sevrage progressif des benzodiazépines pendant 4 semaines, N 9 <i>versus</i> gestion de l'anxiété, N 9  Séances hebdomadaires	Consommation de benzodiazépines/ des jour Inventaire d'anxiété état-trait de Spielberger Liste de signes de sevrage	4 s et 6 mois	Sorties d'étude : 8 après 1 <sup>re</sup> séance et 17 plus tard Réduction de la sévérité des signes de sevrage par la gestion des plaintes <i>versus</i> la gestion de l'anxiété ( $p < 0,05$ ) Arrêt total des benzodiazépines chez 7/9 patients <i>versus</i> 5/10 À 6 mois, la gestion des plaintes n'est pas différente de la gestion de l'anxiété

**Tableau 38 (suite).** Thérapies cognitivo-comportementales *versus* traitements médicamenteux en particulier benzodiazépines *versus* autres thérapies et gestion du sevrage des benzodiazépines.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Tyrer 1993 (193) TAG-DSM-III N 59 Étude contrôlée randomisée	Médicaments : diothépine, diazépam ou placebo <i>versus</i> T cog-comp <i>versus</i> autoprogramme de gestion de l'anxiété  Durée de 6 s, dose dégressive des médicaments de S 7 à S 10 puis reprise éventuelle	<i>Comprehensive Psychological Rating Scale</i> Échelle brève d'anxiété Échelle d'anxiété-dépression utilisée à l'hôpital et autres mesures	10 s, 1 et 2 ans	Pas de différence significative de l'efficacité des 3 traitements
Power 1990 (99) TAG-DSM-III ± signes dépressifs N 101 Étude contrôlée randomisée	T cog-comp seule N 19 <i>versus</i> T cog-comp + diazépam 15 mg/j/6s puis 10 mg/j/S 7 et 5 mg/j/S 8 N 21 <i>versus</i> T cog-comp + placebo N 18 <i>versus</i> diazépam idem plus haut N 22 <i>versus</i> placebo N 18	HAM-A <i>Symptom Rating Test</i> <i>General Health Questionnaire</i>	10 s et 6 mois	Avant 4 S : pas de différence significative de l'efficacité des traitements À 4 S : efficacité T cog-comp significative <i>versus</i> placebo À S 10 : sevrage diazépam bien toléré dans les 2 groupes À 10 semaines et 6 mois, efficacité significative de T cog-comp seule ou associée au diazépam ou au placebo <i>versus</i> diazépam seul et placebo seul
Onyett 1988 (136) Anxiété non spécifiée Patients sous benzodiazépines ≥ 4 mois N 18 Étude partiellement randomisée	T comp de groupe de 4-5 patients N 9 <i>versus</i> T comp individuelle N 9 Pendant 6 semaines	Questionnaire de l'anxiété morbide Inventaire de dépression de Beck Échelles visuelles analogiques	de Post-thérapie et après 15 semaines de suivi	Étude du sevrage des benzodiazépines Réduction significative de la dose de benzodiazépines en post-thérapie avec maintien de la réduction de dose pendant le suivi de 15 semaines comparable dans les 2 groupes Sevrages complets : 3 en thérapie de groupe, 2 en thérapie individuelle
Lindsay 1987 (102) N 40 TAG Étude contrôlée randomisée	2 séances par semaine pendant 4 semaines : T cog-comp N 10 <i>versus</i> gestion du stress N 10 <i>versus</i> lorazépam 3 mg/j/10 jours puis 2 mg/j/10 j et 1 mg/j les 10 derniers jours N 10 <i>versus</i> liste d'attente N 10	Questionnaire général de santé Échelle d'anxiété de Zung Questionnaire modifié de la perception autonome Questionnaire d'anxiété cognitive	Post-thérapie et 3 mois de suivi	Benzodiazépines plus rapidement efficaces dès le milieu de la 1 <sup>re</sup> semaine <i>versus</i> psychothérapies ensuite pas de différence significative entre les 3 traitements actifs  Après 3 mois d'arrêt des thérapies, pas de différence entre T cog-comp et la gestion du stress Le groupe lorazépam n'a pas pu être évalué en raison de l'impossibilité d'arrêter le traitement

T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. T comp : thérapie comportementale. S ou s : semaine.

**Les thérapies cognitivo-comportementales représentent une alternative aux traitements médicamenteux, en particulier aux benzodiazépines (grade A).**

## IX. EFFET DES PSYCHOTHERAPIES SUR LA CONSOMMATION DES PSYCHOTROPES

En fin de thérapie comportementale, cognitive ou cognitivo-comportementale, les patients ayant un TAG réduiraient significativement leur consommation de psychotropes (*tableau 40*).

**Tableau 39.** Effets des psychothérapies sur la consommation des psychotropes.

Auteur, année, étude	Groupes d'intervention	Résultats
Öst 2000 (104) TAG-DSM-III-R sans DM N 36	Relaxation <i>versus</i> T cog 12 séances/12 semaines	Efficacité de la relaxation non significativement différente de T cog Réduction de la consommation de psychotropes <i>versus</i> le début de l'étude ( $p < 0,01$ )
Durham 1999 (111) TAG-DSM-III-R-ADIS-R N 110 dont 80 % avec un autre diagnostic de l'axe I et 46 % avec un trouble de la personnalité	T cog pendant 6 mois <i>versus</i> psychothérapie analytique pendant 6 mois	T cog plus efficace que psychothérapie analytique ( $p < 0,01$ à $0,001$ ) Pas de différence entre gestion de l'anxiété et psychothérapie analytique À 1 an de suivi, réduction de la consommation de psychotropes dans groupe T cog (de 66 à 38 %) <i>versus</i> psychothérapie analytique (de 65 à 82 %) et gestion de l'anxiété (de 87 à 82 %) $p < 0,01$
66 % sous psychotropes à l'entrée dans l'étude	<i>versus</i> gestion de l'anxiété	
White 1992 (94) TAG-DSM-III-R-ADIS-R N 119	Livret «Stresspac» de contrôle de l'anxiété T cog N 39	Pas de différence entre T cog, T comp et T cog-comp, toutes ayant une efficacité significative <i>versus</i> le placebo ou la liste d'attente
	T comp N 36	Pendant 6 mois de suivi, réduction significative du nombre de consultations et de la prescription de benzodiazépines dans les 3 groupes, plus marquée dans les groupes comportant T cog
	T cog- comp N 34	
Barlow 1992 (90) TAG-DSM-III-ADIS-R N 65	T cog N 13 <i>versus</i> relaxation-exposition N 10	En post-thérapie, pas de différence entre la relaxation-exposition, T cog et la combinaison des 2, toutes ayant une efficacité significative <i>versus</i> la liste d'attente ( $p < 0,05$ )
42 % des patients sous psychotropes à l'entrée dans l'étude	<i>versus</i> combinaison des 2 : N 11 <i>versus</i> liste d'attente N 10	Réduction du pourcentage de consommateurs de psychotropes de 42 à 26, 15, 10 et 6 % des patients en post-thérapie pour chaque groupe respectif
Butler 1991 (92) TAG-DSM-III-R-ADIS N 57	Thérapie individuelle, moy de 10 séances/3 mois :	En fin de thérapie et à 6 mois : T cog-comp plus efficace sur anxiété et dépression <i>versus</i> T comp ( $p < 0,05$ à $p < 0,01$ )
47 % sous psychotropes à l'entrée dans l'étude	T cog-comp N 19 <i>versus</i> T comp N 19  <i>versus</i> liste d'attente N 19	Réduction de la consommation de psychotropes de 47 à 24 % en post-thérapie puis à 15 % à 6 mois de suivi dans les 2 groupes traités À 18 mois de suivi, seuls 3 patients encore sous psychotropes

T cog : thérapie cognitive. T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. T comp : thérapie comportementale.

**Les thérapies cognitivo-comportementales se sont avérées aussi efficaces que les psychotropes (représentés surtout par les benzodiazépines) sur la mesure de l'anxiété : 70 % de patients améliorés *versus* 60 % (grade A).**

**Les thérapies cognitivo-comportementales permettent un maintien du gain thérapeutique supérieur à celui des psychotropes (grade A). Elles entraîneraient une réduction de la consommation des psychotropes (grade B) et pourraient faciliter le sevrage des benzodiazépines (grade B).**

## X. RECAPITULATIF DES MOYENS THERAPEUTIQUES

**Tableau 40.** Récapitulatif des moyens thérapeutiques du TAG.

Médicaments commercialisés en France AMM dans le TAG	Nombre d'études et niveau de preuve
Benzodiazépines	11 ECR grade B
Buspirone	2 méta-analyses de 8 et 6 ECR chacune et 21 ECR grade A
Venlafaxine LP	3 ECR de forte puissance grade A
<b>Sans AMM dans le TAG*</b>	
Hydroxyzine	5 ECR grade B
Imipramine	3 ECR grade B
Paroxétine	1 ECR grade B
Béta-bloquants	non évalués dans le TAG
Euphytose	1 ECR grade B dans les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse, pas d'informations dans le TAG
<b>Psychothérapies</b>	
Thérapie cognitive	5 ECR grade A
Relaxation musculaire appliquée	5 ECR grade A
Thérapie comportementale	16 ECR grade A
Thérapie cognitivo-comportementale	12 ECR grade A
Psychothérapie analytique	efficacité inférieure à T cog-comp 2 ECR grade B
Thérapie non directive de Rogers	efficacité inférieure à T cog-comp 4 ECR grade B
<b>Combinaison médicaments-psychothérapies</b>	
Combinaison benzodiazépines-thérapie cognitivo-comportementale	1 ECR grade C
Combinaison autres anxiolytiques-psychothérapies	Non évaluée
<b>Médicaments versus thérapies cognitivo-comportementales</b>	1 méta-analyse de 35 EC et 2 ECR grade A : efficacité comparable en post-thérapie et maintien à long terme du gain thérapeutique des thérapies cognitivo-comportementales versus les médicaments en majorité benzodiazépines
<b>Autres thérapies</b>	
Conseils	1 ECR grade C
Exercice physique	1 méta-analyse de 104 études ( dont de rares ECR, chiffre non précisé) dans l'anxiété en général grade A, pas d'informations dans le TAG
Yoga	Non évalué dans le TAG
Acupuncture	Efficacité inférieure à T cog-comp 1 ECR dans la névrose d'angoisse grade C
Acupuncture + thérapie comportementale	1 ECR dans la névrose d'angoisse grade C
Pseudoméditation	efficacité inférieure à T cog-comp 1 ECR grade C
Psychothérapie d'inspiration analytique	efficacité inférieure à T cog-comp 1 ECR grade C
Hypnose	Non évalué dans le TAG

AMM : autorisation de mise sur le marché. \* le fébarbamate, difébarbamate, phénobarbital et les neuroleptiques, bien qu'ayant montré un effet anxiolytique dans le TAG, ne sont pas recommandés par les experts en raison de leurs effets secondaires. Pour l'évaluation dans le TAG des molécules non commercialisées en France cf. section « médicaments n'ayant pas l'AMM dans le TAG » avec la mention « non commercialisé en France ». T cog-comp : thérapie cognitivo-comportementale. ECR : étude contrôlée randomisée. EC : étude contrôlée.

## XI. QUELQUES PRINCIPES DE STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les études relatives à la stratégie de prise en charge thérapeutique du TAG sont rares. Quelques principes peuvent néanmoins être dégagés des conclusions des chapitres précédents, que celles-ci aient un niveau de preuve ou qu'il s'agisse d'un consensus d'experts.

Le projet thérapeutique doit être établi au cas par cas, en fonction :

- de l'histoire complète incluant les addictions, la comorbidité à d'autres troubles psychiatriques, les interactions possibles aux médicaments concomitants et éventuellement les résultats des traitements anxiolytiques antérieurs et leur toxicité ;
  - de la sévérité du TAG, de sa durée ;
  - de l'existence de troubles de la personnalité ;
  - du retentissement fonctionnel des symptômes ;
  - de l'existence ou non de stress chroniques ;
  - des attentes de la thérapie.
- Les mesures générales sont indispensables. Elles ont pour but :
    - d'informer le patient sur sa maladie ;
    - de préciser les règles hygiéno-diététiques à respecter ;
    - de fournir une psychothérapie d'accompagnement, non spécialisée, et des conseils.
  - Les psychothérapies structurées, en particulier les thérapies cognitivo-comportementales, en fonction de leur accessibilité et du choix du patient, doivent être privilégiées par rapport aux traitements médicamenteux car leur efficacité est comparable, et peut de plus se maintenir sur une durée de 6 mois au moins (grade A) (cf. méta-analyse de Gould (98)). Elles ont l'avantage d'être dénuées des effets indésirables des traitements médicamenteux.
  - Parmi les traitements médicamenteux, plusieurs options sont possibles :
    - les benzodiazépines (grade B) dont la prescription limitée en raison du risque de sédation et de dépendance ne peut être envisagée que sur une courte période, de 12 semaines au maximum, incluant la période de sevrage progressif ;
    - la venlafaxine LP (grade A) ou la bupirone (grade A) ;
    - l'imipramine (grade B) ou la paroxétine (grade B) qui n'ont pas l'AMM dans cette indication.En dehors des benzodiazépines, ces médicaments ont un délai d'action de 1 à 3 semaines.
  - La durée de traitement du TAG est de 6 mois au moins. Quelles que soient les modalités de traitement, il est recommandé de réévaluer l'état du patient 1 à 2 semaines après la 1<sup>re</sup> consultation puis toutes les 6 semaines.
  - Bien qu'insuffisamment documentée, la combinaison du traitement médicamenteux à la thérapie cognitivo-comportementale (grade C) ou psychanalytique peut constituer une alternative selon les experts.
  - Dans les formes modérées, l'hydroxyzine (grade B) ou la phytothérapie par euphytose (grade B dans les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse), tous 2 sans AMM dans le TAG, peuvent être préconisés. L'association de chacun de ces traitements aux

thérapies cognitivo-comportementales peut être nécessaire. La combinaison de l'acupuncture à la thérapie cognitive est également conseillée (grade C).

- Forme du sujet âgé

- Psychothérapies chez le sujet âgé

Un seule étude concernant le sujet âgé de plus de 55 ans (110) conclut qu'une séance hebdomadaire de thérapie cognitivo-comportementale de groupe aurait une efficacité comparable à la psychothérapie non directive de Rogers (grade C). Les psychothérapies de soutien non spécialisées et les formes plus élaborées de psychothérapies sont conseillées en association ou non aux anxiolytiques (accord professionnel).

- Traitements médicamenteux chez le sujet âgé

Dans la tranche d'âge  $\geq 65$  ans, les articles sont anciens, rares, et traitent plus de la sécurité des médicaments que de leur efficacité.

Évaluation de l'efficacité des traitements médicamenteux

Trois études de l'efficacité respective des benzodiazépines (194, 195) et de buspirone (196) chez les sujets âgés anxieux sans individualisation des résultats dans le TAG ont été identifiées. La venlafaxine LP et l'hydroxyzine n'ont pas été évaluées chez le sujet âgé.

Benzodiazépines *versus* placebo

L'effet anxiolytique de l'oxazépam (1/2 vie courte) et du kétazolam (1/2 vie intermédiaire) est significatif *versus* placebo respectivement dans un groupe de 220 sujets âgés ayant une névrose d'angoisse (195) et 63 sujets âgés ayant un TAG-DSM-III (194) (tableau 41).

**Tableau 41.** Benzodiazépines *versus* placebo chez le sujet âgé (études contrôlées randomisées).

Auteur, année, étude	Groupe d'intervention	Groupe témoin	Critères de jugement	Suivi	Résultats
Koepke 1982 (195) N 220 ambulatoires dont 219 d'âge $\geq 60$ ans 91 % avec névrose d'angoisse, 2/3 avec pathologie organique associée (cardiaque ou autre), les 3/4 avec médicaments concomitants	Oxazépam N 108 30 à 45 mg/j/4s	N 112	HAM-A Liste des symptômes de Hopkins-35 Échelle d'impression clinique globale du médecin et du patient Échelle des symptômes cibles du médecin avec EI	4 s	Sorties d'étude 17 % (dif ns entre les 2 groupes) Analyse des cas avec étude complète N 91 dans chaque groupe Efficacité significative d'oxazépam <i>versus</i> le placebo sur les 3 critères Pas de différence de la fréquence de la somnolence dans les 2 groupes ( $p < 0,23$ )
Bresolin 1988 (194) N 63 sujets d'âge $\geq 65$ ans TAG-1 mois sans pathologie cardiaque ou rénale	Kétazolam N 31 15 ou 30 mg/j/2 ou 4 s si efficace	N 32	HAM-A Échelle d'impression clinique globale Réponse si score HAM-A $\leq 25$ %	2 et 4 s	Sorties d'étude 5 % Efficacité significative du kétazolam <i>versus</i> placebo ( $p < 0,001$ ) à S 2 et S 4 EI chez 4 patients sous kétazolam 15 mg, chez 2 patients sous kétazolam 30 mg et chez 2 patients sous placebo

HAM-A : échelle d'anxiété d'Hamilton. EI : événement indésirable. s : semaine.

### Buspirone *versus* placebo

Chez 20 sujets âgés ayant des symptômes d'anxiété, la buspirone à la posologie usuelle de 18,5 mg/j pendant 4 semaines s'est avérée significativement efficace sur les critères habituels de l'échelle d'anxiété d'Hamilton et l'échelle d'impression clinique globale *versus* le placebo, avec une sécurité acceptable (196) (grade C).

– Évaluation de la sécurité des traitements médicamenteux chez le sujet âgé

La prescription des benzodiazépines chez le sujet âgé doit être très prudente. La réduction de moitié de la posologie des benzodiazépines est impérative en raison des modifications pharmacocinétiques dans cette tranche d'âge et de la toxicité cognitive de ces produits incluant les troubles mnésiques, les troubles de l'attention et des performances psychomotrices avec un risque accru de chutes *versus* les sujets âgés témoins (197-199) (Vidal 2000).

L'étude cas-témoins de Ray chez 1 021 patients avec une fracture du col du fémur *versus* 5 606 témoins extraits du fichier informatique du Medicaid du Michigan souligne le risque significatif de fracture du col du fémur sous psychotropes chez le sujet âgé. Dans cette étude, la relation cause-effet n'a pas été établie. Le risque de fracture était associé aux psychotropes à ½ vie longue (flurazépam, diazépam et chlordiazépoxyde) (*odds ratio* 1,8  $p < 0,001$ ), aux antidépresseurs tricycliques (amitryptiline, doxépine et imipramine (*odds ratio* 2,0  $p < 0,001$ ) et aux neuroleptiques (thioridazine, halopéridol et chlorpromazine) (*odds ratio* 2,0  $p < 0,001$ ) *versus* les psychotropes à ½ vie courte tels que la diphenhydramine, hydroxyzine et chloral (*odds ratio* 1,1  $p > 0,2$ ).

Passaro (199) a rapporté dans sa série de 1 874 sujets âgés, consommateurs âgés de benzodiazépines 2 fois plus de risque de chutes sous benzodiazépines à ½ vie très courte ou courte mais la proportion de patients sous benzodiazépines à ½ vie longue était nettement plus faible.

Les neuroleptiques ne sont pas recommandés du fait du risque de dyskinésies tardives.

L'hydroxyzine peut être utilisée sur de courtes périodes en évaluant le risque de syndrome anticholinergique (200). Elle peut constituer une alternative intéressante en cas de conduite addictive.

**Au total, chez le sujet âgé, les études sont rares et anciennes. Le risque de toxicité des traitements médicamenteux est majoré. La prescription des benzodiazépines est recommandée à ½ dose. Leur usage dans ce groupe d'âge doit être limité en raison du risque de chutes (grade B) et de réactions paradoxales. Les thérapies cognitivo-comportementales ou la thérapie non directive sont conseillées seules (grade C) ou en association aux médicaments. Une activité physique régulière est conseillée. La prise en charge par l'entourage et le soutien social sont indispensables.**

- Association à un trouble de la personnalité

Il existe de rares études évaluant les psychothérapies ou les traitements médicamenteux dans le TAG associé aux troubles de la personnalité.

En ce qui concerne les psychothérapies, la thérapie cognitive (2 études) *versus* la psychanalyse (1 étude) a été étudiée dans le TAG-DSM-III-R associé dans la moitié des cas à un trouble de la personnalité le plus souvent évitante ou dépendante (105, 111, 201). Les résultats sont en faveur de la thérapie cognitive dans le TAG associé à un trouble de la personnalité (grade C).

L'étude de Tyrer (193) a évalué l'effet de la personnalité sur la réponse aux traitements médicamenteux (dithépine ou diazépam) *versus* la thérapie cognitivo-comportementale ou un programme de *self help* concernant globalement un groupe de 210 patients ambulatoires ayant une dysthymie, un trouble panique ou un TAG-DSM-III chez 59 d'entre eux : les résultats ont été présentés globalement sans individualisation des résultats dans le TAG.

**En cas d'anxiété associée à un trouble de la personnalité, la thérapie cognitive (grade C) ou la psychothérapie analytique sont conseillées, en fonction des attentes du patient. L'association à un anxiolytique peut être nécessaire.**

- Forme de l'alcoolique

Il est indispensable de réévaluer le TAG après obtention de l'abstinence ou d'une tempérance avant de décider d'un traitement complémentaire.

Il est recommandé d'éviter les benzodiazépines hors sevrage thérapeutique en raison du risque de dépendance. Le risque de sensations vertigineuses sous buspirone limite son indication chez l'alcoolique.

En plus du soutien psychosocial au long cours et de l'apprentissage des méthodes d'abstinence, l'hydroxyzine peut être conseillée. Les thérapies cognitivo-comportementales sont recommandées en fonction de leur accessibilité, de leur faisabilité et du choix du patient.

- En cas de facteur de comorbidité complexe ou d'un doute diagnostique, le recours au spécialiste est recommandé.

## **XII. RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DU TAG-DSM-III (SANTÉ CANADA 1996)**

Une analyse critique de la littérature relative au traitement du TAG-DSM-III a été publiée en 1996 par Antony et coll. (202).

Elle était destinée aux chercheurs et professionnels de la santé et de la santé mentale. La recherche documentaire informatisée a porté de 1979 à 1996. Les études retenues devaient répondre aux critères suivants :

- essais contrôlés randomisés ;
- au moins 10 participants par groupe de traitement ;
- les critères diagnostiques ne devaient pas être antérieurs à ceux du DSM-III ;
- les études portant sur des groupes mixtes d'anxieux n'ont pas été retenues sauf s'il était possible d'individualiser les patients ayant un TAG.

L'analyse a concerné les traitements médicamenteux et les psychothérapies.

Parmi les médicaments, seules les benzodiazépines, la buspirone et l'imipramine ont été envisagées. Parmi les psychothérapies, les thérapies cognitivo-comportementales ont été comparées aux autres thérapies et aux traitements médicamenteux. Les conclusions relatives aux avantages et inconvénients de chacun des 3 traitements pharmacologiques sont similaires aux résultats de notre analyse. Concernant les psychothérapies, les auteurs rapportent également la supériorité des thérapies cognitivo-comportementales.

---

## PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

---

**Le groupe de travail propose les actions futures suivantes :**

- études de l'efficacité des traitements médicamenteux *versus* les psychothérapies *versus* leur association ;
- études de l'efficacité de la psychothérapie analytique ;
- études de l'efficacité des conseils ;
- études de l'efficacité de la buspirone, de la venlafaxine LP et de la paroxétine chez le sujet âgé.

## ANNEXE 1 . ÉCHELLES D'ANXIÉTÉ ET QUESTIONNAIRES

### ÉCHELLE D'APPRÉCIATION DE L'ANXIÉTÉ D'HAMILTON \*

#### Traduction française P. Pichot

0 : absent - 1 : léger - 2 : moyen - 3 : fort - 4 : maximal

1 - HUMEUR ANXIEUSE : \_\_\_\_\_

Inquiétude - Attente du pire - Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité

2 - TENSION : \_\_\_\_\_

Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place

3 - PEURS : \_\_\_\_\_

Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule

4 - INSOMNIE : \_\_\_\_\_

Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes

5 - FONCTIONS INTELLECTUELLES

(COGNITIVES) : \_\_\_\_\_

Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire

6 - HUMEUR DÉPRESSIVE : \_\_\_\_\_

Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée

7 - SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (MUSCULAIRES) : \_\_\_\_\_

Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements de dents - Voix mal assurée

8 - SYMPTÔMES SOMATIQUES GÉNÉRAUX (SENSORIELS) : \_\_\_\_\_

Tintements d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements

9 - SYMPTÔMES CARDIO-VASCULAIRES :

Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battement des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles

10 - SYMPTÔMES RESPIRATOIRES :

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Soupirs - Sensations d'étouffement - Dyspnée

11 - SYMPTÔMES

GASTRO-INTESTINAUX :

Dyspepsie : douleur avant ou après le repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation

12 - SYMPTÔMES

GÉNITO-URINAIRES : \_\_\_\_\_

Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Aménorrhée - Difficultés pour avaler - Vents - « Coliques » abdominales - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Éjaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance

13 - SYMPTÔMES DU SYSTÈME NERVEUX AUTONOME : \_\_\_\_\_

Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Vertiges - Tendance à la sudation - Céphalée de tension - Horripilation

14 - COMPORTEMENT LORS

DE L'ENTRETIEN : \_\_\_\_\_

GÉNÉRAL :

Tendu non à son aise - Agitation nerveuse : des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir - Instabilité va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur faciale

PHYSIOLOGIQUE :

Avale sa salive - Érucations - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/min - Réflexes tendineux vifs - Tremblement - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières

\* D'après Bouvard M. et Cottraux J. (57)

### ÉCHELLE DE COVI \*

Coter selon l'intensité les trois rubriques ci-après.

La présence d'un seul des symptômes proposé suffit pour effectuer la cotation.

Si plusieurs de ces symptômes sont présents, la cotation sera effectuée sur le plus sévère.

---

	1	2	3	4	5
	Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup	Énormément
Discours du SUJET	Nerveux, pas dans son assiette, agité, effrayé sans raison, peureux, tendu, noué, doit éviter certaines conduites, certains lieux, difficultés à se concentrer				
Comportement	Semble effrayé, mal à l'aise, agité, angoissé				
Plaintes somatiques	Sudation, tremblements, sensation de striction cardiaque, tachycardie, oppression respiratoire, sensation de chaud ou froid, sommeil agité, estomac noué, boule dans la gorge				

---

\* D'après Guelfi JD (58)

## QUESTIONNAIRE SUR LES INQUIÉTUDES DU *PENN STATE* \*

Veillez utiliser l'échelle ci-dessous pour exprimer jusqu'à quel point chacun des énoncés suivants correspond à vous (écrivez le numéro vous représentant en tête de chacun des énoncés).

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Pas du tout caractéristique	Un peu caractéristique	Assez caractéristique	Très caractéristique	Extrêmement caractéristique

---

1. Si je n'ai pas assez de temps pour tout faire, je ne m'en inquiète pas.
2. Mes inquiétudes me submergent.
3. Je n'ai pas tendance à m'inquiéter à propos des choses.
4. Plusieurs situations m'amènent à m'inquiéter.
5. Je sais que je ne devrais pas m'inquiéter, mais je n'y peux rien.
6. Quand je suis sous pression, je m'inquiète beaucoup.
7. Je m'inquiète continuellement à propos de tout.
8. Il m'est facile de me débarrasser de pensées inquiétantes.
9. Aussitôt que j'ai fini une tâche, je commence immédiatement à m'inquiéter au sujet de toutes les autres choses que j'ai encore à faire.
10. Je ne m'inquiète jamais.
11. Quand je ne peux plus rien faire au sujet d'un souci, je ne m'en inquiète plus.
12. J'ai été un inquiet tout au long de ma vie.
13. Je remarque que je m'inquiète pour certains sujets.
14. Quand je commence à m'inquiéter, je ne peux plus m'arrêter.
15. Je m'inquiète tout le temps.
16. Je m'inquiète au sujet de mes projets jusqu'à ce qu'ils soient terminés.

\*Tous droits réservés, Université Laval, 1991. Traduit par Hélène Letarte, Mark H. Freeston, & Robert Ladouceur. D'après Bouvard M. et Cottraux J. (57)

## POURQUOI S'INQUIÉTER? \*

Tout le monde s'inquiète de temps en temps. Vous retrouvez ci-dessous une série d'énoncés qui peuvent se rapporter aux inquiétudes. Veuillez utiliser l'échelle ci-dessous pour exprimer jusqu'à quel point chacun des énoncés suivants vous correspondent (écrivez le numéro vous représentant, devant chacun des énoncés).

---

	1	2	3	4	5
	pas du tout correspondant	un peu correspondant	assez correspondant	très correspondant	tout à fait correspondant
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					

\* Tous droits réservés. Josée Rhéaume, Mark H. Freeston, Michel J. Dugas, Hélène Letarte, & Robert Ladouceur. Laboratoire de thérapies comportementales, École de psychologie, Université Laval, 1993. D'après Bouvard M. et Cottraux J. (57)

## INTOLÉRANCE À L'INCERTITUDE \*

Voici une série d'énoncés qui représentent comment les gens peuvent réagir à l'incertitude dans la vie. Veuillez utiliser l'échelle ci-dessous pour exprimer jusqu'à quel point chacun des énoncés suivants vous correspond (écrivez le numéro vous représentant, devant chacun des énoncés).

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Pas du tout	Un peu	Assez	Très	Tout à fait
correspondant	correspondant	correspondant	correspondant	

---

1. L'incertitude m'empêche de prendre position.
2. Être incertain(e) veut dire qu'on est une personne désorganisée.
3. L'incertitude rend la vie intolérable.
4. C'est injuste de ne pas avoir de garanties dans la vie.
5. Je ne peux pas avoir l'esprit tranquille tant que je ne sais pas ce qui va arriver le lendemain.
6. L'incertitude me rend mal à l'aise, anxieux(se) ou stressé(e).
7. Les imprévus me dérangent énormément.
8. Ça me frustre de ne pas avoir toute l'information dont j'ai besoin.
9. L'incertitude m'empêche de profiter pleinement de la vie.
10. On devrait tout prévenir pour éviter les surprises.
11. Un léger imprévu peut tout gâcher, même la meilleure des planifications.
12. Lorsque c'est le temps d'agir, l'incertitude me paralyse.
13. Être incertain(e) veut dire que je ne suis pas à la hauteur.
14. Lorsque je suis incertain(e), je ne peux pas aller de l'avant.
15. Lorsque je suis incertain(e), je ne peux pas bien fonctionner.
16. Contrairement à moi, les autres semblent toujours savoir où ils vont dans la vie.
17. L'incertitude me rend vulnérable, malheureux(se) ou triste.
18. Je veux toujours savoir ce que l'avenir me réserve.
19. Je déteste être pris(e) au dépourvu.
20. Le moindre doute peut m'empêcher d'agir.
21. Je devrais être capable de tout organiser à l'avance.
22. Être incertain(e), ça veut dire que je manque de confiance.
23. Je trouve injuste que d'autres personnes semblent certaines face à leur avenir.
24. L'incertitude m'empêche de bien dormir.
25. Je dois me retirer de toute situation incertaine.
26. Les ambiguïtés de la vie me stressent.
27. Je ne tolère pas d'être indécis(e) au sujet de mon avenir.

\* Tous droits réservés. Mark H. Freeston, Michel J;Dugas, Hélène Letarte, Josée Rhéaume et Robert Ladouceur. Laboratoire de thérapies comportementales, École de psychologie, Université Laval, Québec, 1993. D'après Bouvard M. et Cottraux J. (57)

## INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TRAIT

### STAI Forme Y-A \*

		Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1	Je me sens calme.				
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.				
3	Je me sens tendu(e), crispé(e).				
4	Je me sens surmené(e).				
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.				
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).				
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.				
8	Je me sens content(e).				
9	Je me sens effrayé(e).				
10	Je me sens à mon aise.				
11	Je sens que j'ai confiance en moi.				
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.				
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).				
14	Je me sens indécis(e).				
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).				
16	Je suis satisfait(e).				
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).				
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).				
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).				
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.				

\* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi JD (58)

## INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TRAIT

### STAI Forme Y-B \*

		Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.				
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e)				
23	Je me sens content(e) de moi.				
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.				
25	J'ai un sentiment d'échec.				
26	Je me sens reposé(e).				
27	J'ai tout mon sang-froid.				
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je peux plus les surmonter.				
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.				
30	Je suis heureux(se).				
31	J'ai des pensées qui me perturbent.				
32	Je manque de confiance en moi.				
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.				
34	Je prends facilement des décisions.				
35	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.				
36	Je suis satisfait(e).				
37	Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.				
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.				
39	Je suis une personne posée, solide, stable.				
40	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.				

\* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi JD (58)

## DIAGRAMME D'ANXIÉTÉ DE FERRERI (FARD) \*

Cocher pour chaque item la note qui paraît la plus adéquate.

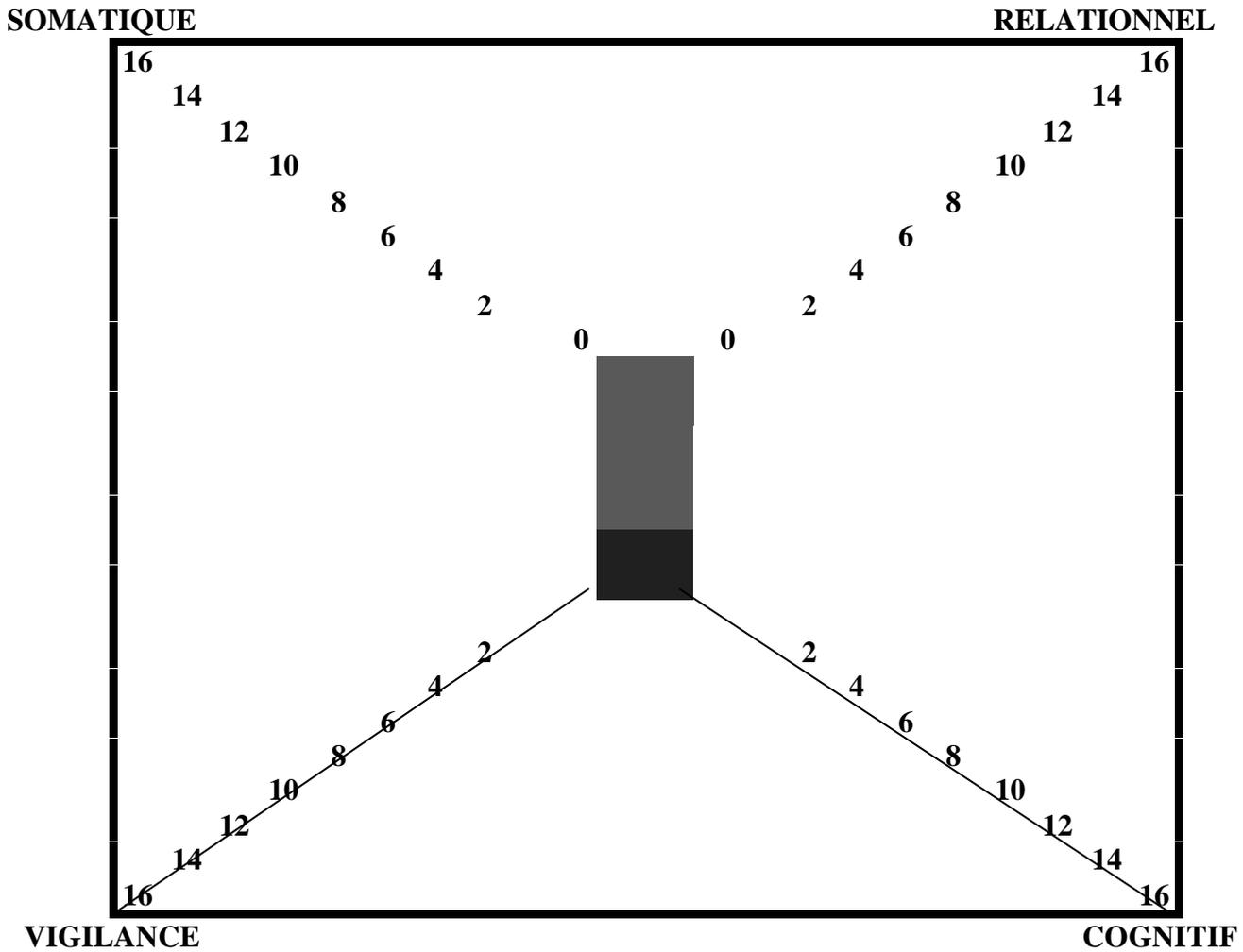
<b>Pôle somatique</b>	<b>Pôle vigilance</b>
Attitude	Irritabilité
€0 Normale. Pas de tension musculaire apparente.	€0 Absente.
€1	€1
€2 Mimique, attitude légèrement tendue. Peut se détendre	€2 Agacement modéré pour des « détails » exprimé verbalement et jugé injustifié.
€3	€3
€4 Mimique, attitude manifestement tendue. Précautions maladroités pour s'asseoir au bord du siège. Recherche d'une position de détente rarement trouvée.	€4 Irritabilité nette intermittente pour des faits banals dont témoignent les propos vifs, tranchants, emportés, inhabituels, perturbant l'atmosphère relationnelle.
€5	€5
€6 Importante tension posturale. Mimique tendue, attitude courbée ou raideur. Détente impossible.	€6 Irritabilité intense permanente, incontrôlée, en paroles et en actes entraînant des difficultés relationnelles majeures.
<b>Troubles neurovégétatifs</b>	<b>Troubles sensoriels</b>
€0 Pas de troubles.	€0 Absent.
€1	€1
€2	€2 Hyperactivité, auditive, visuelle, olfactive, gustative, tactile, gênante.
€3	€3
€4 Troubles neurovégétatifs spontanés, fréquents, gênants.	€4 Hyperréactivité sensorielle nette. Évitement des stimulus habituels.
€5	€5
€6 Troubles neurovégétatifs intenses invalidants.	€6 Hyperréactivité importante. Intolérance handicapante aux stimulus sensoriels habituels.
<b>Douleurs</b>	<b>Troubles du sommeil</b>
€0 Absentes.	€0 Sommeil normal.
€1	€1
€2 Algies intermittentes, discrètes.	€2 Insomnie d'endormissement, sommeil insuffisamment réparateur.
€3	€3
€4 Algies pénibles durables, entraînant une gêne sociale.	€4 Réveils fréquents. Sommeil réduit (interrompu au moins 2 heures) agité, troublé de cauchemars, non réparateur.
€5	€5
€6 Algies intenses permanentes invalidantes.	€6 Moins de 3 heures de sommeil par 24 heures.
€€	€€
<b>TOTAL S</b>	<b>TOTAL V</b>

## DIAGRAMME D'ANXIÉTÉ DE FERRERI (FARD), suite

Cocher pour chaque item la note qui paraît la plus adéquate.

<b>Pôle relationnel</b>	<b>Pôle cognitif</b>	
Appréhension €0 Absente. €1 €2 Inquiétude pour des faits banals, préoccupations corporelles. Peut être momentanément rassuré. €3 €4 Craintes, inquiétudes, préoccupations fréquentes. Appréhension pénible. Est difficilement rassuré.  €5 €6 Inquiétude et préoccupations permanentes. Rassurance inconstante et brève.	Concentration €0 Pas de difficulté. €1 €2 Concentration et mémoire requièrent un effort inhabituel. €3 €4 Signale une baisse de ses capacités intellectuelles (attention, concentration, mémoire) éprouvée à la lecture, la conversation, le calcul, la télévision.  €5 €6 Troubles gênant l'entretien. Difficulté de compréhension et de mémorisation des informations banales.	
<b>Tension intérieure</b>	<b>Lassitude</b>	
€0 Calme €1 €2 Tension passagère inhabituelle. Tremblements. Agitation discrète. €3 €4 Sentiment permanent de tension intérieure, incapacité à se détendre. Crises d'anxiété intermittentes. Agitation stérile manifeste. €5 €6 Anxiété majeure durable. Désarroi. Agitation importante.	€0 Absente. €1 €2 Difficulté à entreprendre les activités (professionnelles, scolaires, domestiques). €3 €4 Sentiment pénible d'effort pour mener à bien les activités quotidiennes. Impression intermittente d'être « bloqué ».  €5 €6 Sentiment douloureux d'épuisement. Impression durable d'être « paralysé ». Incapacité à agir momentanément.	
<b>Difficulté de contact</b>	<b>Doute – indécision</b>	
€0 Absente.  €1 €2 Sentiment d'inconfort, engendré par certaines situations, certaines relations à autrui, qui peut être relativement contrôlé. Gêne sociale minime. €3 €4 Sentiment de malaise net incontrôlé lors de certaines situations ou en présence d'autrui, qui est prévenu par des conduites d'évitement. Gêne sociale nette. €5 €6 Sentiment de malaise insurmontable dans des situations banales ou en présence d'autrui qui ne peuvent être évitées. Difficulté de contact. Gêne sociale invalidante.	€0 Absente.  €1 €2 Hésite longuement pour prendre des décisions.  €3 €4 Doubte de ses capacités, perte de confiance en soi, peur de se tromper. Inconfort douloureux constant pour prendre une décision longtemps ruminée. Gêne sociale nette. €5 €6 Incapacité à prendre initiatives et/ou décisions. Insécurité manifeste. Retentissement social invalidant.	
€€	TOTAL R €€	TOTAL C
SCORE TOTAL : S + V + R + C =		

### DIAGRAMME D'ANXIÉTÉ FARD (suite)



\* D'après Guelfi JD (58)

**QUESTIONNAIRE BATE (de BONIS Anxiété Trait-État) \***

	Tout à fait faux, jamais	0	1	2	3	4
1	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai senti que j'avais la gorge nouée.					
2	Au cours de ces huit derniers jours, je me suis fait du souci à propos de tout et de rien.					
3	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai ressenti une impression de tension, j'étais contracté(e), tendu(e), sur les nerfs.					
4	J'ai eu, au cours de ces huit derniers jours, la chair de poule ou des frissons qui n'étaient pas dus au froid.					
5	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de penser que j'étais inutile et que je ne servais pas à grand-chose.					
6	Au cours de ces huit derniers jours, je me suis fait du mauvais sang pour rien.					
7	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai été constipé(e)					
8	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de pleurer.					
9	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de faire des cauchemars.					
10	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai eu des palpitations qui n'étaient pas liées à un effort.					
11	En ce moment, je ne supporte pas la foule.					
12	En ce moment, je sens que je ne pourrais pas supporter la vue d'un serpent.					
13	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai eu le vertige.					
14	Au cours de ces huit derniers jours, je me suis évanoui(e).					
15	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de transpirer sans que cela soit dû à une température élevée.					
16	Au cours de ces huit derniers jours, j'étais agité(e) au point de ne pouvoir rester en place.					
17	J'ai eu, au cours de ces huit derniers jours, des envies de manger.					
18	Au cours de ces huit derniers jours, je me suis senti(e) oppressé(e).					

**QUESTIONNAIRE BATE (de BONIS Anxiété Trait-État) suite**

		Tout à fait faux, jamais	0	1	2	3	4
				Quelquefois ou un peu	Assez vrai ou assez souvent	Vrai ou souvent	Tout à fait vrai ou toujours
19	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de rougir.						
20	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai été tourmenté(e) par l'opinion des autres sur moi.						
21	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé de trembler.						
22	En ce moment, je me sens fatigué(e).						
23	En ce moment, je ne me sens pas heureux(se).						
24	En ce moment, j'ai l'impression que je ne suis bon(ne) à rien.						
25	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai éprouvé une peur diffuse de l'avenir que je n'arrive pas à expliquer.						
26	Au cours de ces huit derniers jours, je ne pouvais pas rester seul(e), la solitude me faisait peur.						
27	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai eu des maux d'estomac.						
28	En ce moment, je redoute de monter en voiture.						
29	J'ai eu, au cours de ces huit derniers jours, les pieds ou les mains glacés.						
30	En ce moment, je sais que je ne pourrais pas supporter la vue d'un rat.						
31	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai eu mal à la tête.						
32	Au cours de ces huit derniers jours, il m'est arrivé d'appréhender le pire, d'avoir le pressentiment qu'il allait m'arriver quelque chose de mauvais.						
33	Au cours de ces huit derniers jours, j'ai eu la diarrhée.						
34	En ce moment, je sens que je ne pourrais pas supporter la vue d'une araignée.						
35	Au cours de ces huit derniers jours, j'étais tellement énervé(e) que j'avais du mal à m'endormir.						
36	En ce moment, je ne peux pas rester dans l'obscurité, j'ai peur du noir						
37	Au cours de ces huit derniers jours, cela m'énervait d'être obligé(e) d'attendre.						

**QUESTIONNAIRE BATE (de BONIS Anxiété Trait-État) suite**

	Tout à fait faux, jamais	0	1	2	3	4
				Assez vrai ou assez souvent	Vrai ou souvent	Tout à fait vrai ou toujours
1	J'ai peur des rats.					
2	J'ai tendance à être tellement énervé(e) que j'ai du mal à m'endormir.					
3	J'ai tendance à me faire du souci à propos de tout et de rien.					
4	J'ai tendance à être constipé(e).					
5	J'ai peur des araignées.					
6	J'éprouve habituellement une peur diffuse de l'avenir que je n'arrive pas à expliquer.					
7	Je suis habituellement fatigable.					
8	Je suis sujet(te) à des tremblements.					
9	J'ai toujours envie de manger.					
10	Enfant, j'étais d'une santé fragile.					
11	J'ai tendance à m'évanouir facilement.					
12	J'ai tendance à penser qu'il va arriver quelque chose de mauvais ; j'appréhende le pire.					
13	J'ai tendance à me tourmenter à propos de ce que les gens pensent de moi.					
14	Lorsque j'étais petit(e), mes parents étaient sévères avec moi.					
15	Je suis sujet(te) à des périodes d'agitation au cours desquelles je suis incapable de rester en place.					
16	J'ai tendance à me faire du mauvais sang pour rien.					
17	Je me sens pas heu(re)u(se) en général.					
18	J'ai tendance à avoir peur de la foule.					

### QUESTIONNAIRE BATE (de BONIS Anxiété Trait-État) suite

- 
- 19 J'ai facilement des maux d'estomac.
- 
- 20 Je suis habituellement tendu(e) et contracté(e), sur les nerfs.
- 
- 21 J'ai tendance à transpirer facilement même lorsqu'il ne fait pas très chaud.
- 
- 22 Je suis facilement oppressé(e).
- 
- 23 Lorsque j'étais petit(e), mes parents souhaitaient que je fasse du sport.
- 
- 24 J'ai tendance à me dire que je ne suis bon(ne) à rien.
- 
- 25 J'ai tendance à avoir la diarrhée.
- 
- 26 J'ai tendance à avoir la gorge nouée (serrée).
- 
- 27 J'ai tendance à avoir les pieds ou les mains glacés.
- 
- 28 Je suis prédisposé(e) à avoir des maux de tête.
- 
- 29 J'ai peur de serpents.
- 
- 30 J'ai tendance à avoir le vertige.
- 
- 31 En général, j'ai peur en voiture.
- 
- 32 En général, je pleure facilement.
- 
- 33 J'ai tendance à faire des cauchemars.
- 
- 34 En général, cela m'énerve d'être obligé(e) d'attendre.
- 
- 35 En général, je n'aime pas l'obscurité, j'ai peur du noir.
- 
- 36 J'ai tendance à avoir la chair de poule ou des frissons même s'il ne fait pas froid.
- 
- 37 J'ai tendance à penser que je ne sers pas à grand-chose, que je suis inutile
- 
- 38 Je rougis facilement.
- 
- 39 Habituellement, je n'aime pas rester seul(e) la solitude me fait peur.
- 
- 40 J'ai tendance à avoir des palpitations sans que cela s'explique par un effort.

\* DeBonis M. D'après Guelfi JD (58)

**ÉCHELLE D'ANXIÉTÉ-DÉPRESSION UTILISÉE À L'HÔPITAL \***  
**(HAD pour *Hospital Anxiety-Depression scale*)**

	<b>A</b>	Je me sens tendu ou énervé :
	<b>3</b>	La plupart du temps
	<b>2</b>	Souvent
	<b>1</b>	De temps en temps
	<b>0</b>	Jamais
<b>D</b>		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :
<b>0</b>		Oui, tout autant
<b>1</b>		Pas autant
<b>2</b>		Un peu seulement
<b>3</b>		Presque plus
	<b>A</b>	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :
	<b>3</b>	Oui, très nettement
	<b>2</b>	Oui, mais ce n'est pas trop grave
	<b>1</b>	Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
	<b>0</b>	Pas du tout
<b>D</b>		Je ris facilement et vois le bon côté des choses :
<b>0</b>		Autant que par le passé
<b>1</b>		Plus autant qu'avant
<b>2</b>		Vraiment moins qu'avant
<b>3</b>		Plus du tout
	<b>A</b>	Je me fais du souci :
	<b>3</b>	Très souvent
	<b>2</b>	Assez souvent
	<b>1</b>	Occasionnellement
	<b>0</b>	Très occasionnellement
<b>D</b>		Je suis de bonne humeur :
<b>0</b>		Jamais
<b>1</b>		Rarement
<b>2</b>		Assez souvent
<b>3</b>		La plupart du temps
	<b>A</b>	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :
	<b>3</b>	Oui, quoi qu'il arrive
	<b>2</b>	Oui, en général
	<b>1</b>	Rarement
	<b>0</b>	Jamais
<b>D</b>		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
<b>0</b>		Presque toujours
<b>1</b>		Très souvent
<b>2</b>		Parfois
<b>3</b>		Jamais
	<b>A</b>	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :
	<b>3</b>	Jamais
	<b>2</b>	Parfois
	<b>1</b>	Assez souvent

**ÉCHELLE D'ANXIÉTÉ-DÉPRESSION UTILISÉE À L'HÔPITAL  
(HAD pour *Hospital Anxiety-Depression scale*) suite**

	<b>0</b>	Très souvent
<b>D</b>		Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
<b>0</b>		Plus du tout
<b>1</b>		Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
<b>2</b>		Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
<b>3</b>		J'y prête autant d'attention que par le passé
	<b>A</b>	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :
	<b>3</b>	Oui, c'est tout à fait le cas
	<b>2</b>	Un peu
	<b>1</b>	Pas tellement
	<b>0</b>	Pas du tout
<b>D</b>		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
<b>0</b>		Autant qu'avant
<b>1</b>		Un peu moins qu'avant
<b>2</b>		Bien moins qu'avant
<b>3</b>		Presque jamais
	<b>A</b>	J'éprouve des sensations soudaines de panique :
	<b>3</b>	Vraiment très souvent
	<b>2</b>	Assez souvent
	<b>1</b>	Pas très souvent
	<b>0</b>	Jamais
<b>D</b>		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
<b>0</b>		Souvent
<b>1</b>		Parfois
<b>2</b>		Rarement
<b>3</b>		Très rarement

\* De Zigmond AS et Snaith RP. Traduction française de Lépine JP. D'après Guelfi JD (58)

---

## **ANNEXE 2. NOTICE D'INFORMATION AUX PATIENTS SUR LE TROUBLE ANXIEUX GENERALISE**

---

Notice d'information élaborée par l'Association américaine des troubles anxieux (83)  
(Traduction et adaptation par J.Cottraux , 05/12/2000)

L'anxiété et le souci font partie normalement de la vie. Que l'enjeu soit le travail ou les résultats d'un événement sportif, la plupart des gens vont se soucier au moins quelque peu au sujet des problèmes posés par ces défis. Non seulement l'anxiété est une émotion commune chez l'homme, mais des niveaux modérés d'anxiété sont utiles pour motiver les personnes à préparer un examen, terminer un travail ou effectuer une présentation orale. Mais l'anxiété excessive est plus que de simples crampes d'estomac, c'est une véritable maladie qui peut interférer dans la vie des gens, leurs performances, et déclencher des malaises physiques. Lorsqu'un souci persistant et irréaliste devient une façon habituelle d'approcher les situations, un individu peut souffrir alors d'anxiété généralisée (TAG). Les experts pensent que le TAG est probablement causé par une combinaison de facteurs biologiques et d'événements de vie. En fait, beaucoup de gens qui ont un TAG ont aussi des troubles médicaux tels que la dépression et/ou un trouble panique qui sont influencés par un certain nombre de produits chimiques du cerveau tels que la sérotonine.

### Le TAG

L'élément clé du TAG est le souci persistant. Le TAG est marqué par des soucis excessifs, qui durent 6 mois ou plus, et irréalistes au sujet de deux expériences de vie distinctes, comme la santé, l'argent, la carrière. L'anxiété réaliste, comme des préoccupations financières dues à une perte d'emploi, n'est pas un signe de TAG. Mais un souci excessif et chronique relatif à des événements improbables est une cause de préoccupation. Les individus ayant un TAG ressentent aussi un nombre important de difficultés physiques et émotionnelles incluant le tremblement, des douleurs musculaires, l'incapacité de rester au repos, l'insomnie, des sueurs, des douleurs abdominales, des vertiges, des troubles de concentration, le fait d'être survolté et irritable. Les symptômes précis varient d'un individu à un autre, mais au moins 6 doivent être présents pour le diagnostic de TAG. Les personnes souffrant de TAG se font du souci plus fréquemment et avec une intensité plus importante que la plupart des gens dans les mêmes circonstances. Il est impossible d'arrêter l'anxiété et elle peut perturber les capacités individuelles de se concentrer sur d'autres tâches. Le TAG peut poser des problèmes de mémoire parce que beaucoup d'énergie est détournée vers le souci, ce qui va diminuer les capacités individuelles de traiter les informations qui n'ont pas de relation avec celui-ci.

### Les difficultés de diagnostic

Le TAG peut être difficile à diagnostiquer. Il n'a pas le caractère dramatique des attaques de panique spontanées qui caractérisent un autre trouble anxieux à savoir le trouble panique. Il n'est pas dû à une expérience traumatique précise comme dans le stress post-traumatique. L'anxiété n'est pas non plus une réponse à un stimulus spécifique comme c'est généralement le cas dans les phobies. Pour ces raisons, il est souvent utile de voir un spécialiste de l'anxiété.

Les troubles physiques du TAG sont typiques d'autres maladies et les patients qui ont un TAG souffrent souvent d'un autre problème mental tel qu'un trouble panique, une

dépression ou un abus de substance. Si le TAG coexiste avec d'autres troubles, le thérapeute aura à décider ce qui mérite une attention au premier chef. Dans beaucoup de cas, le TAG disparaît avec la maladie coexistante lorsque celle-ci est contrôlée. D'autres fois, le TAG est le problème primaire qui doit être traité le premier. Il est donc important que le patient apporte une histoire détaillée au professionnel de santé avant d'entamer le traitement.

#### Qu'est-ce qui cause le TAG et qui peut le présenter ?

Cinq pour cent des gens peuvent développer le TAG à certains moments de leur existence. Les chercheurs n'ont pas identifié la cause du TAG, mais les meilleures données disponibles suggèrent que des facteurs biologiques, l'ambiance familiale et les expériences de vie contribuent de manière importante à ce trouble. Il apparaît que certains individus sont prédisposés génétiquement à développer le TAG. En outre, des personnes dont le développement s'est effectué au contact de personnes présentant des modèles d'anxiété peuvent avoir appris à voir le monde comme un endroit incontrôlable et dangereux. Ces personnes souffrent plus fréquemment du TAG.

Le trouble apparaît au début des 20 ans, mais il peut débuter dans l'enfance : certaines personnes racontent que leur première bataille avec le TAG s'est passée après la trentaine. La pression d'un stress accru déclenche souvent le trouble. Beaucoup de personnes victimes du TAG rapportent un accroissement d'événements stressants, comme des décès dans la famille, des problèmes professionnels, une perte d'emploi ou un divorce dans les mois ou les années précédant le trouble. Le stress qui découle d'événements positifs par exemple un mariage, un nouvel enfant, un nouvel emploi peut aussi déclencher le TAG. Mais la plupart des spécialistes de santé mentale considèrent que le stress est seulement un catalyseur et non pas la cause du TAG. Le stress, donc, semble contribuer au TAG chez des gens qui ont déjà une expérience de l'anxiété chronique.

#### Le traitement

Heureusement, un ensemble de traitements ont été définis de manière scientifique comme étant efficaces vis-à-vis de ce trouble. Les traitements souvent incluent les thérapies cognitivo-comportementales qui cherchent à modifier la manière dont les patients ayant un TAG perçoivent leur situation perturbatrice. Pour certaines personnes, les techniques de relaxation et l'exercice physique par eux-mêmes peuvent diminuer l'anxiété. Les médicaments ont aussi prouvé une efficacité en diminuant les symptômes d'anxiété. Il n'y a pas un traitement adéquat unique pour le TAG, les programmes de thérapie doivent être taillés sur mesure pour chaque individu. Dans beaucoup de cas, le thérapeute va utiliser une combinaison d'approches thérapeutiques.

#### Les techniques de gestion de l'anxiété

Certaines personnes souffrant d'un TAG disent qu'elles contrôlent de nouveau mieux leur vie sans médicaments ou conseils psychologiques pendant de nombreuses heures en apprenant simplement les techniques de gestion de l'anxiété. Tendre et relaxer des groupes musculaires, technique dite de « relaxation progressive », a aidé de nombreux patients ayant un TAG. Certains patients rapportent que l'exercice physique durant pas plus de 30 minutes par jour et n'étant rien d'autre qu'une marche énergique apporte une réduction du TAG. La méditation, le yoga, le massage, le biofeedback et d'autres outils de relaxation peuvent être appliqués avec des résultats positifs pour certaines personnes. La respiration contrôlée et le recentrage des pensées peuvent aussi aider à réduire l'anxiété. Ces techniques n'apportent pas un soulagement instantané, elles ont un effet graduel et doivent être pratiquées régulièrement pour avoir un effet positif.

### La thérapie comportementale

La thérapie comportementale vise à aider les individus avec des troubles anxieux en modifiant et contrôlant les comportements non désirables. Un des bénéfices de cette approche est que les patients participent activement à leur propre guérison et développent des compétences qu'ils vont continuer à utiliser une fois la thérapie terminée.

### La thérapie cognitive

Comprendre ses propres processus de pensée et comment ces mêmes processus évaluent les situations perturbatrices aide un certain nombre de personnes à contrôler leurs anxiétés. La thérapie cognitive a pour dessein de réduire l'anxiété en donnant aux individus les compétences pour évaluer les situations de manière plus réaliste. Les patients peuvent apprendre à identifier les pensées anxieuses et irréalistes et développer des techniques pour modifier leur réponse. La thérapie cognitive peut inclure des instructions visant à modifier le comportement ou le style de vie afin de réduire le stress. De nombreux thérapeutes utilisent une combinaison de thérapies comportementales et cognitives.

### Les médicaments

Ils peuvent avoir un effet extrêmement bénéfique dans le traitement du TAG, en particulier en apportant un soulagement de l'anxiété aiguë et en permettant à d'autres thérapies de se mettre en place. Les médicaments sont généralement utilisés en combinaison avec d'autres traitements. Du fait que chaque personne répond de manière individuelle, il se peut que l'on ait à tester différentes médications et différentes doses pour trouver la prescription adéquate pour chacun. Idéalement, les doses sont réduites dans le temps.

Dans certains cas, les médicaments seront administrés seulement en cas de besoin et de manière ultime. La plupart seront complètement arrêtés. Dans d'autres cas, des traitements à long terme peuvent être nécessaires. Il y a une grande variété de médicaments contre l'anxiété, parmi lesquels les médecins peuvent choisir ainsi que de nouvelles médications officiellement catégorisées comme des antidépresseurs mais qui peuvent être particulièrement utiles pour certains patients.

La sélection est basée sur des données individuelles incluant la sévérité du trouble anxieux, les effets secondaires potentiels et les capacités du patient à suivre les instructions. Le traitement médicamenteux dure, en général, plusieurs mois et certains patients peuvent demander jusqu'à un an de traitement ou plus. La décision du médecin au sujet de la médication à prescrire peut se baser en partie sur la durée prévisible de traitement pour chaque patient.

### Trouver un traitement

Tout psychiatre qualifié, psychologue, travailleur social et autre spécialiste de santé mentale doit être capable de reconnaître le TAG et, soit de le traiter, soit de recourir à un spécialiste ou à un groupe de soutien local. Les médecins de première ligne apprennent de manière accrue comment reconnaître et traiter le TAG et comment envoyer les personnes qui en souffrent à un collègue dont la réponse sera adaptée. L'Association des troubles anxieux d'Amérique publie une liste des thérapeutes qui peuvent aider à trouver un spécialiste dans chaque région. L'Association américaine des troubles anxieux maintient aussi une liste de groupes d'entraide qui sont capables de mettre les individus en contact avec un groupe de soutien local.

## REFERENCES

---

1. Hoehn-Saric R, Borkovec TD, Nemiah JC. TPDII-54: generalized anxiety disorder. In: Hale RE, Yudofsky SC, Talbott JA, editors. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. Washington: American Psychiatric Press; 1999.
2. Beck AT, Emery G, Greenberg RL. *Anxiety disorders and phobias. A cognitive perspective*. New York: Basic Books; 1985.
3. American Psychiatric Association. *DSM-IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.*, 4<sup>e</sup> ed. Traduction française Guelfi JD, et al. Paris: Masson; 1996.
4. Organisation mondiale de la santé. *CIM-10 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes*. Genève: OMS; 1993.
5. Noyes R, Clarkson D, Crowe RR, Yates WR, McChesney CM. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1019-24.
6. Kendler KS, Davis CG, Kessler RC. The familial aggregation of common psychiatric and substance use disorders in the National Comorbidity Survey: a family history study. *Br J Psychiatry* 1997;170:541-8.
7. Mendlewicz J, Papadimitriou G, Wilmotte J. Family study of panic disorder: comparison with generalized anxiety disorder, major depression and normal subjects. *Psychiatr Genet* 1993;3:73-8.
8. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S, Kringlen E. A twin study of DSM-III-R anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:85-92.
9. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Generalized anxiety disorder in women: a population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:267-72.
10. Roy MA, Neale MC, Pedersen NL, Mathé AA, Kendler KS. A twin study of generalized anxiety disorder and major depression. *Psychol Med* 1995;25:1037-49.
11. Scherrer JF, True WR, Xian H, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord* 2000;57:25-35.
12. Kendler KS. Major depression and generalized anxiety disorder: same genes, (Partly) different environments-revisited. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;168 Suppl 30:68-75.
13. Pelissolo A. L'anxiété : personnalité, style de vie ou maladie ? *Encéphale* 1998;24:247-51.
14. Mavissakalian MR, Hamann MS, Haidar SA, De Groot CM. Correlates of DSM-III personality disorder in generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1995;9:103-15.
15. Mavissakalian MR, Hammam MS, Haidar SA, De Groot CM. DSM III personality disorders in generalized anxiety, panic agoraphobia, and obsessive compulsive disorders. *Compr Psychiatry* 1993;34:243-8.
16. Starcevic V, Uhlenhuth EH, Fallon S, Pathak D. Personality dimensions in panic disorder and generalized anxiety disorder. *J Affect Disord* 1996;37:75-9.
17. Gasperini M, Battaglia M, Diaferia G, Bellodi L. Personality features related to generalized anxiety disorder. *Compr Psychiatry* 1990;31:363-8.
18. Mauri M, Sarno N, Rossi VM, Armani A, Zambotto S, Cassano GB, et al. Personality disorders associated with generalized anxiety, panic, and recurrent depressive disorders. *J Pers Disord* 1992;6:162-7.
19. Nestadt G, Romanoski AJ, Sanuels JF, Folstein MF, McHugh PR. The relationship between personality and *DSM-III* Axis I disorders in the population: results from an epidemiological survey. *Am J Psychiatry* 1992;149:1228-33.
20. Hoehn-Saric R, Hazlett RL, McLeod DR. Generalized anxiety disorder with early or late onset of anxiety symptoms. *Compr Psychiatry* 1993;34:291-8.

21. Krebs MO, Llorca PM, Lançon C. Le trouble anxieux généralisé : clinique et implications neurobiologiques. In: Entretiens De Bichat Thérapeutique. Paris: Expansion Scientifique Française; 2000.
22. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Childhood parental loss and adult psychopathology in women: a twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:109-16.
23. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R Generalized anxiety disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:355-64.
24. De Beurs E, Beekman AT, Deeg DJ, Van Dyck R, Van Tilburg W. Predictors of change in anxiety symptoms of older persons: results from the longitudinal aging study Amsterdam. *Psychol Med* 2000;30:515-27.
25. Lépine JP, Lellouch J, Lovell A, Téhérani M, Pariente P. L'épidémiologie des troubles anxieux et dépressifs dans une population générale française. *Confrontations Psychiatriques* 1993;35:139-61.
26. Blazer DG, Hugues D, Georges LK, et al. Generalized anxiety disorder. In: Robins LN, Regier DA, editors. *Psychiatric disorders in American. The epidemiologic catchment study*. New York: The Free Press; 1991. p. 180-204.
27. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 1999;156:1915-23.
28. Martin C, Maurice-Tison S, Tignol J. Les troubles anxieux en médecine générale: fréquence-traitement. Enquête auprès du réseau sentinelle Aquitaine. *Encéphale* 1998;24:120-4.
29. Rouillon F, Thalassinos M, Ferreri M, Parquet P, Samuelian JC. Étude clinique et épidémiologique du trouble « anxiété généralisée » en médecine générale. *Encéphale* 1994;20:103-10.
30. Goldberg DP, Lecrubier Y. Form and frequency of mental disorders across centres. In: Ustlins TB, Sartorius N, editors. *Mental illness in general health care*. Chichester: John Wiley & Sons; 1995. p. 323-34.
31. Uhlenhuth EH, Balter MB, Mellinger GD, Cisin IH, Clinthorne J. Symptom check list syndromes in the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1167-73.
32. Maier W, Gänssicke M, Freyberger HJ, Linz M, Heun R, Lecrubier Y. Generalized anxiety disorder (ICD-10) in primary care from a cross-cultural perspective: a valid diagnostic entity? *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:29-36.
33. Manela M, Katona C, Livingston G. How common are the anxiety disorders in old age? *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:65-70.
34. Blazer D, Georges LK, Hughes D. The epidemiology of anxiety disorders: an age comparison. In: Salzman C, Lebowitz BD, editors. *Anxiety in the elderly*. New York: Springer Publishing; 1991. p. 17-30.
35. Copeland JR, Gurland BJ, Dewey ME, Kelleher MJ, Smith AM, Davidson IA. Is there more dementia, depression and neurosis in New York? A comparative study of the elderly in New York and London using the computer diagnosis AGE-CAT. *Br J Psychiatry* 1987;151:466-73.
36. Lindsay J, Briggs K, Murphy E. The Guy's/age concern survey: prevalence rates of cognitive impairment, depression and anxiety in an urban elderly community. *Br J Psychiatry* 1989;155:317-29
37. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-68.
38. Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:600-7.
39. Rogers MP, Weinschenker NJ, Warshaw MG, Goisman RM, Rodriguez-Villa FJ, Fierman EJ, et al. Prevalence of somatoform disorders in a large sample of patients with anxiety disorders. *Psychosomatics* 1996;37:17-22.
40. Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W, et al. The DSM-IV

field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry* 1994;151:1153-62.

41. Judd LL, Kessler RC, Paulus MP, Zeller PV, Wittchen HU, Kunovac JL. Comorbidity as a fundamental feature of generalized anxiety disorders: results from the National Comorbidity Study (NCS). *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:6-11.

42. Yonkers KA, Warshaw MG, Massion AO, Keller MB. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1996;168:308-13.

43. Seivewright N, Tyrer P, Ferguson B, Murphy S, Johnson T. Longitudinal study of the influence of life events and personality status on diagnostic change in three neurotic disorders. *Depress Anxiety* 2000;11:105-13.

44. Schweizer E. Generalized anxiety disorder: longitudinal course and pharmacologic treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1995;18:843-57.

45. Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Schulberg HC, Dew MA, Begley AE, et al. Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients. *Am J Psychiatry* 2000;157:722-8.

46. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2000;176:544-9.

47. Barlow DH, Wincze J. DSM-IV and beyond: what is generalized anxiety disorder? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998;393:23-9.

48. Abel JL, Borkovec TD. Generalizability of DSM-III-R generalized anxiety disorders to proposed DSM-IV criteria and cross-validation of proposed changes. *J Anxiety Disord* 1995;9:303-15.

49. Ladouceur R, Dugas MJ, Freeston MH, Rhéaume J, Blais F, Boivert JM, et al. Specificity of generalized anxiety disorder symptoms and processes. *Behav Ther* 1999;30:191-207.

50. Marten PA, Brown TA, Barlow DH, Borkovec TD, Shear MK, Lydiard RB. Evaluation of the ratings comprising the associated symptom criterion of DSM-III-R generalized anxiety disorder. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:676-82.

51. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Somatic manifestations in women with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:113-9.

52. Hazlett RL, McLeod DR, Hoehn-Saric R. Muscle tension in generalized anxiety disorder: elevated muscle tonus or agitated movement? *Psychophysiology* 1994;31:189-95.

53. Brown TA, Marten PA, Barlow DH. Discriminant validity of the symptoms constituting the DSM-III-R and DSM-IV associated symptom criterion of generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1995;9:317-28.

54. Joormann J, Stöber J. Somatic symptoms of generalized anxiety disorder from the DSM-IV: associations with pathological worry and depression symptoms in a nonclinical sample. *J Anxiety Disord* 1999;13:491-503.

55. Andrews G, Slade T, Peters L. Classification in psychiatry: ICD-10 *versus* DSM-IV. *Br J Psychiatry* 1999;174:3-5.

56. Thomas P, Roche J. Anxiété du sujet âgé. In: Léger JM, Clément JP, Wertheimer J, editors. *Psychiatrie du sujet âgé*. Paris: Flammarion; 1999. p. 99-111.

57. Bouvard M, Cottraux J. *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie*. Paris: Masson; 2000.

58. Guelfi JD. *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Tome I. Paris: Editions Médicales Pierre Fabre; 1996.

59. Pichot P, Pull CB, Von Frenckell R, Pull MC. Une analyse factorielle de l'échelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton. *Psychiatr Fenn* 1981;183-9.

60. Von Frenckell R. *Applications originales de méthodes statistiques récentes à la psychopathologie quantitative*. Mémoire déposé pour l'obtention du prix Hoechst Belgium. Liège: Université de Liège; 1978.

61. Von Frenckell R. Reparamétrisation et analyse de l'échelle d'anxiété de M. Hamilton. *Psychol Med* 1980;12:2769-72.

62. Duizabo P. Étude multicentrique extensive de 177 observations de sujets anxieux traités par le clonazépam. *J Psychiatr Biol Thérap* 1984;13:26-36
63. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Lempérière T. Évaluation de l'anxiété et de la dépression chez des patients hospitalisés dans un service de médecine interne. *Ann Médico Psychol* 1985;143:175-89.
64. Bech P, Allerup P, Maier W, Albus M, Lavori P, Ayuso JL. The Hamilton scales and the Hopkins symptom checklist (SCL 90). A cross-national validity study in patients with panic disorders. *Br J Psychiatry* 1992;160:206-11.
65. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton anxiety scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988;14:61-8.
66. Beck AT, Steer RA. Relationship between the Beck anxiety inventory and the Hamilton anxiety rating scale with anxious outpatients. *J Anxiety Dis* 1991;5:213-23.
67. Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ. Échelles d'évaluation des états d'anxiété, de dépression, de manie, de schizophrénie. Correspondances avec les syndromes du DSM III. Paris: Masson; 1991.
68. Covi L, Lipman RS, McNair DM, Czerlinsky T. Symptomatic volunteers in multicenter drug trials. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1979;3:521-33.
69. Lecrubier Y. Les déprimés ambulatoires en pratique de ville. *Actualités Psychiatriques* 1983;2A:19-26.
70. Ladouceur R, Freeston MH, Dumond J, Letarte H, Rhéaume J, Thibodeau N, et al. The Penn State Worry Questionnaire: psychometric properties of a French translation. Paper presented at the annual convention of the Canadian Psychological Association June 11-16. Quebec City: 1992.
71. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther* 1990;28:487-95.
72. Freeston MH, Ladouceur R, Rhéaume J, Letarte H, Gagnon F, Thibodeau N. Self-report of obsessions and worry. *Behav Res Ther* 1994;32:29-36
73. Brown TA, Antony MM, Barlow DH. Psychometric properties of the Penn State Worry Questionnaire in a clinical anxiety disorders sample. *Behav Res Ther* 1992;30:33-7.
74. Freeston MH, Rhéaume J, Letarte M, Dugas M, Ladouceur R. Why do people worry? Personality and Individual Differences 1994;17:791-802.
75. Dugas MJ, Freeston MH, Ladouceur R. Intolerance of uncertainty and problem orientation in worry. *Cogn Ther Res* 1997;21:593-606.
76. Spielberger CD, adaptation française de Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I. Inventaire d'Anxiété Trait-État. Forme Y. STAI-Y. Paris: Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée; 1993.
77. Ferreri M, Von Frenckell R, Mirabel V, Tawil S, Alby JM. Une nouvelle échelle d'évaluation quantitative et qualitative de l'anxiété: le F.A.R.D. (Ferreri Anxiety Rating Diagram). *Encéphale* 1988;14:385-93.
78. Ferreri M, Alby JM. Étude du prazépam : à propos de la validation de l'échelle FARD (Ferreri Anxiety Rating Diagram). *Psychol Méd* 1988;20:1009-19.
79. Von Frenckell R, Ferreri M, Bonnet D. Typologie de patients anxieux et validation de l'échelle Fard. *Psychiatr Psychobiol* 1990;5:269-73.
80. de Bonis M. Étude de l'anxiété par la méthode des questionnaires. Travaux expérimentaux. *Rev Psychol Appliquée* 1973;23:105-31.
81. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
82. Lépine JP, Godchau M, Brun P, Teherani M. Utilité des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression en médecine interne. *Acta Psychiatrica Belgica* 1986;86:608-15.
83. Anxiety Disorders Association of America. Generalized anxiety disorders (GAD). Rockville: ADAA; 1999.

84. Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise. Outcomes and mechanisms. *Sports Med* 1991;11:143-82.
85. Cottraux J. Les thérapies comportementales et cognitives. Paris: Masson; 1998.
86. Cottraux J. Thérapies cognitivo-comportementales. *Rev Prat* 1994;44:2670-3.
87. Cottraux J. Approches non pharmacologiques de l'anxiété généralisée. *Synapse* 1993;9:40-6.
88. Servant D. Les psychothérapies cognitives et comportementales dans le traitement de l'anxiété généralisée. *Neuro Psy* 2000;15:145-8.
89. Rice KM, Blanchard EB, Purcell M. Biofeedback treatments of generalized anxiety disorder: preliminary results. *Biofeedback and Self-Regulation* 1993;18:93-105.
90. Barlow DH, Rapee RM, Brown TA. Behavioral treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 1992;23:551-70.
91. Butler G, Cullington A, Hibbert G, Klimes I, Gelder M. Anxiety management for persistent generalised anxiety. *Br J Psychiatry* 1987;151:535-42.
92. Butler G, Fennell M, Robson P, Gelder M. Comparison of behavior therapy and cognitive behavior therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:167-75.
93. Durham RC, Turvey AA. Cognitive therapy vs behaviour therapy in the treatment of chronic general anxiety. *Behav Res Ther* 1987;25:229-34.
94. White J, Keenan M, Brooks N. Stress control: a controlled comparative investigation of large group therapy for generalized anxiety disorder. *Behav Psychother* 1992;20:97-114.
95. White J. "Stress control" large group therapy for generalized anxiety disorder: two year follow-up. *Behav Cogn Psychother* 1998;26:237-45.
96. White J. Stresspac: a controlled trial of a self-help package for the anxiety disorders. *Behav Cogn Psychother* 1995;23:89-107.
97. Guizhen L, Yunjun Z, Linxiang G, Aizhen L. Comparative study on acupuncture combined with behavioral desensitization for treatment of anxiety neuroses. *Am J Acupunct* 1998;26:117-20.
98. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behav Ther* 1997;28:285-305.
99. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA, Feistner ATC, Sharp D. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 1990;4:267-92.
100. Robinson EL. The relative effectiveness of cognitive restructuring and coping desensitization in the treatment of self reported worry. *J Anxiety Dis* 1989;3:197-207.
101. Blowers C, Cobb J, Mathews A. Generalised anxiety: a controlled treatment study. *Behav Res Ther* 1987;25:493-502.
102. Lindsay WR, Gamsu CV, McLaughlin E, Hood EM, Espie CA. A controlled trial of treatments for generalized anxiety. *Br J Clin Psychol* 1987;26:3-15.
103. Tarrier N, Main CJ. Applied relaxation training for generalised anxiety and panic attacks: the efficacy of a learnt coping strategy on subjective reports. *Br J Psychiatry* 1986;149:330-6.
104. Öst LG, Breitholtz E. Applied relaxation vs. cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behav Res Ther* 2000;38:777-90.
105. Durham RC, Murphy T, Allan T, Richard K, Treiving LR, Fenton GW. Cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 1994;165:315-23.
106. Borkovec TD, Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive-behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Consult Clin Psychol* 1993;61:611-9.

107. Borkovec TD. Limitations of cognitive behavioural treatment of generalised anxiety disorder Paper presented to July meeting of the British Association for Behavioural and Cognitive Psychotherapy. Canterbury: 1997.
108. Fisher PL, Durham RC. Recovery rates in generalized anxiety disorder following psychological therapy: an analysis of clinically significant change in the STAI-T across outcome studies since 1990. *Psychol Med* 1999;29:1425-34.
109. Borkovec TD, Mathews AM. The effects of relaxation training with cognitive or nondirective therapy and the role of relaxation-induced anxiety in the treatment of generalized anxiety. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:883-8.
110. Stanley MA, Beck JG, Glassco JD. Treatment of generalized anxiety in older adults: a preliminary comparison of cognitive-behavioral and supportive approaches. *Behav Ther* 1996;27:565-81.
111. Durham RC, Fisher PL, Treiving LR, Hau CM, Richard K, Stewart JB. One year follow-up of cognitive therapy, analytic psychotherapy and anxiety management training for generalized anxiety disorder: symptom change, medication usage and attitudes to treatment. *Behav Cogn Psychother* 1999;27:19-35.
112. Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study *versus* placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11:127-32.
113. Pourmotabbed T, McLeod DR, Hoehn-Saric R, Hipsley P, Greenblatt DJ. Treatment, discontinuation, and psychomotor effects of diazepam in women with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:202-7.
114. Lôo H, Malka R, Hantouche E, Lancrenon S, Guelfi JD. Étude contrôlée en double aveugle du tétrabamate *versus* lorazepam et placebo dans l'anxiété généralisée. *Encéphale* 1991;17:295-300.
115. Post GL, Patrick RO, Crowder JE, Houston J, Ferguson JM, Bielski RJ, et al. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:249-53.
116. Kragh-Sorensen P, Holm P, Fynboe C, Schaumburg E, Andersen B, Bech P, et al. Bromazepam in generalized anxiety. Randomized, multi-practice comparisons with both chlorprothixene and placebo. *Psychopharmacology* 1990;100:383-6.
117. Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74:451-8.
118. Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study of efficacy and withdrawal. *Psychopharmacol Bull* 1984;20:126-7.
119. Casacchia M, Bolino F, Ecarri U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study *versus* placebo. *Curr Med Res Opin* 1990;12:215-23.
120. Castillo A, Sotillo C, Mariategui J. Alprazolam compared to clobazam and placebo in anxious outpatients. *Neuropsychobiology* 1987;18:189-94.
121. Elie R, Lamontagne Y. Alprazolam and diazepam in the treatment of generalized anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:125-9.
122. Figueira ML. Alprazolam SR in the treatment of generalized anxiety: a multicentre controlled study with bromazepam. *Hum Psychopharmacol* 1999;14:171-7.
123. Figueira ML. Alprazolam extended release in the management of anxiety. *Curr Ther Res* 1995;56:957-65.
124. Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1994;151:1760-6.
125. Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983;250:767-71.
126. Frattola L, Garreau M, Piolti R, Bassi S, Albizzati MG, Borghi C, et al. Comparison of the efficacy, safety and withdrawal of alpidem and

- alprazolam in anxious patients. *Br J Psychiatry* 1994;165:94-100.
127. Lemoine P, Touchon J, Billardon M. Comparaison de 6 différentes modalités de sevrage du lorazépam. Une étude contrôlée, hydroxyzine *versus* placebo. *Encéphale* 1997;23:290-9.
128. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-España F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 1998;28:713-20.
129. Rickels K, Schweizer E, Garcia EF, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology* 1999;141:1-5.
130. Delle-Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazépam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:12-9.
131. Lader M, Olajide D. A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:11-5.
132. Schweizer E, Rickels K. Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiatry* 1986;143:1590-2.
133. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:448-52.
134. Rickels K, DeMartinis N, Garcia-España F, Greenblatt DJ, Mandos LA, Rynn M. Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1973-9.
135. Elsesser K, Sartory G, Maurer J. The efficacy of complaints management training in facilitating benzodiazepine withdrawal. *Behav Res Ther* 1996;34:149-56.
136. Onyett SR, Turpin G. Benzodiazepine withdrawal in primary care: a comparison of behavioural group training and individual sessions. *Behav Psychother* 1988;16:297-312.
137. Gammans RE, Stringfellow JC, Hvizdos AJ, Seidehamel RJ, Cohn JB, Wilcox CS, et al. Use of buspirone in patients with generalized anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. A meta-analysis of eight randomized, controlled studies. *Neuropsychobiology* 1992;25:193-201.
138. Feighner JP, Cohn JB. Analysis of individual symptoms in generalized anxiety- a pooled, multistudy, double-blind evaluation of buspirone. *Neuropsychobiology* 1989;21:124-30.
139. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
140. Sramek JJ, Tansman M, Suri A, Hornig-Rohan M, Amsterdam JD, Stahl SM, et al. Efficacy of buspirone in generalized anxiety disorder with coexisting mild depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 1996;57:287-91.
141. Enkelmann R. Alprazolam *versus* buspirone in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1991;105:428-32.
142. Pecknold JC, Matas M, Howarth BG, Ross C, Swinson R, Vezeau C, et al. Evaluation of buspirone as an antianxiety agent: buspirone and diazépam *versus* placebo. *Can J Psychiatry* 1989;34:766-71.
143. Ross CA, Matas M. A clinical trial of buspirone and diazépam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 1987;32:351-5.
144. Pecknold JC, Familamiri P, Chang H, Wilson R, Alarcia J, McClure DJ. Buspirone: anxiolytic? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1985;9:639-42.
145. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety

and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazépate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:444-50.

146. Dimitriou EC, Parashos AJ, Giouzevas JS. Buspirone vs alprazolam: a double-blind comparative study of their efficacy, adverse effects and withdrawal symptoms. *Drug Invest* 1992;4:316-21.

147. Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, Baghai T, Kuhn K, Ehrentauf S. Buspirone and lorazépam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology* 1998;136:357-66.

148. Lemoine P, Rouillon F, Pouget D. Efficacité et sevrage du clobazam comparativement au lorazépam et à la buspirone dans le traitement du trouble anxieux généralisé. *Encéphale* 1996;22:461-7.

149. Bourin M, Malinge M. Controlled comparison of the effects and abrupt discontinuation of buspirone and lorazépam. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:567-75.

150. Sacchetti E, Zerbini O, Banfi F, Tansella M. Overlap of buspirone with lorazépam, diazépam and bromazépam in patients with generalized anxiety disorder: findings from a controlled, multicentre, double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 1994;9:409-22.

151. Shah AV, Parulkar GB, Mattoo V, Bowalekar SK, Raghu CN. Clinical evaluation of buspirone and diazépam in generalized anxiety disorders. *Curr Ther Res* 1991;50:827-34.

152. Ansseau M, Papart P, Gerard MA, Von Frenckell R, Franck G. Controlled comparison of buspirone and oxazépam in generalized anxiety. *Neuropsychobiology* 1990;24:74-8.

153. Petracca A, Nisita C, McNair D, Melis G, Guerani G, Cassano GB. Treatment of generalized anxiety disorder: preliminary clinical experience with buspirone. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:31-9.

154. Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, et al. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between

buspirone and oxazépam. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl 9: 40-5.

155. Murphy SM, Owen R, Tyrer P. Comparative assessment of efficacy and withdrawal symptoms after 6 and 12 weeks' treatment with diazépam or buspirone. *Br J Psychiatry* 1989;154:529-34.

156. Fontaine R, Beaudry P, Beauclair L, Chouinard G. Comparison of withdrawal of buspirone and diazépam: a placebo controlled study. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;11:189-97.

157. Cohn JB, Wilcox CS. Low-sedation potential of buspirone compared with alprazolam and lorazépam in the treatment of anxious patients: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1986;47:409-12.

158. Jacobson AF, Dominguez RD, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of buspirone and diazépam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985;5:290-6.

159. 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.

160. Sramek JJ, Frackiewicz EJ, Culter NR. Efficacy and safety of two dosing regimens of buspirone in the treatment of outpatients with persistent anxiety. *Clin Therapeutics* 1997;19:498-506.

161. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:968-74.

162. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. A 6 month randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:3082-8.

163. Rickels K, Freeman EW. Prior benzodiazepine exposure and benzodiazepine treatment outcome. *J Clin Psychiatry* 2000;61:409-13.

164. Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154:1760-2.
165. Lader M, Scotto JC. A multicentre double blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1998;139:402-6.
166. Darcis T, Ferreri M, Natens J, Burtin B, Deram P. A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Hum Psychopharmacol* 1995;10:181-7.
167. Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M. Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé : étude contrôlée en double aveugle *versus* placebo. *Encéphale* 1994;20:785-91.
168. Spadone C, Llorca PM, Sol O, Corruble E, Servant D, Bougerol T, et al. Évaluation de l'hydroxyzine dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Poster présenté au congrès de l'American Psychiatric Association. Chicago: 2000.
169. Samuelian JC, Billardon M, Guillou N. Retentissement sur les fonctions cognitives de deux traitements anxiolytiques chez les patients souffrant d'anxiété généralisée. *Encéphale* 1995;21:147-53.
170. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:884-95.
171. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic *versus* psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 1988;49:293-301.
172. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:444-50.
173. Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C. Gépírone and diazépam in generalized anxiety disorder: a placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:272-7.
174. Mandos LA, Rickels K, Cutler N, Roeschen J, Keppel Hesselink JM, Schweizer E. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazépam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:251-6.
175. Cutler NR, Hesselink JM, Sramek JJ. A phase II multicenter dose-finding, efficacy and safety trial of ipsapirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:447-63.
176. Boyer WF, Feighner JP. A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone *versus* diazépam in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:173-6.
177. Borison RL, Albrecht JW, Diamond BI. Efficacy and safety of a putative anxiolytic agent: ipsapirone. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:207-10.
178. Wurthmann C, Klieser E, Lehmann E, Pester U. Test therapy in the treatment of generalized anxiety disorders with low dose fluspirilene. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1049-60.
179. Bjerrum H, Allerup P, Thunedborg K, Jakobsen K, Bech P. Treatment of generalized anxiety disorder: comparison of a new beta-blocking drug (CGP 361 A), low-dose neuroleptic (flupenthixol), and placebo. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:229-32.
180. Mendels J, Krajewski TF, Huffer V, Taylor RJ, Secunda S, Schless A, et al. Effective short-term treatment of generalized anxiety disorder with trifluoperazine. *J Clin Psychiatry* 1986;47:170-4.
181. Aufdembrinke B. Abecarnil, a new beta-carboline, in the treatment of anxiety disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;55-63.

182. Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG. Abecarnil for the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 11:19-23.
183. Rickels K, DeMartinis N, Aufdembrinke B. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazépam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:12-8.
184. Adams JB, Pyke RE, Costa J, Culter NR, Schweizer E, Wilcox CS, et al. A double-blind, placebo-controlled study of a CCK-B receptor antagonist, CI-988, in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:428-34.
185. Fresquet A, Sust M, Lloret A, Murphy MF, Carter FJ, Campbell GM, et al. Efficacy and safety of lesopitron in outpatients with generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 2000;34:147-53
186. Freeman AM, Westphal JR, Norris GT, Roggero BA, Webb PB, Freeman KL, et al. Efficacy of ondansetron in the treatment of generalized anxiety disorder [letter]. *Depress Anxiety* 1997;5:140-1.
187. Lecrubier Y, Puech AJ, Azcona A, Bailey PE, Lataste X. A randomized double-blind placebo-controlled study of tropisetron in the treatment of outpatients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 1993;112:129-33.
188. Linden M, Hadler D, Hofmann S. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a new isoindoline (DN-2327) in generalized anxiety. *Hum Psychopharmacol* 1997;12:445-52.
189. Sramek JJ, Robinson RE, Suri A, Culter NR. Efficacy trial of the 5-HT<sub>2</sub> antagonist MDL 11,939 in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:20-2.
190. Cutler NR, Sramek JJ, Macpherson AE, Doss MG, Benes CO, Howard SF. An evaluation of the anxiolytic SC 48,274 in generalized anxiety disorder (GAD). *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1994;18:685-94.
191. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:84-9.
192. McCutcheon LE. Treatment of anxiety with a homeopathic remedy. *J Appl Nutr* 1996;48:2-6.
193. Tyrer P, Seivewright N, Ferguson B, Murphy S, Johnson AL. The Nottingham study of neurotic disorder: effect of personality status on response to drug treatment, cognitive therapy and self-help over two years. *Br J Psychiatry* 1993;162:219-26.
194. Bresolin N, Monza G, Scarpini E, Scarlato G, Straneo G, Martinazzoli A, et al. Treatment of anxiety with ketazolam in elderly patients. *Clin Ther* 1988;10:536-42.
195. Koepke HH, Gold RL, Linden ME, Lion JR, Rickels K. Multicenter controlled study of oxazépam in anxious elderly outpatients. *Psychosomatics* 1982;23:641-5.
196. Bohm C, Robinson DS, Gammans RE, Shrotriya RC, Alms DR, Leroy A, et al. Buspirone therapy in anxious elderly patients: a controlled clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:47S-51S.
197. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987;316:363-9.
198. Greenblatt DJ, Shader RI, Harmatz JS. Implications of altered drug disposition in the elderly: studies of benzodiazepines. *J Clin Pharmacol* 1989;29:866-72.
199. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1222-9.
200. Barbee JG, McLaulin JB. Anxiety disorders: diagnosis and pharmacotherapy in the elderly. *Psychiatry Annals* 1990;20:439-45.
201. Sanderson WC, Beck AT, McGinn LK. Cognitive therapy for generalized anxiety disorder: Significance of comorbid personality disorders. *J Cogn Psychothe Int Quarterly* 1994;8:13-8.

202. Antony MM, Swinson RP. Les troubles anxieux et leur traitement : analyse critique de la littérature sur les traitements fondés sur des preuves. Ottawa: Santé Canada; 1996.