

Le traitement pharmacologique des troubles anxieux est-il spécifique ?

Résumé d'une controverse

Is there a specific pharmacological treatment for anxiety disorders?

Summary of a controversy

¿El tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad es específico?

Resumen de una controversia

O tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade é específico?

Resumo de uma controvérsia

Christo Todorov

Volume 29, Number 1, Spring 2004

Les troubles anxieux

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/008826ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/008826ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Revue Santé mentale au Québec

ISSN

0383-6320 (print)

1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Todorov, C. (2004). Le traitement pharmacologique des troubles anxieux est-il spécifique ? Résumé d'une controverse. *Santé mentale au Québec*, 29(1), 127–136. <https://doi.org/10.7202/008826ar>

Article abstract

The acute pharmacological treatment of anxiety disorders is barely specific with the exception of the obsessive-compulsive disorder : it responds preferentially to potent serotonergic antidepressants only. For all other anxiety disorders all antidepressants regardless of their mechanism of action could be equally efficient thanks to their common class effect and are considered to be the pharmacological treatment of first choice. Benzodiazepines that also share a common class effect are recommended as possible and temporary adjuvants. Augmentation strategies for the cases of refractory anxiety disorders are also non-specific: lithium, antipsychotics, anticonvulsants.



Le traitement pharmacologique des troubles anxieux est-il spécifique ? Résumé d'une controverse

Christo Todorov*

Le traitement pharmacologique des troubles anxieux est peu spécifique à l'exception du trouble obsessionnel-compulsif qui réagit de manière préférentielle aux antidépresseurs sérotoninergiques puissants. Pour tous les autres troubles anxieux, les antidépresseurs de toutes les classes chimiques peuvent être efficaces car ils partagent un effet de classe commun et peu nuancé d'une molécule à l'autre. Ils sont considérés comme le traitement pharmacologique de premier choix. Toutes les benzodiazépines, grâce aussi à leur effet de classe, sont utilisées comme adjuvants de préférence temporaires. Les stratégies de potentialisation de la médication antidépressive de base dans les cas réfractaires des troubles anxieux sont également peu spécifiques : lithium, antipsychotiques, anticonvulsivants.

Deux larges groupes de psychotropes sont utilisés à l'heure actuelle pour le traitement pharmacologique des troubles anxieux : les antidépresseurs et les anxiolytiques principalement de type benzodiazépinique. La spécificité de ces traitements est rarement évoquée directement mais est souvent sous-entendue par le biais des indications thérapeutiques des différents agents pharmacologiques.

De la « dissection pharmacologique » spécifique aux recommandations thérapeutiques

À l'aube de l'ère psychopharmacologique au début des années 1960, Klein et collaborateurs, en utilisant le premier antidépresseur tricyclique imipramine, ont fait l'observation inattendue que l'imipramine était efficace dans le contrôle des attaques de panique mais l'était beaucoup moins pour traiter l'anxiété généralisée des patients atteints de ce qu'on appelait à l'époque « névrose d'angoisse ». À l'inverse, le diazépam, une des premières benzodiazépines, était plus efficace selon l'observation de ces auteurs pour le traitement de l'anxiété généralisée (Klein et Kink, 1962 ; Klein 1964). À partir de ces observations, l'hypothèse de la « dissection pharmacologique » avait été lancée laissant

* Psychiatre, Hôpital Louis-H. Lafontaine.

miroiter l'idée d'une spécificité quasiment nosologique des différents agents pharmacologiques. Cependant, les études postérieures ont démontré que le phénomène de la « dissection pharmacologique » n'était qu'un artefact : à des doses appropriées tous les deux, imipramine et diazépam, peuvent bien contrôler à la fois l'anxiété généralisée et les attaques de panique (Walker et al., 1991). Les antidépresseurs et les benzodiazépines actuellement en usage clinique ne font pas exception à cette règle générale.

Il n'est donc pas surprenant que la notion et le terme même de « spécificité » de la psychopharmacothérapie en général et celle des troubles anxieux, en particulier, sont quasiment éliminés du discours scientifique. Ainsi, la dernière édition de 1995 de l'impressionnant volume *Psychopharmacology*, comptant plus de 2000 pages, ne fait aucune mention de spécificité psychopharmacologique quelconque et le terme ne figure même pas dans l'index des termes utilisés dans cet ouvrage (Bloom et Kupfer, 1995).

Il paraît qu'à l'heure actuelle l'idée de la « spécificité » des psychotropes est indirectement véhiculée par le biais des indications ou recommandations thérapeutiques. Par exemple, paroxétine (Paxil ou Deroxat¹) et venlafaxine (Effexor) ont des indications « approuvées » au Canada ou « enregistrées » en Suisse pour le traitement de l'anxiété généralisée (Joffe et al., 2002; Zullino et al., 2004). Cependant, le fabriquant de paroxétine (Paxil ou Deroxat) a aussi demandé et obtenu des indications officielles pour toute la gamme des troubles anxieux incluant aussi le trouble panique avec ou sans agoraphobie, phobie sociale, état de stress post-traumatique et trouble obsessionnel-compulsif. On se rend compte qu'une « indication approuvée » n'est pas forcément synonyme de spécificité. Encore moins spécifiques sont les recommandations thérapeutiques (ou indications additionnelles) élaborées par des groupes d'experts sur la base non seulement des indications officielles, mais aussi des études moins rigoureuses de l'expérience clinique générale ou encore sur la base d'un jugement clinique des experts du domaine (voir tableau I).

Non-spécificité du traitement pharmacologique

Les benzodiazépines contrairement à leur étiquette « anxiolytique » ne sont recommandées à l'heure actuelle que comme médicaments de 2^e ou de 3^e ligne et surtout comme adjuvants dans le traitement des troubles anxieux (Anxiety Review Panel, 2000). Il est utile aussi de rappeler que toutes les benzodiazépines partagent le même mécanisme d'action en agissant comme des agonistes des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique de type A (GABA-A). A des doses équivalentes,

Tableau I
Synthèse des lignes directrices d'Ontario (2000) pour le traitement pharmacologique des troubles anxieux

RECOMMANDATIONS	Trouble panique avec ou sans agoraphobie	Phobie sociale	Trouble anxieux généralisé	État de stress post-traumatique	TOC
Première ligne	Citalopram Fluoxétine Fluoxamine Paroxétine Sertraline Venlafaxine	Fluoxamine Paroxétine Sertraline Moclobémide	Bupirone Fluoxamine Paroxétine Venlafaxine	Fluoxétine Sertraline Amitriptyline	Imipramine Clomipramine Fluoxétine Fluoxamine Paroxétine Sertraline Citalopram
Deuxième ligne	Clomipramine Désipramine Imipramine	Citalopram Fluoxétine Venlafaxine	Clomipramine Imipramine	Fluoxamine Paroxétine Venlafaxine Néfazodone Phénelzine	Trazodone Venlafaxine Néfazodone
Troisième ligne ou Adjuvants	Moclobémide Néfazodone Phénelzine Alprazolam Clonazépam Lorazépam	Phénelzine Gabapentin Alprazolam Clonazépam Lorazépam Propranolol	Alprazolam Bromazépam Clonazépam Diazépam Oxazépam	Alprazolam Buspirone Clonazépam Divalproex	Halopéridol Pimozide Risperidone L-Tryptophan Lithium Pindolol Gabapentin

elles ont une efficacité anxiolytique comparable à travers tout le spectre des troubles anxieux et à toute fin pratique pourraient être utilisées de manière interchangeable. Il s'agit donc d'un effet pharmacologique de classe partagé par toutes les benzodiazépines et l'assignation d'une indication ou recommandation thérapeutique pour tel ou tel autre trouble anxieux se fait en raison de facteurs «para-spécifiques»: 1) Publications disponibles démontrant explicitement l'efficacité du médicament pour l'indication visée; 2) Puissance pharmacologique de la molécule étant donné que les benzodiazépines puissantes permettent d'utiliser des doses moins élevées; 3) Durée de l'action pharmacologique vu que les benzodiazépines ayant une plus longue demi-vie risquent d'occasionner moins de problèmes reliés à l'accoutumance. Dans cette optique, l'Anxiety Review Panel ontarien recommande alprazolam (Xanax), clonazépam (Rivotril) et lorazépam (Ativan ou Temesta) comme adjuvants ou comme médicaments de 3^e ligne dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie; les deux premiers sont aussi recommandés comme adjuvants ou médicaments de 2^e dans le traitement de la phobie sociale et de l'état stress post-traumatique; trois autres benzodiazépines à savoir bromazépam (Lectopam ou Lexotan), diazépam (Valium) et oxazépam (Sérox ou Seresta) sont ajoutées à cette liste, tous les six produits étant considérés aussi comme des adjuvants ou médicaments de 3^e ligne pour le traitement de l'anxiété généralisée. La seule molécule non benzodiazépinique recommandée pour le traitement de l'anxiété généralisée et l'état stress post-traumatique est buspirone (Buspar) mais ce dernier semble peu utile et peu utilisé à cause d'une efficacité anxiolytique moindre et longue à atteindre (3-5 semaines). (Voir tableau I).

Les antidépresseurs dont le nom ne comporte aucune connotation «anxiolytique» sont cependant considérés et recommandés à l'heure actuelle comme le traitement de choix et de fonds pour les troubles anxieux même dans l'absence de toute dépression concomitante (Anxiety Review Panel, 2000; Rubens, 1997). Par contre, à l'intérieur de ce large groupe composé de classes différentes tels les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, réversibles ou non réversibles, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, parmi d'autres, on retrouve peu de différence de fond ou de spécificité. En effet, quelles que soient les nuances ou les détails, tous les antidépresseurs dont le mécanisme d'action est connu, aboutissent au même résultat biochimique final: augmentation de la neurotransmission soit noradrénergique, soit sérotoninergique, soit les deux à la fois (Fraser, 2001). Comment ces changements se traduisent en effet clinique

thérapeutique n'est pas clair, mais certains experts estiment que même les antidépresseurs noradrénergiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase agissent finalement par un effet d'augmentation sur le système sérotoninergique (Blier et de Montigny, 1997). Il est clair qu'il s'agit là encore d'un effet de classe peu nuancé d'une molécule à une autre. Cela explique le peu de spécificité des antidépresseurs tout comme des benzodiazépines dans le traitement des troubles anxieux : « Toute affirmation que le médicament X est efficace pour le trouble anxieux Y ou la qualification de certains médicaments comme étant « anxiolytiques » ou « bloqueurs de panique » devraient être considérées avec beaucoup de prudence sinon avec suspicion » (Rubens, 1997). En effet, la tentative de distinguer des antidépresseurs de 1^{re}, 2^e ou 3^e ligne avec indication pour certains troubles anxieux plutôt que pour d'autres n'est pas basée sur une différence spécifique mais sur la disponibilité et la qualité des essais thérapeutiques publiés, souvent commandités dans un but promotionnel, le profil des effets indésirables et la tolérabilité des produits. À partir de tels critères, l'Anxiety Review Panel (voir tableau I) recommande comme traitement de 1^{ère} ligne pour le trouble panique avec ou sans agoraphobie les antidépresseurs suivants : (rangés en ordre alphabétique par faute d'un meilleur repère) : citalopram (Célexa ou Séropram), fluvoxamine (Luvox ou Floxyfral), paroxétine (Paxil ou Deroxat), sertraline (Zoloft) et venlafaxine (Effexor) ; en 2^e ligne : clomipramine (Anafranil), désipramine (Norpramine) et imipramine (Tofranil) ; et en 3^e ligne : moclobémide (Manérix ou Aurorix), néfazodone (Serzone ou Néfadar)², phénelzine (Nardil). Les mêmes critères « d'indication » appliqués à l'égard de la phobie sociale donnent le tableau suivant : fluvoxamine (Luvox ou Floxyfral), paroxétine (Paxil ou Deroxat), sertraline (Zoloft) et moclobémide (Manérix ou Aurorix) en 1^{re} ligne ; citalopram (Célexa ou Séropram), fluoxétine (Prozac ou Fluctine) et venlafaxine (Effexor) ; et en 3^e ligne phénelzine (Nardil) tout comme pour le trouble panique avec ou sans agoraphobie. On reconnaît les mêmes « joueurs » pharmacologiques dans les recommandations pour le traitement de l'anxiété généralisée avec fluvoxamine (Luvox ou Floxyfral), paroxétine (Paxil ou Deroxat), venlafaxine (Effexor) en 1^{re} ligne et clomipramine (Anafranil) et imipramine (Tofranil) en 2^e ligne. En ce qui concerne l'état de stress post-traumatique, le tableau change peu avec l'ajout de l'amitriptyline (Élavil) à côté des antidépresseurs recommandés de 1^{re} ligne tels que fluoxétine (Prozac ou Fluctine), sertraline (Zoloft) et imipramine (Tofranil), tandis que la 2^e ligne est composée par les « déjà vus » fluvoxamine (Luvox ou Floxyfral), paroxétine (Paxil ou Deroxat), venlafaxine (Effexor) et phénelzine (Nardil) sans compter néfazodone déjà retiré d'usage.

Le cas du trouble obsessionnel-compulsif est-il une exception à la règle ?

Le cas du trouble obsessionnel-compulsif est en effet particulier d'un point de vue pharmacologique. Il a été clairement démontré dans une série d'essais cliniques effectués dans les années 80 que le trouble obsessionnel-compulsif réagit de manière préférentielle uniquement aux antidépresseurs sérotoninergiques puissants tandis que les antidépresseurs noradrénergiques tout en étant efficaces pour les dépressions et les troubles anxieux en général ne manifestent aucun effet anti-obsessionnel (Jenike, 1998). De cette manière tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine actuellement disponibles sur le marché à savoir fluoxétine (Prozac ou Fluctine), fluvoxamine (Luvox ou Floxyfral), paroxétine (Paxil ou Deroxat), sertraline (Zoloft) et citalopram (Céléxa ou Séropram) sont considérés comme traitement de 1^{re} ligne pour le trouble obsessionnel-compulsif ainsi que clomipramine (Anafranil). Ce dernier est un antidépresseur tricyclique avec propriétés sérotoninergiques puissantes mais non sélectives car il agit aussi via son métabolite desméthylclomipramine comme inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Une autre « nuance de spécificité » dans le traitement pharmacologique du TOC représente le fait que les doses efficaces des antidépresseurs anti-obsessionnels ont tendance d'être plus élevées que celles utilisées pour le traitement des autres troubles anxieux et des dépressions et la réponse thérapeutique peut être retardée de plusieurs semaines : la durée d'un essai clinique adéquat pour le trouble obsessionnel-compulsif est de 12 semaines avec l'antidépresseur donné à la dose maximale encore tolérée. Cependant, les traitements recommandés par l'Anxiety Review Panel en 2^e ou 3^e ligne pour le trouble obsessionnel-compulsif perdent toute spécificité. Ainsi venlafaxine (Effexor) est considérée comme traitement de 2^e ligne, tandis que la 3^e ligne est composée d'adjuvants et de potentialisateurs tels antipsychotiques, l-tryptophane, lithium, pindolol (Visken) ou gabapentin (Neurontin) ce dernier étant aussi recommandé en 3^e ligne pour la phobie sociale (voir tableau I). Les lignes directrices formulées à la base du consensus entre experts arrivent aux mêmes conclusions : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et clomipramine (Anafranil) en 1^{re} ligne, venlafaxine (Effexor) en 2^e ligne et toutes les autres alternatives possibles en 3^e ligne incluant les inhibiteurs de la monoamine oxydase, clonazépam (Rivotril), antipsychotiques (Expert Consensus Guideline Series, 1997). On note quand même une petite nuance dans ce document : même si les experts considèrent clomipramine (Anafranil) formellement en 1^{ère} ligne, ils recommandent son usage après 2-3 échecs thérapeutiques avec

les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ce qui rend ce médicament pratiquement un choix de 2^e ligne. Cette position est étrange vu les données probantes des études métanalytiques publiées démontrant une plus grande efficacité possible et même une meilleure tolérabilité de clomipramine (Anafranil) (Todorov et al., 2000).

Peut-on alors croire que le traitement pharmacologique du trouble obsessionnel-compulsif serait spécifique ? La réponse n'est pas sans équivoque car les antidépresseurs sérotoninergiques puissants ne sont pas juste « anti-obsessionnels » mais aussi des médicaments pour traiter la dépression et toute la gamme des troubles anxieux. Il paraît donc plus prudent de parler plutôt d'une réponse préférentielle du trouble obsessionnel-compulsif face à ces molécules que d'un traitement anti-obsessionnel spécifique.

Un autre exemple et candidat potentiel pour une certaine spécificité pharmacologique pourrait être le cas de la phobie sociale pour laquelle les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés, mais il n'est pas clair à l'heure actuelle si c'est à cause de leur inefficacité ou du manque d'essais probants publiés (Anxiety Review Panel, 2000 ; Rubens, 1997).

Potentialisation pharmacologique

Le traitement pharmacologique dit de potentialisation des cas de troubles anxieux réfractaires ou répondant de manière partielle aux traitements habituels n'est pas spécifique non plus. On fait recours aux mêmes produits utilisés pour potentialiser le traitement médicamenteux de la dépression majeure ou d'autres conditions psychiatriques : lithium, antipsychotiques atypiques à doses faibles ou modérées, certains anticonvulsivants (gabapentin [Neurontin], divalproex [Épival], topiramate [Topamax]). En général, l'utilisation de ces potentialisateurs pour le traitement des troubles anxieux réfractaires est peu supportée par des études probantes et se fait par analogie avec le traitement des dépressions réfractaires.

Conclusion

Bref, sauf pour le cas du trouble obsessionnel-compulsif qui ne répond qu'aux antidépresseurs sérotoninergiques puissants, le traitement pharmacologique de tous les autres troubles anxieux est peu spécifique. Les antidépresseurs en général, peu importe leur mécanisme d'action ou appartenance chimique, sont considérés comme traitement de choix tandis que les benzodiazépines sont utilisées comme des

options de 2^e ou 3^e ligne, souvent comme des adjuvants temporaires ou potentialisateurs de la médication antidépressive de base. Le choix d'un antidépresseur plutôt qu'un autre et son efficacité apparente ne relèvent pas de ses caractéristiques spécifiques, mais plutôt de facteurs conjoncturels ou autres telles la disponibilité de données probantes publiées, la tolérabilité et le profil des effets indésirables, la dose utilisée et la durée de l'essai clinique, la familiarité du médecin avec l'usage du produit, le prix du médicament, etc.

Notes

1. L'appellation de commerce suisse ou européenne est donnée en deuxième place lorsqu'elle est différente de celle au Canada.
2. Néfazodone a été retiré d'usage dernièrement car peut causer de graves complications hépatiques avec exit léthal.

Références

- BLIER, P., DE MONTIGNY, C., 1997, Le système à sérotonine et la réponse antidépressive, *Les sélections de médecine/sciences*, 7, septembre-octobre, 22-29.
- BLOOM, F. E., KUPFER, D. J., (eds-in-chief), 1995, *Psychopharmacology: the Generation of Progress*, Raven Press, N.Y.
- EVANS, M., BRADWEIN, J., DUNN, L. (eds), 2000, Anxiety Review Panel, *Guidelines for the Treatment of Anxiety Disorders in Primary Care, Anxiety Review Panel*, Toronto, Queen's Printer of Ontario.
- EXPERT CONSENSUS GUIDELINE SERIES, 1997, Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder, *Journal of Clinical Psychiatry*, 58, Suppl 3S-72S.
- FRAZER, A., 2001, Serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors: prediction of clinical effects from in vitro potencies, *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, (suppl 12), 6-23.
- JENIKE, M. A., 1998, Drug treatment of obsessive-compulsive disorders, in Jenike, M. A., Baer, L., Minichiello, W. E., eds., *Obsessive-Compulsive Disorders Practical Management*, Mosby, St-Louis, 469-532.
- JOFFE, R. T., GARDNER, D. M., KUTCHER, S. P., 2002, *Guide des médicaments psychotropes*, Deuxième édition, MDM Consulting Inc.
- KLEIN, D. F., 1964, Delineation of two drug responsive anxiety syndromes, *Psychopharmacologia*, 5, 397-408.
- KLEIN, D. F., FINK, M., 1962, Psychiatric reaction pattern to imipramine, *American Journal of Psychiatry*, 119, 438.

- RUBENS, M., 1997, Chronic anxiety : Aspects of diagnosis and treatment, *The Canadian Journal of CME*, February, 147-165.
- TODOROV, C., FREESTON, M., BORGEAT, F., 2000, On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder : is a consensus possible ?, *The Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 257-262.
- WALKER, J. R., 1991, *Panic Disorder and Agoraphobia : A Comprehensive Guide for the Practitioner*, 11.
- ZULLINO, D., BISCHOFF, T., PRELSIG, F., BORGEAT, F., KHAZAAL, Y., 2004, Pharmacothérapie de l'anxiété généralisée chez le patient dépendant, *Revue médicale de la Suisse romande*, 124, 153-156.

ABSTRACT

Is there a specific pharmacological treatment for anxiety disorders? Summary of a controversy

The acute pharmacological treatment of anxiety disorders is barely specific with the exception of the obsessive-compulsive disorder : it responds preferentially to potent serotonergic antidepressants only. For all other anxiety disorders all antidepressants regardless of their mechanism of action could be equally efficient thanks to their common class effect and are considered to be the pharmacological treatment of first choice. Benzodiazepines that also share a common class effect are recommended as possible and temporary adjuvants. Augmentation strategies for the cases of refractory anxiety disorders are also non-specific: lithium, antipsychotics, anticonvulsants.

RESUMEN

¿El tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad es específico? Resumen de una controversia

El tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad es poco específico, a excepción del trastorno obsesivo-compulsivo que reacciona de manera preferencial a los antidepresivos serotoninérgicos poderosos. Para todos los demás trastornos de ansiedad, los antidepresivos de todo tipo químico pueden ser eficaces porque comparten un efecto de clase común y poco diferenciado de una molécula a otra. Éstos son considerados como el tratamiento farmacológico de primera opción. Todas las benzodiacepinas, también gracias a su efecto de clase, son utilizadas como adyuvantes de preferencia temporal. Las estrategias de potencialización del medicamento antidepresivo de base, en los casos refractarios

de los trastornos de ansiedad, son también poco específicos: litio, antipsicóticos, anticonvulsivos.

RESUMO

O tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade é específico? Resumo de uma controvérsia

O tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade é pouco específico, com exceção do transtorno obsessivo-compulsivo, que reage melhor aos antidepressivos serotoninérgicos fortes. Para todos os outros transtornos de ansiedade, os antidepressivos de todas as classes químicas podem ser eficazes, porque compartilham um efeito de classe comum e pouco diferenciado de uma molécula à outra. Eles são considerados como o melhor tratamento farmacológico nestes casos. Todas as benzodiazepinas, graças também a seu efeito de classe, são utilizadas como adjuvantes de preferência temporárias. As estratégias de potencialização do tratamento antidepressivo de base, nos casos refratários dos transtornos de ansiedade, são igualmente pouco específicos: lítio, antipsicóticos, anticonvulsivantes.