



**AFTAD**

Association Française  
des Troubles Anxieux et de la Dépression



# Les Journées de l'AFTAD

Les 7 - 8 novembre 2008

Hôtel Hilton Arc de Triomphe, Paris



Anxiétés < > Dépressions  
Comprendre, prévenir, traiter



# Traitement pharmacologique des troubles anxieux résistants

Dr Delphine Capdevielle



# Le trouble anxieux généralisé

# Epidemiologie

- Prévalence:
  - vie entière 2,8 à 6,6%
  - sur 12 mois 0,9 à 3,6% (Alonso et Lépine, 2007; Kessler et al, 2005, Wittchen and Jacobi, 2005)
- Deux fois plus de femmes que d'hommes
- Taux plus élevé dans la tranche d'âge 45 à 55 ans
- Trouble anxieux le plus fréquent chez la personne âgée avec une prévalence de 10,2% (Beekman et al, 1998)

# Epidemiologie

- Trouble le plus fréquent en médecine générale: prévalence de 8% (Maier et al, 2000)
- Patients consultent préférentiellement d'autres spécialités que la psychiatrie
- TAG associé à une utilisation importante des services de soin
- Evolution le plus souvent chronique
- Taux de rémission spontanée < 40% sur 5 ans
- Diagnostic tardif après des années d'évolution

# DEFINITION (1)

- Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires)
- La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation

## DEFINITION (2)

- L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants
  - Agitation ou sensation d'être survoltée ou à bout
  - Fatigabilité
  - Difficultés de concentration ou trous de mémoire
  - Irritabilité
  - Tension musculaire
  - Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)

## Définition CIM 10

- Anxiété persistante et généralisée qui n'est pas réduite à un événement particulier
- Les symptômes principaux inclus: nervosité permanente, tremblements, sueurs, palpitations, troubles digestifs, et des peurs liées aux maladies ou d'avoir un accident

# COMORBIDITE

- 66% des personnes souffrant de TAG déclarent avoir souffert d'un autre trouble au cours des 30 jours précédents
- Sur la vie entière: 90% dont dépression chez 60% des patients (Wittchen et al, 1994)
- Phobie simple
- Phobie sociale
- Trouble dysthymique
- Trouble panique
- Abus de BZD

# Quand parler de réponse thérapeutique?

- Rémission : au moins 70% d'amélioration ou de réduction des symptômes
  - Amélioration: au moins 50% d'amélioration ou de réduction des symptômes
  - Réponse partielle: entre 25 et 49% d'amélioration ou de réduction des symptômes
  - Pas de réponse: moins de 25% d'amélioration
- échelle la plus utilisée dans les études: HAMA

# ANTIDEPRESSEURS

- En première intention:
  - ISRS: escitalopram (Davidson et al, 2004), paroxetine (Pollack et al, 2001; Rickels et al, 2003), sertaline (Allgulander et al, 2004)
  - IRSNA: venlafaxine (Allgulander et al, 2001; Davidson et al, 1999; Hartford et al, 2007; Koponen et al, 2007; Rickels et al, 2000; Rynn et al, 2007) → relation dose-effet?

ISRS/IRSNA	Dose de départ (mg/jour)	Dose minimale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	Dose augmentation (mg/jour)
Escitalopram	5-10	10	20	5-10 mg toutes les 2 semaines
Paroxétine	10-20	20	50	10-20 mg toutes les 2 semaines
Sertraline	50	50	150	50 mg toutes les 2 semaines
Venlafaxine LP	37,5-75	75	225	37,5 à 75 mg toutes les deux semaines

## Autres antidépresseurs

- **Tricyclique:**
  - Imipramine: dose moyenne de 140 mg/j (Rickel et al, 1993; Hoen-Saric et al, 1988)
  - Plus efficace sur les aspects psychiques que somatiques de l'anxiété
- **Mirtazapine:**
  - Petite étude ouverte montrant taux de réponse de 79,5% et de rémission de 36% à 12 semaines (dose 30mg/j) (Gambi et al, 2005)
  - Etude sur 10 patients avec dépression comorbide (45 mg/j) (Goodnick et al, 1999)

# Benzodiazepines (1)

- Niveau 1 d'évidence d'efficacité à cours terme
- Rapidité d'action
- 1ère intention si:
  - TAG de courte durée, en réponse à un stress
  - Si symptômes somatiques plus présents que symptômes physiques (Rickels et al, 1993)
- ➔ sinon traitement de 2<sup>ème</sup> intention du fait des risques d'effets secondaires et des limitations de prescription

## Benzodiazepines (2)

- Amélioration nette chez 35% des patients et modérée chez 40% (Ballanger, 1999)
- Apparition plus précoce de l'amélioration, avec amélioration significative des scores dès la 1ère semaine
- Utilisation intermittente pour des traitements à court terme (6 à 12 semaines) ? (Rickels et Schweitzer, 1998)
- Traitement prolongé en dernier recours avec surveillance++

benzodiazepines	Dose de départ (mg/jour)	Dose minimale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	Dose augmentation (mg/jour)
alprazolam	0,75-1,5	1,5	4	0,5 mg tous les 3 à 4 jours
Clonazepam	1-2	2	6	1-2 mg chaque semaine
Diazepam	5-15	15	40	10 mg par semaine
Lorazepam	1-2	2	6	1-2 mg chaque semaine

# Azapirones

- Buspirone: agoniste partiel des récepteurs 5-HT-1A
  - AMM en France
  - Etudes contrôlées versus placebo dans le TAG (review Khalid-Khan et al, 2002)
  - Mais effets secondaires en début de traitement
  - Dose  $\geq 30$  mg/j
  - Personnes âgées ou dépendantes à l'alcool

# Antihistaminiques

- Hydroxyzine
  - AMM dans les “manifestations mineures de l’anxiété”
  - Efficacité supérieure à placebo dans le TAG à la dose de 50mg/j (Ferreri et al, 1994; Lader et scotto, 1998, Llorca et al, 1999), mais avec quel délai?

# Autres

- Pregabaline: analogue du GABA
  - Efficacité identique aux BZD dans essais cliniques aux doses de 150 à 600 mg/j des la première semaine (Feltner et al, 2003; Pande et al, 2003, Rickels et al, 2006)
  - Mais sorties d'essai importante pour cause d'effets secondaires
- Neuroleptiques
  - Risperidone à la dose de 1,5mg/j (Brawman-Mintzer et al, 2005)
  - Olanzapine avec fluoxétine (Pollack et al 2006)
  - aripiprazole: efficacité à 8 semaines (dose max 30mg/j) mais petite étude en ouvert
  - Effets secondaires++ des NRL de 1ère génération

# Évaluation de la réponse thérapeutique

- Si rémission ou amélioration entre 4 et 6 semaines  
réévaluation:
  - Si persistance, poursuite du traitement au moins 1 an
  - 3 études ont montré que la rémission pouvait se poursuivre à 2 mois voir même à 6 mois (Bielski et al, 2005; Gelenberg et al, 2000; Stocchi et al, 2003)

# Evaluation de la réponse thérapeutique conduite à tenir

- Première évaluation entre 4 et 6 semaines de traitement: si pas de réponse ou moins de 25% il est recommandé de changer de traitement
  - Pour un de la même classe pharmacologique ou pour une classe différente mais pas d'études validant cette stratégie dans le TAG
  - Mais dans la dépression un second ISRS serait efficace dans approximativement 50% des cas

## Conduite à tenir

- Si réponse partielle entre 4 et 6 semaines réévaluation:
  - Augmentation de dose
  - Changement de traitement
  - Ou ajout d'un traitement adjuvant

## A prendre en compte

- Les comorbidités associées
- Les idées suicidaires
- L'insomnie
- L'abus de substance
- La non-compliance aux traitements
- L'âge du patient

# TAG et dépression

- Pas d'études randomisées prospectives
- Une étude retrospective avec venlafaxine (Goodman et al, 2005)
- Mirtazapine (Goodnick et al, 1999)
- Evaluation du risque suicidaire

## TAG et hostilité

- ATD plutôt que BZD serait recommandés
- Si patient sous BZD rechercher un abus

## TAG et abus de substance

- Pas d'études
- Dans un premier temps réalisation du sevrage puis réévaluation du TAG
- Mais ISRS seraient recommandés
- Buspirone si persistance de la consommation d'alcool

# TAG et trouble bipolaire

- Pas d'études
- Mais ISRS seraient recommandés avec prudence

# TAG et femmes enceintes ou allaitantes

- En Angleterre, étude portant sur 8323 femmes enceintes:  
21,9% ont des symptômes cliniquement significatif (Heron et al, 2004)
- Problème du manque d'étude dans cette population
- Evaluer le « risque » de grossesse avant chaque traitement

## TAG et personnes âgées

- Trouble anxieux le plus fréquent chez la personne âgée, avec une prévalence allant de 0,7 à 10,2% (Copeland et al, 1987; Flint et al, 1994)
- Buspirone: plus efficace que placebo chez patients  $\geq 65$  ans (Bohm et al, 1990)
- Venlafaxine: efficacité aussi chez patients  $\geq 65$  ans (Katz et al, 2002)
- Sertraline: plus efficace que placebo et aussi efficace que TCC ( Schuurmans et al, 2006)
- Evaluation des effets secondaires+++
- Eviter les BZD

## TAG et insomnie

- Symptôme pouvant persister malgré le traitement par ISRS
- Evaluation et mesure hygiéno-dietétiques, recherche d'une cause somatique, effets secondaires
- Tricyclique plus sédatifs? Mirtazapine?

Diagnostic de TAG

traitement

Psychosocial

ISRS ou IRSNA: évaluation à 4-6 sem avec dose adéquate

Evaluation de la réponse

Traitement inadéquat

Traitement adéquat et bonne réponse

Continuer 1 an

Réponse partielle

Traitement adéquat

Pas de réponse

Evaluation de la reponse

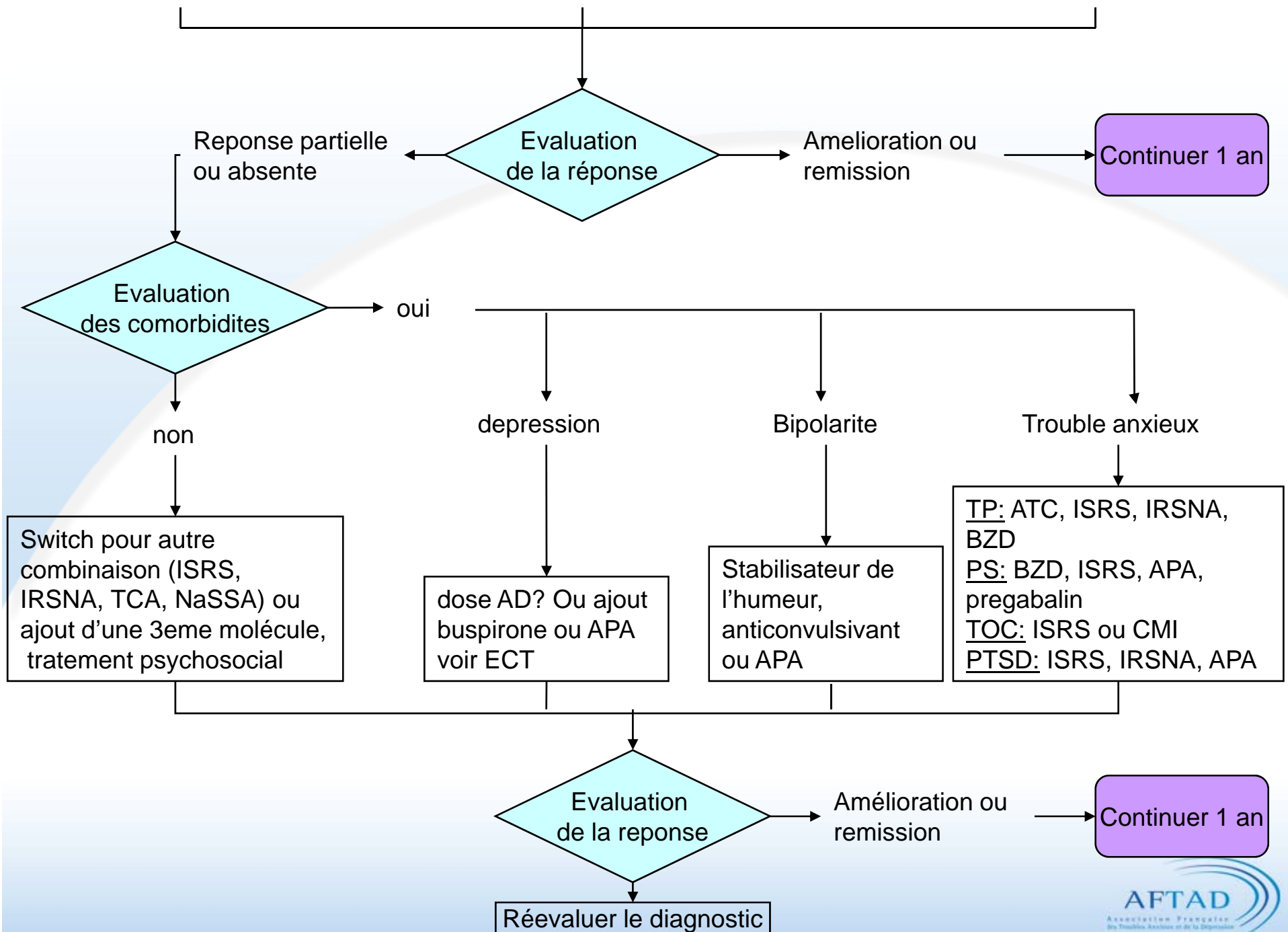
insomnie

Persistance des symptômes en general

Hypnotiques non BZD, BZD, mirtazapine, règles hygiéno-dietétiques

Ajout d'un APA, ou BZD, buspirone, antihistaminique ou traitement psychosocial

Switch pour un autre AD meme classe ou différente



# Trouble panique

# TROUBLE PANIQUE: DEFINITION

- Attaques de paniques récurrentes et inattendues
- Au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivant:
  - Crainte persistante d'avoir d'autres attaques de paniques (anxiété anticipatoire)
  - Préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences
  - Changement de comportement important en relation avec les attaques

# ATTAQUE DE PANIQUE

- Début brutal ( maximum en quelques minutes ) parfois nocturne ; limitée dans le temps
- Symptômes somatiques au premier plan , entraînant des consultations d 'urgence : précordialgies , étouffement , malaise
- Cognitions « catastrophiques » , sentiment de perte de contrôle , de danger imminent ....
- Modifications perceptuelles : visuelles , auditives temporelles , sensations de déséquilibre , de déréalisation , de dépersonnalisation

# Epidémiologie

- Prévalence de 1 à 3% en population générale et 3 à 8% en médecine générale (Kessler et al, 1994; Spitzer et al, 1995)
- 2 fois plus fréquent chez la femme que l'homme
- Premier pic d'apparition à l'adolescence et second vers 35 ans (Weissman et al, 1997)
- Evolution chronique pour 20% des patients sinon alternance amélioration et rechute

# Comorbidites

- Élevées++
- Prés de 90% des patients auront au moins un autre trouble psychiatrique durant leur vie (Kessler et al, 1994; Weissmann et al, 1997)
- Episode dépressif majeur
- TAG, Agoraphobie, PTSD
- Trouble bipolaire
- Abus d'alcool

# Première étape

- Prendre en compte:
  - L'âge du patient
  - Les réponses aux traitements antérieurs
  - Les facteurs de risque

# Antidépresseurs

- Les patients doivent être informés des risques d'effets secondaires
- Information sur le délai d'action
- ISRS en première intention
- Debut à faible dose
- Durée de traitement au moins 6 mois après que la dose maximale ait été atteinte

# Antidépresseurs

- Si pas d'amélioration à 12 semaines, antidépresseur d'une autre classe thérapeutique ou autre forme de thérapie
- Évaluer la compliance
- Pas d'arrêt brutal
- 3 classes ont clairement montré leur efficacité dans le TP: tricyclique, ISRS et IRSNA

## ISRS (1)

- Traitement de premiere intention
- Fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, citalopram et escitalopram ont demontre leur efficacite (for review et meta-analyses: Van Balkom et al, 1997; Gould et al, 1995, Otto et al, 2001)
- Debut à petites doses
- Ensuite augmentation progressive des doses à un niveau identique ou superieur à ceux utilises dans depression
- Traitement optimal: 6 à 12 mois

## ISRS (2)

- Efficacité chez la personne âgée est difficile à mettre en évidence car les études s'arrêtent souvent entre 65 et 70 ans
- Rien n'indique que l'efficacité des antidépresseurs soit différentes selon le niveau de sévérité du trouble

## Tricyclique

- Imipramine et clomipramine ont tous les deux démontré leur efficacité (for review: Cox et al, 1992; Mattick et al, 1990)
- Prendre en compte les effets secondaires début à faible dose puis augmentation progressive
- Imipramine début à 10mg/j

## BZD

- Les plus étudiées ont été l'alprazolam et le clonazepam (Velenca et al, 2000; Mitte et al, 2005)
- Alprazolam: 3 à 5 prises par jours car courte durée de vie, clonazepam 2 prises par jour
- Le clonazepam serait plus facile à arrêter et serait moins addictif
- Peu de données sur les doses adéquates
- Traitement de courte durée en début de traitement?
- Prescription déconseillée chez la personne âgée

# IMAO

- Une étude randomisée avec la phénelzine montre une efficacité supérieure au placebo (Sheehan et al, 1980)
- Moclobémide
  - Une étude randomisée ne montre pas de différence avec placebo (Loerch et al, 1999)
  - Une étude ne montre une efficacité que chez les patients les plus sévèrement atteints (Uhlenhuth et al, 2002)
- En fait, peu d'études portant sur les IMAO dans le traitement spécifique du TP, plutôt des reports de cas.
- Traitement de 2<sup>nd</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention

## Autres antidépresseurs

- Venlafaxine
  - AMM dans le TP aux USA
  - Plusieurs études randomisées, versus paroxétine: efficacité identique aux doses de 75 à 150 mg/j (Pollack et al, 1996)
- Mirtazapine: étude randomisée avec peu de patients: dose moyenne de 30 mg/j (Sarchiapone et al, 2003; Ribeiro et al, 2001) ou rapport de cas en association (Milan Pavlovic, 2007)

## Autres agents

- Anticonvulsivants:
  - Valproate et carbamazepine auraient montré leur efficacité mais effets secondaires importants (Baets et al, 1998; Tondo et al, 1989)
- Neuroleptiques
  - Aucune evidence que les NRL 1ère generation soient efficaces
  - Olanzapine efficace dans une étude ouverte en monothérapie (Hollifield et al, 2005)
  - Rapport de cas ou études ouvertes sur l'efficacité de l'olanzapine ou de l'aripiprazole en traitement adjuvant dans le cas de TP résistant aux ISRS (Sepede et al, 2006; Hoge et al, 2008)

## Quand parler de resistance?

- Taux de reponse dans les essais thérapeutiques sont entre 40 et 70% et taux de remission entre 20 et 47%
- Un patient sur trois souffrant de trouble anxieux serait resistant au traitement (Pollack et al, 2007)
- Parfois les patients experimentent une diminution des symptômes mais cela peut être du à un évitement phobique et non à une amélioration du trouble
- Critères de resistance ne sont pas definis

## Combinaison de traitement

- Une seule étude: pindolol (7,5mg/j) avec fluoxetine (20mg/j) association plus efficace que fluoxetine et placebo à 4 sem
- Rapport de cas
  - Imipramine – moclobemide
  - Tricycliques et fluoxetine
  - BZD et valproate
  - Li et clomipramine
  - Aussi avec gabapentine

# Stratégie

- Monothérapie par ISRS en première intention
- Si amélioration insuffisante changement pour même classe ou une autre classe pharmacologique
- Ou ajout d'un traitement adjuvant
- Toujours évaluer les doses, les comorbidités et même le diagnostic en cas d'échec thérapeutique

# Syndrome de stress post traumatique

# Epidémiologie

- Prevalence de 7,8% (Kessler et al, 1995)
- Femme>homme
- Evolution chronique (Kessler et al, 1995; Breslau et al, 1991; Kessler et al, 2000)
- 12% de la population aurait un PTSD évoluant depuis plus de 20 ans (Breslau et al, 1998; Kessler et al, 2000)
- 48% des patients ne recevraient pas de traitement adapté
- Probablement sous diagnostiqué et sous traité

## DEFINITION (1)

- Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents
  - Le sujet a vécu, a été témoin ou a été confronté à un événement ou à des événements durant lesquels des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés ou ont été menacés de mort ou de grave blessure ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée
  - La réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur

## DEFINITION (2)

- L'événement traumatique est constamment revécu, de l'une (ou de plusieurs) des façon suivantes
  - Souvenirs répétitifs et envahissant de l'événement avec sentiment de détresse et comprenant des images, des pensées, des perceptions
  - Rêves répétitifs de l'événement provoquant un sentiment de détresse
  - Impression ou agissement soudain « comme si » l'événement traumatique allait se reproduire (sentiment de revivre l'événement, des illusions, des hallucinations et des épisodes dissociatifs (flash back))
  - Sentiment intense de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement
  - Réactivité physiologique lors de l'exposition à des indices pouvant évoquer ou ressembler à un aspect de l'événement

## DEFINITION (3)

- Évitement persistant des stimulus associés au traumatisme et émoussement de la réactivité générale (3 symptômes)
  - Efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associés au traumatisme
  - Efforts pour éviter les activités, les endroits ou les gens qui éveillent des souvenirs du traumatisme
  - Incapacité de se rappeler d'un aspect important du traumatisme
  - Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités
  - Sentiment de détachement d'autrui ou bien de devenir étranger par rapport aux autres
  - Restriction des affects
  - Sentiment d'avenir « bouché »

## DEFINITION (4)

- Symptômes d'activation neurovégétative (2 symptômes)
  - Difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu
  - Irritabilité ou accès de colère
  - Difficultés de concentration
  - Hypervigilance
  - Réaction de sursaut exagérée
- >1 mois
- Spécifier si aigu ou chronique

## Premiere étape

- Faire le diagnostic
- Evaluer état de santé général, le STPT serait un médiateur de pauvre qualité de vie, avec bcp de maladies somatiques associées
- Evaluer les comorbidités: dépression, risque de suicide, abus de substance, insomnie, troubles psychotiques

# Antidépresseurs

- ISRS:
  - Traitement de première intention (Brady et al, 2000; davidson et al, 2001)
  - Debut faible dose
  - Amelioration significative entre la 2ème et 4ème semaine
  - Sertraline: amelioration à partir de la 1ère semaine pour irritabilité → prédictif d'une bonne réponse?
  - Un essai de traitement adapté requière 6 à 12 semaines mais on peut attendre une réponse à partir de la 4ème ou 6ème semaine avec un dosage adéquat

# Antidépresseurs

- IRSNA: Venlafaxine (Davidson et al, 2006a; Davidson et al, 2006b)
  - études à 12 semaines et à 6 mois
  - Doses de 37,5 à 300 mg/j
- Mirtazapine:
  - 2 études avec petit nombre de patient ont montré une efficacité à 8 semaines à la dose maximale de 45 mg/j (Connor et al, 1999; Davidson et al, 2003)
- Tricyclique
  - Imipramine et amitriptyline ont montré leur efficacité dans des groupes de vétérans (Davidson et al, 1990; Kosten et al, 1991)
  - Peuvent être recommandés en première intention
- IMAO
  - Efficacité dans groupe de vétérans et de civiles (Baker et al, 2000; Katz et al, 1995)
  - Non recommandé en première intention

# Réponses

- Pas de réponse: pas d'amélioration ou minime (moins de 25%)
- Réponse partielle: 25 à 50% de réduction de symptômes
- Réponse adéquate: au moins 50% d'amélioration
- La remission est le plus souvent atteinte après 3 à 6 mois de traitement et est définie par une réduction d'au moins 70% de la sévérité des symptômes

# Continuation

- Au moins 1 an
  - 3 études ont montré l'efficacité de la sertraline et de la fluoxétine pour la prévention des rechutes sur une durée d'un an ( Davidson et al, 2000; Marrtenyi et al, 2002; Davidson et al, 2005)

# Stratégies en cas de non réponse ou réponse partielle

- Augmenter la dose jusqu'au maximum toléré si début de réponse avec un traitement
- Switch: suite à une absence de réponse? Aucune étude
- Ajouter un autre traitement? imipramine ou amitriptyline, NRL atypique à petite dose (risperidone, olanzapine), divalproate, lamotrigine, buspirone

