

# Le traitement des troubles anxieux

## Trouble panique, agoraphobie, trouble anxieux généralisé, phobie sociale, phobies spécifiques<sup>1</sup>

Erich Seifritz<sup>a,b,e</sup>, Josef Hättenschwiler<sup>a</sup>, Ulrich Michael Hemmeter<sup>a</sup>, Guido Bondolfi<sup>a</sup>, Martin Preisig<sup>a</sup>, Stefan Rennhard<sup>a</sup>, Martin Hatzinger<sup>a,c,e</sup>, Susanne Walitza<sup>a,d</sup>, Annette Brühl<sup>a,e</sup>, Edith Holsboer-Trachsler<sup>a</sup>

### Introduction

Les présentes recommandations de traitement se basent sur la directive S3 de l'*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* (AWMF [communauté de travail des sociétés professionnelles de médecine scientifique]) pour le traitement des troubles anxieux et sur la déclaration de consensus de l'*Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie* (ÖGPB [société autrichienne pour la neuropsychopharmacologie et la psychiatrie biologique]) [1, 2]. Elles synthétisent les connaissances scientifiques actuelles au sujet de stratégies de traitement basées sur l'évidence du trouble panique, de l'agoraphobie, du trouble anxieux généralisé, de l'anxiété sociale (phobie sociale) et des phobies spécifiques telles que définies par les critères de la Classification internationale des maladies (CIM-10, OMS 1991) et du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux]) [3, 4].

Tant en théorie qu'en pratique, la psychiatrie suisse appuie le diagnostic et le traitement des troubles psychiques sur une approche bio-psychosociale (cf. programme de formation continue et principes directeurs de la SSPP et de la SSPPEA). Des recommandations de traitements basés sur l'évidence ont été élaborées en collaboration avec les sociétés spécialisées selon cette approche; ces traitements incluent essentiellement la psychothérapie et la psychopharmacothérapie, et ne font qu'évoquer des thérapies supplémentaires possibles pour les cas où les évidences s'avèrent insuffisantes. Concernant les pathologies liées à l'anxiété complexes, résistantes aux traitements ou combinées, les évidences empiriques demeurent cependant insuffisantes à ce jour. Par conséquent, des stratégies de traitement individualisées, p.ex. avec différents processus psychothérapeutiques ou des stratégies de combinaison peuvent être nécessaires. Celles-ci peuvent être mises en œuvre par expérience et en vue d'un effet en marge des directives et des recommandations de traitement. De plus, il serait judicieux d'établir le niveau d'évidence du consensus d'experts pour l'application

de processus et combinaisons thérapeutiques reconnus, et de les rendre accessibles sous la forme d'arbres de décision et de traitements alternatifs.

Les troubles anxieux étant souvent chroniques, ils exigent en principe un traitement sur le long terme. Les recommandations de traitement doivent être lues à la suite et à la lumière d'un diagnostic médical rigoureux indiquant ou excluant tout autre maladie psychique et somatique et/ou évènement déclencheur (entre autre: facteurs de stress psycho-sociaux ou médicaments, p.ex. pour le traitement de la thyroïde). L'objectif du traitement est de réduire les symptômes anxieux, les comportements évitants et les tourments subjectifs et vise l'amélioration ou la récupération d'une certaine qualité de vie, l'intégration sociale, la capacité à travailler en restant compétent et l'autonomie au quotidien. Les éléments fondamentaux de la thérapie psychiatrique et psychothérapeutique (accompagnement expectatif actif, traitement psychothérapeutique avec médication et thérapie combinée) devraient être ajustés tout au long du traitement en tenant compte de facteurs cliniques tels que la gravité des symptômes, l'évolution de la maladie et les préférences du patient. La catégorie d'évidence de chaque thérapie est indiquée par un niveau correspondant à des degrés de recommandation axés sur la directive S3 relative au traitement des troubles anxieux et reposant sur les recommandations d'Eccles & Mason, 2001 (TABLEAU 1) [5]. Pour la directive S3, toutes les études cliniques randomisées à disposition (RCT) au sujet des troubles

L'élaboration de ces recommandations de traitement suisses n'a bénéficié du soutien financier d'aucune organisation commerciale.

Pour des raisons de lisibilité, nous employons ici la forme masculine universelle. Sauf mention contraire et explicite, les termes retenus pour désigner des personnes incluent tous les sexes.

<sup>a</sup> Société Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression (SSAD)

<sup>b</sup> Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP)

<sup>c</sup> Swiss Society of Biological Psychiatry (SSBP)

<sup>d</sup> Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie d'enfants et d'adolescents (SSPPEA)

<sup>e</sup> Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP)

Nous adressons nos remerciements au Prof. Dr méd. Dipl.-Psych. Borwin Bandelow, Göttingen, et à em. O. Univ.-Prof. Dr h. c. mult. Dr méd. Siegfried Kasper pour sa relecture critique et ses précieux commentaires.

Recommandations de traitement de la Société Suisse des Troubles Anxieux et de la Dépression (SSAD) et de la Swiss Society of Biological Psychiatry (SSBP), en collaboration avec la Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie (SSPP), la Société Suisse de psychiatrie et psychothérapie d'enfants et d'adolescents (SSPPEA) et la Swiss Conference of Academic Psychiatry (SCAP). Les recommandations de traitement sont basées sur la directive S3 pour le traitement des troubles anxieux de l'*Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.* (AWMF) [Communauté de travail des sociétés professionnelles de médecine scientifique] et sur la déclaration de consensus de l'*Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie* (ÖGPB) [Société autrichienne pour la neuropsychopharmacologie et la psychiatrie biologique] relatif au traitement des troubles anxieux [1, 2].

Cette recommandation de traitement est publiée sur le site web de la SSAD ([www.ssad.ch](http://www.ssad.ch)), de la SSPP ([www.psychiatrie.ch/fr/sspp](http://www.psychiatrie.ch/fr/sspp)), de la SSBP ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)) de la SCAP ([www.scapsy.ch](http://www.scapsy.ch)) et de la SSPPEA ([www.sgkjp.ch/fr/](http://www.sgkjp.ch/fr/)). Le respect ou non-respect de ces recommandations n'a aucun effet engageant ou dégageant les médecins de quelque responsabilité.

## Table des matières

1. Introduction	Page 1
2. Diagnostic	Page 3
3. Diagnostic différentiel	Page 4
4. Choix de la forme thérapeutique	Page 5
5. Traitement médicamenteux	Page 6
6. Psychothérapie et autres mesures non médicamenteuses	Page 11
7. Comparaison entre psychothérapie et pharmacothérapie	Page 13
8. Combinaison entre psychotropes et psychothérapies	Page 13
9. Traitements des troubles anxieux à certaines phases de la vie	Page 14
10. Mise à jour des recommandations de traitement	Page 16
11. Contact	Page 16

certaines traitements isolés ne permet toutefois pas de conclure que ce processus est inefficace, mais seulement que l'évidence est insuffisante pour attester de quelque efficacité. En raison de la méthode employée, les RCT ne peuvent illustrer l'utilité des processus psychothérapeutiques ou psychopharmacologiques spécifiques que de manière limitée dans les conditions d'administration réelles (*effectiveness*); en l'absence d'études, aucune recommandation ne peut être consignée dans les directives. Une description détaillée des données des études évoquées ci-après, avec la liste complète des renvois à la littérature pertinente, figure dans la directive S3 de la DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. [Société allemande pour la psychiatrie, la psychothérapie, la psychosomatique et la neurologie]) relative au traitement des troubles anxieux [1]. Veuillez noter que certains des médicaments recommandés ne sont pas ou pas encore homologués en Suisse pour le traitement des troubles anxieux.

anxieux ont été analysées. Des critères méthodiques définissent l'évidence. Cela signifie que l'examen de l'efficacité d'une intervention repose en principe sur des RCT, des méta-analyses et des revues systématiques basées sur des RCT. L'absence de RCT pour

**Tableau 1 catégories d'évidence et degrés de recommandation, ajustés d'après la directive de traitement S3 pour les troubles anxieux [5]**

**Catégories d'évidence : exclusivement basées sur l'efficacité des formes thérapeutiques, sans prise en compte des avantages et des inconvénients d'une thérapie (p.ex. effets indésirables, interactions, potentiel addictif).**

<b>Ia</b>	Évidence à partir d'une méta-analyse d'au moins 3 RCT
<b>Ib</b>	Évidence à partir d'au moins 1 RCT ou d'une méta-analyse d'au moins 3 RCT
<b>IIa</b>	Évidence à partir d'au moins une étude bien contrôlée quant à la méthode et sans randomisation
<b>IIb</b>	Évidence à partir d'au moins une bonne étude descriptive quasi-expérimentale
<b>III</b>	Évidence à partir de bonnes études d'observation non expérimentales, p.ex. études comparatives, études de corrélation et études de cas
<b>IV</b>	Évidence à partir de rapports provenant de comités d'experts ou de opinions d'experts et/ou expérience clinique d'autorités reconnues

**Degrés de recommandation : basés sur les catégories d'évidences et incluant d'autres facteurs d'évaluation clinique tels que la qualité des études, la pertinence clinique des résultats de l'étude et l'équilibre entre utilité et potentiel nocif du traitement, la possibilité de mise en œuvre au quotidien, et la prise en compte des critères économique, éthique et juridique. Les degrés de recommandation ont été attribués dans le cadre d'un processus de consensus structuré (méthode du groupe nominal).**

<b>A</b>	A+ : positif Au moins une RCT de bonne qualité générale et consistante qui réfère directement à la recommandation en question et n'a pas été extrapolée (niveaux d'évidence Ia et Ib) A- : négatif La thérapie en question est déconseillée sur la base des niveaux d'évidence Ia et Ib
<b>B</b>	B+ : positif Études cliniques correctement menées, mais aucune RCT menant directement à la recommandation (niveaux d'évidence II ou III) ou extrapolation du niveau d'évidence I en l'absence de référence à la problématique spécifique. B- : négatif La thérapie en question est déconseillée sur la base des niveaux d'évidence II et III
<b>O</b>	O+ : positif Rapports de cercles d'experts ou opinions d'experts et/ou expérience clinique d'autorités reconnues (catégorie d'évidence IV) ou extrapolation des niveaux d'évidence IIa, IIb ou III. Cette catégorisation indique qu'aucune étude clinique de bonne qualité et directement applicable n'existait ou n'était disponible. O- : négatif Les données à disposition ne suffisent pas en vue d'une recommandation de l'intervention en question.
<b>PCC (point de consensus clinique)</b>	PCC+ : positif Consensus d'experts : Les évidences à disposition ne permettent pas de répondre clairement aux questions cliniques pertinentes; les recommandations sont donc formulées comme un consensus d'experts. PCC- : négatif Consensus d'experts : recommandation négative

## Diagnostic

Tout trouble anxieux exige un diagnostic clinique approfondi englobant, entre autres, des entretiens structurés, des échelles d'évaluation des symptômes, des évaluations par des tiers et un examen corporel détaillé, également en vue de déterminer la présence de troubles comorbides.

Le trouble panique, l'agoraphobie, le trouble anxieux généralisé, l'anxiété sociale (phobie sociale) et les phobies spécifiques sont considérées comme des «troubles anxieux classiques», et chacun présentés comme une catégorie propre (CF. TABLEAU 2) dans la cinquième version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5). Contrairement au DSM-IV, le DSM-5 classe aussi le trouble d'anxiété de séparation et le mutisme sélectif parmi les troubles anxieux [3]. Ces diagnostics nouvellement référencés ne faisant l'objet de quasiment aucune étude portant sur leur traitement, les présentes recommandations n'en tiennent pas compte. Pour les différencier des troubles anxieux, le DSM-5 classe désormais le trouble

obsessionnel compulsif et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT ou PTSD, post-traumatic stress disorder) dans un nouveau chapitre qui leur est propre [2]. Cette décision a principalement été motivée par le rôle majeur des intrusions, les nombreuses caractéristiques du SSPT liées à l'affect et la possible présence de comportements compulsifs sans présence d'anxiété. Contrairement au DSM-5, la dixième version de l'International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (CIM-10) rassemble encore les troubles anxieux classiques dans une seule catégorie (TABLEAU 3). Ils apparaissent également, avec le SSPT et les troubles obsessionnels compulsifs, au sein d'un même chapitre (Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes). À l'instar du DSM-5, la 11e révision du CIM suit elle aussi cette approche et distinguant ces deux troubles des troubles anxieux classiques en les classant dans un chapitre séparé. Par ailleurs, comme dans le DSM-5, le trouble d'anxiété de séparation et le mutisme sélectif sont également répertoriés parmi les troubles anxieux dans le CIM-11.

**Tableau 2: Troubles anxieux selon le DSM-5, adaptés selon les [3]**

Catégories du DSM-5 (code CIM-11)	Définition du DSM-5	Durée
<b>Agoraphobie (6B02)</b>	Fortes peur ou angoisse dans au moins 2 des situations suivantes : 1. utilisation des transports publics 2. espaces ouverts 3. lieux publics clos 4. file d'attente ou foule 5. sortir seul	Persistant, typiquement 6 mois ou plus
<b>Trouble panique (6B01)</b>	Crises de panique soudaines et récurrentes	Au moins une des crises est suivie d'un mois ou plus avec au moins l'un des symptômes suivants : 1. inquiétudes ou soucis persistants quant à la survenue d'autres crises de panique ou de leurs conséquences 2. changement de comportement clairement inadapté suite aux crises (évitement)
<b>Anxiété sociale (phobie sociale) (6B04)</b>	Fortes peur ou angoisse dans une ou plusieurs situations sociales au cours desquelles le sujet a pu être évalué par d'autres personnes	Persistant, typiquement 6 mois ou plus
<b>Phobie spécifique (6B03)</b>	Fortes peur ou angoisse face à un objet ou à une situation spécifique	Persistant, typiquement 6 mois ou plus
<b>Trouble anxieux généralisé (6B00)</b>	Peur et inquiétudes démesurées (crainte par anticipation) par rapport à plusieurs événements ou activités	Pendant au moins 6 mois, la plupart des jours
<b>Trouble d'anxiété de séparation (6B05)</b>	Peur ou angoisse de séparation d'avec la personne de référence démesurée et disproportionnée au regard du stade de développement	Chez l'adulte : pendant 6 mois ou plus. Chez l'enfant ou l'adolescent : pendant au moins 4 semaines
<b>Mutisme sélectif (6B06)</b>	Incapacité persistante de parler dans certaines situations où l'expression orale est attendue (p.ex. à l'école) alors que cela est possible dans d'autres contextes	Au moins 1 mois

**Tableau 3: Brève description des troubles anxieux selon la définition du CIM-10 [4].**

### Trouble panique (code CIM-10: F41.0)

Le trouble panique se caractérise par des crises de panique paroxystiques fréquentes. Les crises de panique sont des états de malaise et d'angoisse intense qui s'accompagnent d'au moins 4 symptômes somatiques et psychiques sur une liste de 14. Une crise de panique atteint généralement son paroxysme au bout de 10 minutes et ne dure en principe pas plus de 30 minutes. Souvent, les patients craignent d'être atteints d'une grave maladie physique, p. ex. un infarctus cardiaque ou d'un AVC. Développement fréquent de comportements évitants/d'agoraphobie et d'angoisse (anticipative) d'être pris d'angoisse.

### Agoraphobie (code CIM-10: F40.0)

L'agoraphobie se caractérise par la peur des endroits et des situations desquels le sujet aurait du mal à s'échapper ou dans lesquels aucune assistance médicale ne serait à disposition si une crise de panique survenait. Environ deux tiers des patients en proie à un trouble panique souffrent également d'agoraphobie. Les situations en question sont par exemple la foule, les files d'attente, le fait d'être loin de chez soi ou les déplacements dans les transports publics. Elles sont souvent évitées ou endurées dans un état de malaise important et d'angoisse.

### Suite du tableau 3.

#### **Phobie sociale (code CIM-10: F40.10, désignation dans le CIM-11 et le DSM-5: anxiété sociale)**

Cette maladie se caractérise par une peur particulièrement persistante et exagérée d'être observé ou jugé négativement par d'autres personnes lors de situations sociales. Elle est liée à des symptômes physiques et cognitifs. Certaines situations sont évitées ou endurées dans un état de malaise et d'angoisse intense. Ces situations sont typiquement marquées par le fait de parler en public, de s'adresser à des inconnus ou à être exposé à l'opinion critique d'autrui.

#### **Phobies spécifiques (code CIM-10: F40.2)**

La phobie spécifique se caractérise par une peur excessive et exagérée de certains objets ou situations (p. ex. prendre l'avion, hauteur, animaux ou vue du sang et de blessures).

#### **Trouble anxieux généralisé (code CIM-10: F41.1)**

La principale caractéristique du trouble anxieux généralisé consiste en des craintes et des inquiétudes démesurées. Les patients souffrent de symptômes d'anxiété physiques tels qu'agitation, irritabilité, difficultés à se concentrer, tensions musculaires, troubles du sommeil et fatigabilité rapide. Ils tendent à s'inquiéter, p. ex. du fait qu'un de leurs proches ne soit gravement malade ou victime d'un accident.

#### **Trouble obsessionnel compulsif**

#### **(code CIM-10: F42.-, n'est plus considéré comme faisant partie des troubles anxieux par le DSM-5 et le CIM-11)**

Le trouble obsessionnel compulsif se caractérise par des actes ou des pensées compulsifs (ou les deux) qui, en raison du malaise qu'ils entraînent, du temps consacré aux actes compulsifs et de la restriction des compétences professionnelles et sociales, conduisent à de lourdes entraves et à un fort stress psychologique. Les pensées compulsives peuvent par exemple se manifester par une peur de la contamination ou de représentations d'ordre sexuel, physique ou religieuse insistantes. Les actes compulsifs peuvent quant à eux se révéler à travers la compulsion de se laver, de contrôler, de répéter, de ranger, de compter, d'accumuler des objets ou la peur du contact.

#### **Trouble de stress post-traumatique**

#### **(code CIM-10: F43.1, n'est plus considéré comme faisant partie des troubles anxieux par le DSM-5 et le CIM-11)**

Déclenché par un événement traumatique de gravité extraordinaire, soit dans les 6 mois qui suivent, soit plus tard (expression retardée). Souvenir inéluctable ou reviviscence de l'événement dans la pensée, dans des rêves éveillés ou en rêve. Bien que n'ayant que peu d'importance pour le diagnostic, on observe souvent une anesthésie des sentiments, un retrait émotionnel, un trouble végétatif et l'évitement des stimuli susceptibles de faire resurgir le souvenir du traumatisme.

#### **Le CIM-11 ne classe plus les maladies suivantes comme des troubles anxieux.**

#### **Trouble d'anxiété de séparation (code CIM-10: F93.0)**

Un trouble d'anxiété de séparation ne doit être diagnostiqué que si la peur de la séparation est réellement au cœur de l'angoisse et que cette peur a eu lieu pour la première fois au cours de la petite enfance. Il se distingue de l'anxiété de séparation normale par une intensité inhabituelle, une durée anormale au-delà de la classe d'âge typique et des problèmes au niveau des fonctions sociales.

#### **Mutisme sélectif (code CIM-10: F94.0)**

Ce trouble se caractérise par une sélectivité claire et liée aux émotions de la capacité à parler, de sorte que l'enfant parle dans certaines situations et non dans d'autres que l'on peut définir. Il est habituellement lié à des traits de personnalité particuliers tels que l'anxiété sociale, le retrait, la sensibilité ou la résistance.

## Diagnostic différentiel

Tout trouble anxieux exige, en plus d'une anamnèse approfondie portant sur les symptômes et d'une méthode de diagnostic structurée, un examen physique détaillé et un diagnostic différentiel.

### **Diagnostiques somatiques différentiels**

Les diagnostics somatiques différentiels les plus fréquents des troubles anxieux comptent notamment:

- **Maladie des poumons:** asthme bronchique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance respiratoire
- **Maladies cardiovasculaires:** angine de poitrine, infarctus du myocarde, syncopes, arythmies
- **Maladies neurologiques:** crises partielles complexes, migraine, migraine accompagnée, sclérose en plaques, tumeurs, autres causes de vertige
- **Troubles endocriniens:** hypoglycémie, hyperthyroïdie, hyperkaliémie, hypocalcémie, porphyrie intermittente aiguë, insulinome, carcinoïde, phéochromocytome

Afin d'exclure toute cause organique aux affections, les examens suivants (au minimum) doivent être menés:

- anamnèse détaillée
- examen physique
- analyse sanguine, glycémie, électrolytes, état de la thyroïde
- ECG avec enregistrement du rythme
- éventuellement, saturation en oxygène
- éventuellement, imagerie du crâne (IRM, scanographie)
- éventuellement, EEG

Les autres mesures de diagnostic sont axées sur les tableaux cliniques des maladies organiques éventuellement suspectées (TABLEAU 4).

**Tableau 4 : Diagnostic somatique différentiel étendu des troubles anxieux. Adapté selon [1]**

Spécialité médicale	Examen	Exclusion
<b>Examen de médecine générale/médecine interne</b>	examen clinique, tension artérielle, pouls, poids du patient, ECG, ECG d'effort, examens de laboratoire, en cas d'indication spécifique: radio du thorax, éventuellement tension artérielle sur 24 h, ECG sur 24 h, échocardiographie	angine de poitrine, infarctus du myocarde, syncope, arythmies cardiaques, pathologies pulmonaires, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypoglycémie, insulinome, hyperthyroïdie, carcinoïde, phéochromocytome
<b>Examens neurologiques</b>	examen clinique, EEG, imagerie cérébrale, examen du liquide cébrospinal, échographie Doppler	épilepsie focale (complexe), trouble de l'irrigation sanguine vertébro-basilaire, maladies inflammatoires chroniques du SNC, migraine/migraine accompagnée
<b>Examen ORL</b>	électronystagmographie, vidéonystagmographie, test calorique, examen vestibulaire, test rotatoire	vertige positionnel paroxystique bénin, syndrome vestibulaire périphérique, maladie de Ménière

**Tableau 5 : questions de dépistage pour la délimitation diagnostique différentielle des troubles anxieux et des maladies psychiques. Adapté selon [1].**

Diagnostic différentiel	Questions de dépistage
<b>Trouble obsessionnel compulsif</b>	Souffrez-vous d'angoisse lorsque vous ne pouvez pas faire certaines choses, p.ex. vous laver les mains, contrôler les portes ou des appareils du foyer, et devez-vous effectuer ces gestes extrêmement souvent ? Avez-vous déjà été en proie à des pensées vides de sens et récurrentes sans que vous ne l'ayez voulu ?
<b>Trouble somatique</b>	Souffrez-vous de gênes fréquentes et variables (céphalées, douleurs thoraciques, articulaires, musculaires, ventrales ou abdominales, renvois, vomissements, nausées, ballonnements, démangeaisons, mictions fréquentes, douleurs lors des relations sexuelles, tachycardie, pouls irrégulier, difficultés à respirer et/ou à déglutir, troubles sensoriels ou vision double) dont les médecins n'ont pu déterminer l'origine ?
<b>Dépression</b>	Souffrez-vous, en plus de vos angoisses, d'abattement, d'un manque d'intérêt et d'énergie, de perte de l'appétit ou de pensées suicidaires ?
<b>Trouble de l'adaptation ou trouble de stress post-traumatique</b>	Associez-vous vos angoisses à un évènement particulièrement horrible ou menaçant dont vous avez souffert des conséquences des mois durant ?
<b>Trouble de la personnalité émotionnellement labile («trouble de la personnalité borderline»)</b>	En plus de vos angoisses, souffrez-vous également d'une sensation de vide, d'humeurs labiles, d'une tendance à des comportements auto-mutilants, de troubles alimentaires et de pensées suicidaires fréquentes ?
<b>Alcoolodépendance</b>	Au cours de votre vie, avez-vous déjà régulièrement bu cinq verres ou plus d'alcool par jour ?
<b>Sevrage médicamenteux et aux drogues</b>	Vous êtes-vous déjà administré des stimulants, calmants, somnifères ou antalgiques à haute dose et sans prescription médicale ? Dans votre vie, avez-vous déjà consommé certaines drogues comme l'héroïne, la cocaïne ou le speed à plusieurs reprises ?
<b>Psychoses (p.ex. schizophrénie)</b>	Avez-vous peur que quelqu'un vous observe, vous épie ou vous ait mis sous écoute, ou que certaines personnes se soient alliées pour vous nuire ?

### Distinction par rapport aux autres maladies psychiques

Outre l'exclusion de causes organiques, les troubles anxieux doivent également être examinés à la lumière d'éventuelles autres pathologies psychiques. Pour ce faire, il peut être utile de poser des questions de dépistage simples (TABLEAU 5).

### Choix de la forme thérapeutique

Lors du choix de la forme thérapeutique, il convient de tenir compte de la gravité de la maladie, des préférences du patient, du temps que ce dernier devra lui consacrer, de la disponibilité des thérapies et des délais d'attente, ainsi que des éventuels coûts à la charge du patient. Les mesures médicamenteuses et psychothérapeutiques ne doivent alors pas être vues comme des pôles opposés, mais plutôt comme des méthodes complémentaires se renforçant mutuellement et pouvant être envisagées en fonction du degré de gravité de la maladie. Un facteur clinique essentiel qui influe sur la réponse à la thérapie est la présence d'une ou de plusieurs comorbidités psychiques, p.ex. des dépressions sévères nécessitant un traitement pharmacologique.

À l'heure actuelle, ces patients ne sont pas représentés dans les RCT. Dans le cas d'une symptomatologie lourde, bien des patients ne sont à même d'engager un traitement psychothérapeutique seulement après avoir suivi un traitement pharmacologique. Dans le contexte de la psychothérapie également, une réévaluation devrait avoir lieu si aucune réponse n'est à constater dans un délai de quatre à six semaines en tant que thérapie unique.

## Traitement médicamenteux

Au même titre que les approches psychothérapeutiques, la thérapie médicamenteuse des troubles anxieux a son importance, notamment en cas de limitations relativement lourdes à sévères, mais aussi dans les cas plus légers si le patient le souhaite. Une psychopharmacothérapie des troubles anxieux devrait être intégrée à une thérapie multimodale, laquelle comprend en outre des aspects psycho-éducatifs et psychothérapeutiques. Un plan de traitement individuel devrait être établi pour chaque patient, et tenir compte (entre autres) des comorbidités, des tentatives de traitement entreprises par le passé et du degré de gravité de la pathologie. Les troubles anxieux exigent souvent un traitement sur le long terme. Les études portant sur l'évitement des rechutes et l'expérience clinique suggèrent le maintien du traitement médicamenteux pendant encore six à douze mois à compter du début de la rémission. Dans certains cas, un traitement peut être nécessaire sur une durée pouvant atteindre deux ans. La durée du traitement dépendant parfois de facteurs individuels, il est possible que sa nécessité soit beaucoup plus courte (p.ex. dans le cas thérapies comportementales avec stratégies de maîtrise de l'anxiété qui ont réussi) ou plus longue (p.ex. en cas de facteurs de stress psycho-sociaux persistants et conséquents). Les antidépresseurs les plus récents sont les médicaments à choisir en priorité s'il s'agit de traiter des troubles anxieux à moyen à et à long terme, notamment en raison de leur profil favorable en termes d'effets secondaires. Leur efficacité anxiolytique est indépendante des effets antidépresseurs. Ils n'entraînent aucun effet d'accoutumance, mais il faut garder en tête que s'ils sont pris pendant assez longtemps, un syndrome de discontinuation (discontinuation syndrome) peut apparaître. En conséquence, ils doivent être arrêtés très progressivement, sur plusieurs semaines ou mois. Pour éviter toute déception, les patients doivent en outre être informés que l'effet des antidépresseurs est quelque peu retardé, de deux à six semaines pour les troubles anxieux, ou plus tard dans certains cas, notamment en cas d'agoraphobie.

### Antidépresseurs

#### *Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)*

Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine par les cellules présynaptiques. Le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la sertraline et la fluvoxamine en sont des représentants importants dans le traitement des troubles anxieux. Leur efficacité a été démontrée dans des études contrôlées portant sur les troubles anxieux. L'effet anxiolytique survient en principe après une période de latence de deux à six semaines, parfois plus longue. Les ISRS ont une courbe de réponse à la dose plate, ce qui signifie qu'environ 75% des patients y sont réceptifs dès la plus faible dose initiale. Dans certains cas, des dosages à la limite supérieure de la posologie indiquée peuvent être nécessaires. Il convient de tenir compte des effets secondaires potentiels dès l'introduction du traitement. En effet, de l'agitation, de la nervosité («Jitteriness-Syndrom»), des gênes au niveau de l'estomac et des intestins (diarrhée, nausées), une aggravation des symptômes anxieux ou de

l'insomnie peuvent avoir un effet négatif sur l'adhérence thérapeutique au cours des premiers jours ou des premières semaines. Pour éviter toute hyperstimulation et insomnie, la dose devrait être prise le matin ou à midi. L'hyperstimulation sérotoninergique peut être évitée en commençant par une dose faible suivie, éventuellement, d'une augmentation très progressive. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale des patients à risque doit être pris en compte. Malgré un profil d'effets secondaires globalement favorable, les dysfonctionnements sexuels peuvent poser problème lors de traitements à long terme. Les symptômes à l'arrêt du traitement peuvent prendre la forme de vertiges, nausées, céphalées, troubles sensoriels ou du sommeil, et sont plus susceptibles de se manifester à la suite d'un arrêt brutal. Par conséquent, il faut toujours procéder lentement et par paliers. Dans de très rares cas concernant surtout les patients jeunes ou âgés, un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) accompagné d'hyponatrémie peut se manifester, notamment en cas de polypharmacie (principalement avec des diurétiques et des inhibiteurs ACE).

#### *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN)*

Les IRSN inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline par les neurones présynaptiques. La venlafaxine et la duloxétine sont des représentants importants de cette classe de substance pour le traitement des troubles anxieux. Leur efficacité en cas de trouble anxieux généralisé, d'anxiété sociale et de trouble panique a pu être démontrée dans le cadre d'études contrôlées. L'effet anxiolytique survient en principe après une période de latence de deux à six semaines, parfois plus longue. Les IRSN ont une courbe de réponse à la dose plate, ce qui signifie que de nombreux patients y sont réceptifs dès la plus faible dose initiale. Des effets secondaires tels que nausées, agitation ou insomnie peuvent survenir en début de traitement et compromettre l'adhérence thérapeutique. Selon le dosage, une hypertension importante et parfois persistante peut également être observée. Pour éviter toute hyperstimulation et insomnie, la dose devrait être prise le matin ou à midi au plus tard.

#### *Antidépresseurs tricycliques (ATC)*

Les ATC inhibent la capture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline dans le neurone présynaptique. Leur efficacité contre les troubles anxieux, à l'exception de l'anxiété sociale, est principalement démontrée à travers la clomipramine et l'opipramol. L'effet anxiolytique des ATC présente une latence d'action de deux à six semaines. Parmi les effets indésirables, on compte entre autres la fatigue, la sécheresse buccale et l'hypotonie. Globalement, les effets secondaires des ATC sont plus fréquents qu'avec les antidépresseurs ISRS ou IRSN; par conséquent, ces derniers devraient être administrés en priorité et les ATC envisagés comme thérapie de second choix.

#### *Antagoniste et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (AIRS)*

Les AIRS inhibent la recapture de la sérotonine et bloquent les récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, ce qui renforce les

effets antidépresseurs sérotoninergiques au niveau des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. Par ailleurs, les AIRS réduisent les effets secondaires tels que troubles du sommeil, dysfonctionnement sexuel et agitation causés par une stimulation sérotoninergique des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>. Le trazodone fait partie des AIRS. Parmi les effets secondaires possibles, on peut citer la somnolence, la sécheresse buccale et l'hypotonie.

#### *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)*

Les IMAO ralentissent la décomposition de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine. L'inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA) moclobémide en fait partie. Les effets indésirables du moclobémide englobe entre autres agitation, troubles du sommeil et céphalées.

#### **Autres substances**

##### *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines renforcent l'effet du neurotransmetteur GABA. Leur efficacité en cas de troubles anxieux a été prouvée dans de nombreuses RCT. Il s'agit par exemple de l'alprazolam, du lorazépam et de l'oxazépam. Leur effet anxiolytique et apaisant survient rapidement. Contrairement aux antidépresseurs, les benzodiazépines ne causent pas d'agitation ou de nervosité en début de traitement. En raison du possible développement d'une tolérance ou dépendance en cas d'utilisation prolongée, le traitement par benzodiazépines exige un examen adéquat des risques et des bénéfices, notamment chez les patients dont l'anamnèse fait état d'addiction, auquel cas l'administration régulière est généralement limitée à une courte durée. Les effets secondaires les plus fréquents sont la sédation, l'épuisement et la somnolence. Les benzodiazépines peuvent être administrés de quelques jours à trois ou quatre semaines au maximum, par exemple pour compenser la latence d'action des antidépresseurs qui a lieu au cours des premières semaines de traitement ou pour atténuer une anxiété/nervosité initialement renforcée ou déclenchée par un ISRS/ATC. Dans des cas isolés, un traitement de longue durée par une benzodiazépine de longue demi-vie (clonazépam, p. ex.) peut être indiqué. De même, les benzodiazépines peuvent être utilisées comme traitement d'appoint des situations phobiques problématiques de courte durée (p. ex. voyage en avion et soins dentaires). Il n'existe aucune comparaison directe entre les ISRS et les benzodiazépines.

##### *Antipsychotiques*

L'effet anxiolytique des antipsychotiques atypiques repose supposément sur un blocage 5-HT<sub>2</sub>. L'usage des anciens antipsychotiques, dits « typiques », dans le cadre de troubles anxieux doit quant à lui être considéré d'un œil critique en raison du risque de troubles moteurs extrapyramidaux ; de ce fait, l'utilisation d'antipsychotiques typiques à haut potentiel n'est pas recommandée. Les antipsychotiques atypiques tels que la quétiapine peuvent avoir un effet sur le trouble anxieux généralisé et sont utilisés hors indication (off label). Les effets indésirables les plus fréquents de la quétiapine sont les céphalées, la prise de poids et la somnolence. Chez les enfants et les adolescents, une pression artérielle élevée, une sécheresse buccale et des vomissements sont souvent observés.

##### *Antihistaminiques*

L'effet anxiolytique des antihistaminiques se fait sentir dès les premières qui suivent la prise, et reposent sur un antagonisme par rapport aux récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et des propriétés anticholinergiques. Les preuves de leur efficacité existent en quantité suffisante uniquement pour l'hydroxyzine dans le cadre du traitement du trouble anxieux généralisé. Il n'y a pas d'expériences de l'hydroxyzine sur une longue durée. Parmi les effets indésirables possibles, on compte la somnolence, les céphalées et la sécheresse buccale.

##### *Bêtabloquants*

Toutes les études qui ont analysé l'efficacité des bêtabloquants sur les troubles anxieux ont eu résultat négatif, car ils n'agissent pas sur le métabolisme du SNC. Les bêtabloquants étant néanmoins susceptibles de réduire les symptômes d'anxiété périphériques autonomes tels que les palpitations et les tremblements, ils sont également utilisés dans le traitement des composantes somatiques de l'anxiété. De nombreux patients atteints de troubles anxieux souffrent en outre d'hypotension ou de dérèglement orthostatique, symptômes susceptibles d'être renforcés par les bêtabloquants. Troubles du sommeil, cauchemars, bradycardie, froideur des extrémités, syndrome de Reynaud et fatigue comptent parmi leurs effets secondaires les plus fréquents.

##### *Anticonvulsifs*

Les anticonvulsifs constituent une classe de substances importante dont l'effet repose sur les interactions avec les canaux ioniques et les neurotransmetteurs. Ils sont essentiellement utilisés dans le traitement des épilepsies et font effet dès les premiers jours. Le modulateur de calcium prégabaline est homologué en Suisse pour le traitement du trouble anxieux généralisé, mais différentes études ont également démontré son efficacité pour l'anxiété sociale. L'étourdissement, la somnolence, les vertiges, les céphalées et la prise de poids comptent parmi les principaux effets secondaires de la prégabaline. Des cas de surdosage, notamment en lien avec un usage abusif de substances, ont été rapportés. Face à de tels antécédents, l'indication doit être mûrement réfléchie. D'autres anticonvulsifs (comme la carbamazépine, le valproate ou la lamotrigine) ayant prouvé une certaine efficacité contre les troubles anxieux dans quelques études, les recherches en ce sens doivent être poursuivies. Ils ne sont pas utilisés dans les traitements de routine, et ne sont envisagés que si la maladie résiste à la thérapie standard. Concernant le valproate, il faut garder en tête qu'en raison de sa tératogénicité potentielle, il est contraindiqué chez les femmes en âge de procréer.

##### *Phytothérapeutiques*

Les phytothérapeutiques sont bien acceptés par la population. La directive S3 constate cependant que les phytothérapeutiques tels que le millepertuis ou la valériane, d'autres mélanges ou encore certaines préparations homéopathiques sont souvent prescrites hors indication et en grande quantité pour traiter les troubles anxieux sans que des preuves scientifiques solides attestent de leur efficacité ne soient à disposition. D'une manière générale, l'évidence de leur efficacité est inférieure à celle des autres substances présentées ici, à

l'exception de l'extrait d'huile de lavande Silexan qui a fait l'objet d'une étude contrôlée [7]. Les phytothérapeutiques ne sont pas homologués pour le traitement des troubles anxieux tels que définis par le CIM-10. Pour les cas d'anxiété en situation d'examen, la préparation combinée Ze 185 à base d'extraits de pétasite, de valériane, passiflore et de mélisse ont considérablement réduit le ressenti émotionnel de l'anxiété et permis de revenir rapidement à un état normal [6]. Les extraits de kava kava ne sont plus utilisés en raison de possibles effets secondaires sur le foie (hépatotoxicité).

#### *Extrait d'huile de lavande Silexan*

Dans les RCT, l'extrait d'huile de lavande a révélé de bons résultats pour les états d'agitation et les humeurs anxieuses [7, 8]. Pour le trouble anxieux généralisé, Silexan a ainsi permis une amélioration des symptômes similaire à celle de l'ISRS paroxétine, et largement surpassé le placebo [7]. De plus, aucune différence n'a été constatée entre l'effet de Silexan et celui du lorazépam à faible dose [8]. L'échantillon était toutefois trop petit pour un essai comparatif de non-infériorité. Parmi les effets indésirables les plus fréquents on peut citer des éructations, des nausées et des réactions cutanées de type allergique (urticair, démangeaisons, exanthèmes).

#### **Études au sujet d'autres principes actifs**

Des données suffisamment solides faisant défaut pour de nombreuses substances, il n'est pas possible de leur attribuer un haut niveau de recommandation dans le cadre du traitement des troubles anxieux. Cette section dresse un aperçu des médicaments ayant déjà démontré leur efficacité dans le cadre d'études cliniques, mais dont la quantité de données reste insuffisante pour une homologation dans le cadre du traitement des troubles anxieux.

#### *Kétamine*

La kétamine est un antagoniste du récepteur du glutamate doté de propriétés anesthésiques, antalgiques et psychotropes. Seules peu de données sont actuellement disponibles au sujet de l'efficacité de la kétamine pour le traitement des troubles anxieux. Elles indiquent qu'une perfusion de kétamine est plus efficace que le placebo pour le traitement de l'anxiété sociale [9]. La kétamine est déjà homologuée sous forme de spray nasal (eskétamine) pour le traitement des dépressions graves et résistantes aux traitements standard. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on peut citer des états dissociatifs, des sentiments de flottement, des nausées, des états sédatifs, des céphalées, la disgueusie, l'hyperesthésie, des sensations d'étourdissements, l'anxiété, l'hypertension et des vomissements.

#### *Réboxétine*

Dans une étude contrôlée, cet inhibiteur sélectif de recapture de la noradrénaline (ISRN) s'avère efficace pour le traitement du trouble panique, mais il n'est homologué en Suisse que pour le traitement des épisodes dépressifs graves. Ses effets secondaires les plus fréquents sont l'insomnie, les céphalées, les vertiges, la sécheresse buccale, la constipation, les nausées et l'hyperhydrose.

#### *Agomélatine*

L'agomélatine est un antidépresseur actuellement homologué uniquement pour le traitement des épisodes dépressifs. Dans des études portant sur le trouble anxieux généralisé, il s'est pourtant révélé plus efficace que le placebo, et aussi efficace que l'ISRS escitalopram [10, 11]. Selon une méta-analyse de quatre RCT, l'agomélatine a permis une réduction significative des symptômes d'anxiété, par rapport au placebo, sur l'échelle de Hamilton (critère d'évaluation principal) [12]. Son profil d'effets secondaires favorable fait d'elle une option valide pour les patients anxieux. Les effets secondaires les plus fréquents sont des céphalées, des nausées et des vertiges. De plus, l'agomélatine entraîne une augmentation des taux d'AST et d'ALT. La transaminase doit faire l'objet de contrôles réguliers avant le début du traitement et pendant celui-ci (cf. Compendium suisse des médicaments).

#### *Vortioxétine*

La vortioxétine est classée comme un antidépresseur multimodal dans la mesure où elle inhibe le transporteur de la sérotonine tout en ayant un effet antagoniste et agoniste sur différents récepteurs du système sérotoninergique, ce qui permet une modulation de la neurotransmission dans plusieurs systèmes, y compris ceux de la sérotonine, de la noradrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de l'acétylcholine, du GABA et du glutamate. La vortioxétine est homologuée pour le traitement d'épisodes dépressifs mais a démontré, dans une étude longue durée de 24 semaines en double aveugle, une meilleure efficacité que le traitement placebo pour le trouble anxieux généralisé [13, 14]. Dans d'autres études en double aveugle, la vortioxétine n'était pas plus efficace que le placebo, et moins efficace que l'ISRN duloxétine [15]. Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées, la diarrhée, la constipation, les vomissements, les vertiges, les rêves anormaux et le prurit.

#### *Mirtazapine*

L'antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique (NaSSA) mirtazapine n'est pas homologuée pour le traitement des troubles du sommeil, mais peut être administré en combinaison avec un ISRS en cas d'agitation et de troubles du sommeil dans le cadre d'une maladie liée à l'anxiété. Dans une comparaison en double aveugle entre la mirtazapine et la fluvoxamine, aucune différence n'a pu être constatée entre les deux substances [16]. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence, la sédation, la sécheresse buccale, la prise de poids, une augmentation de l'appétit, des vertiges et l'épuisement.

#### **Recommandations thérapeutiques médicamenteuses pour les différents troubles**

Une vue synoptique des recommandations thérapeutiques médicamenteuses de premier et de second choix, avec les niveaux d'évidence et degrés de recommandation, figure dans le [TABLEAU 6](#). D'autres substances qui peuvent être proposées dans le cadre d'un essai thérapeutique en cas de non-réponse aux médications standard sont présentées dans le texte. À ce sujet, le paragraphe 5.5 et le [TABLEAU 7](#) doivent également être pris en considération.

### *Trouble panique et agoraphobie*

#### **Médicaments standard : ISRS, IRSN et clomipramine**

Les patients présentant un trouble panique avec ou sans agoraphobie devraient se voir proposer un traitement pharmacologique avec ISRS ou IRSN comme le citalopram, l'escitalopram, la paroxétine, la sertraline ou la venlafaxine (TABLEAU 6). Si l'ISRS ou l'IRSN n'est pas supporté, l'ATC clomipramine devrait être proposé.

#### **Benzodiazépines**

Bien qu'efficaces contre les troubles anxieux, les benzodiazépines ne devraient être utilisées, d'après le consensus d'experts, qu'avec parcimonie en raison du risque de développement de tolérance et de dépendance en cas de prise prolongée. En cas (entre autres) de maladie cardiaque grave, de contraindications pour les médicaments standard, de risque suicidaire, les benzodiazépines peuvent être envisagées pour une durée limitée et après examen rigoureux du rapport risques/bénéfices. Par ailleurs, elles peuvent être combinées à des antidépresseurs jusqu'à ce que ces derniers fassent effet.

#### **Autres approches**

Pour les cas résistants à la thérapie, on peut tenter une augmentation du traitement ISRS par un ATC, une augmentation du traitement ATC par un ISRS ou une combinaison de valproate et de clonazépam. Si cela a lieu dans le cadre d'une prescription hors indication, un examen risques/bénéfices rigoureux avec documentation et information au patient est nécessaire (risque de tératogénicité).

Des études cliniques ont conclu que l'antipsychotique atypique olanzapine administré à faible dose ou en complément d'un ISRS était efficace en cas de résistance à la thérapie. Une autre possibilité clinique potentiellement utile est l'usage de la quétiapine, seule ou associée à un ISRS. De petites études cliniques ont démontré l'efficacité de l'anticonvulsif valproate en cas de trouble panique. Si du valproate est prescrit, ses contraindications doivent être rigoureusement prises en compte.

Une étude en double aveugle et contrôlée par placebo a conclu que l'anticonvulsif gabapentine était plus efficace qu'un traitement placebo uniquement pour les patients atteints d'un trouble panique sévère [17].

### *Trouble anxieux généralisé*

#### **Médicaments standard : ISRS, IRSN et prégabaline**

Les patients présentant un trouble anxieux généralisé devraient se voir proposer un traitement avec les ISRS escitalopram et paroxétine ou les IRSN venlafaxine ou duloxétine (TABLEAU 6). Le modulateur de calcium prégabaline constitue lui aussi une option thérapeutique valide, excepté pour les patients atteints d'addiction. Si ces thérapies n'ont pas fait effet ou n'ont pas été supportées, on peut proposer l'ATC opipramol. L'efficacité de l'ISRS sertraline en cas de trouble anxieux généralisé a été prouvée dans des études cliniques, mais il n'est pas homologué en Suisse pour cette indication [18–20].

#### **Benzodiazépines**

Bien qu'efficaces contre le trouble anxieux généralisé, les benzodiazépines ne devraient être prescrites aux patients qu'avec parcimonie en raison du risque de développement de tolérance et de dépendance en cas de prise prolongée.

### **Autres approches**

L'antipsychotique atypique quétiapine a présenté des effets anxiolytiques – actuellement comparables aux médicaments anxiolytiques courants – en cas de trouble anxieux généralisé [21–26]. Malgré une quantité de données satisfaisante au sujet de son efficacité, ce médicament peut être proposé – en raison de son profil d'effets secondaires (syndrome métabolique et autres effets indésirables) – uniquement dans le cadre d'un essai thérapeutique lorsque les thérapies de premier choix se sont avérées sans effet ou n'ont pas été supportées. En Suisse, il n'est pas homologué pour le traitement du trouble anxieux généralisé. Dans une étude en double aveugle et contrôlée par placebo avec des patients présentant un trouble anxieux généralisé résistant à la thérapie, l'antipsychotique atypique rispéridone – administré à faible dose en plus d'une médication anxiolytique – a permis une amélioration significative de la symptomatologie [27]. Dans une autre étude, l'augmentation par de l'olanzapine du traitement de patients trop peu réceptifs à une monothérapie par l'ISRS fluoxétine s'est révélée supérieure à l'administration supplémentaire d'un placebo [28].

Une étude prouve l'efficacité de l'AIRS trazodone en cas de trouble anxieux généralisé [29]. L'effet bénéfique sur le sommeil, ainsi que la prise de poids et le dysfonctionnement sexuel qui restent tous deux très rares, présentent des avantages. Le trazodone est homologué en cas de dépressions avec ou sans trouble anxieux.

L'antidépresseur agomélatine s'est révélé plus efficace qu'un traitement placebo dans quatre études, et aussi efficace que l'escitalopram dans deux études [10, 11, 30–32]. L'agomélatine est homologuée pour le traitement des dépressions et peut être proposée hors indication aux patients souffrant de troubles anxieux résistants à la thérapie.

L'antihistaminique hydroxyzine est efficace en cas de trouble anxieux généralisé, et fait effet en seulement quelques heures [33–36]. Elle ne s'est pas imposée comme traitement de routine, car l'effet fortement sédatif à haute dose et des effets anticholinergiques limitent son usage.

Outre les médicaments cités précédemment, une kyrielle d'autres phytothérapeutiques est autorisée en Suisse pour les états d'anxiété et de tension léger et non spécifiques ne répondant pas aux critères du CIM : l'extrait d'huile de lavande Silexan contre l'angoisse et l'agitation, le millepertuis contre les angoisses, l'agitation intérieure et les états de tension, ou encore le Ze 185 (extrait de pétasite, de valériane, de passiflore et de mélisse) en cas de nervosité, d'états de tension et d'agitation et de stress avant les examens. En parallèle, une prise en charge ciblée sur la gestion des crises, des prestations de conseil, une thérapie comportementale ou de la relaxation devraient également être mises en œuvre.

### *Anxiété sociale (phobie sociale)*

#### **Médicaments standard : ISRS, IRSN et moclobémide**

Les ISRS paroxétine, sertraline ou escitalopram, ou l'IRSN venlafaxine sont à considérer comme remède de premier choix dans le traitement de l'anxiété sociale (TABLEAU 6). Il est possible de proposer du RIMA moclobémide aux patients non réceptifs à ces médicaments. Les résultats d'analyse du moclobémide

présentés ici ne sont toutefois pas consistants. Si son efficacité contre l'anxiété sociale a été prouvée par certaines études contrôlées par placebo, d'autres n'ont pas été en mesure de constater une différence par rapport au placebo [37–40]. Une méta-analyse a observé que les taux de réponse et la puissance des effets du placebo substituant les RIMA étaient inférieurs à ceux des ISRS [41].

### Benzodiazépines

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées comme remède de premier choix pour l'anxiété sociale, mais peuvent être utilisées en traitement combiné ou chez les patients présentant des pathologies réfractaires à la thérapie. Les benzodiazépines peuvent aussi s'avérer efficaces en thérapie de la phase aiguë, mais ne devraient être administrées que temporairement en privilégiant les benzodiazépines sans métabolites actifs (lorazépam ou oxazépam p.ex.). Les premières semaines, elles peuvent être utilisées comme des adjuvants en complément du traitement antidépresseur.

### Autres approches

Dans une étude en double aveugle et contrôlée par placebo, le NaSSA mirtazapine s'est avéré efficace chez les femmes atteintes d'anxiété sociale, mais une autre étude n'a constaté aucune différence par rapport au placebo [42, 43]. L'efficacité de l'anticonvulsif gabapentine a été démontrée dans une étude en double aveugle

contrôlée par placebo [44]. Dans une petite étude pilote avec sept patients évaluable, l'antipsychotique atypique olanzapine s'est révélée plus efficace que le placebo [45]. Quelques études ont démontré l'efficacité du modulateur de calcium prégabaline à haute dose [46].

### Phobies spécifiques

Les psychotropes ne sont pas recommandés en tant que traitement standard. Selon les études à disposition, la thérapie comportementale et cognitive (TCC) sous forme de thérapies d'exposition courtes et ciblées (1 à 5 heures) sont le traitement de premier choix. Néanmoins, si une phobie spécifique nuit considérablement à la qualité de vie (p.ex. phobie du dentiste), un traitement médicamenteux devrait être envisagé (par exemple avec du midazolam, de l'alprazolam ou de la prégabaline). La paroxétine était également efficace sur les phobies spécifiques [47, 48]. Bien que les benzodiazépines ne soient pas recommandées en tant que traitement de routine, le risque de développer une dépendance est très faible si ces médicaments ne sont pris qu'occasionnellement, par ex. avant des soins de médecine dentaire ou un voyage en avion.

### Résistance à la thérapie : mesures en cas de non réceptivité à une psychopharmacothérapie

Aucune définition communément admise de la notion de résistance thérapeutique n'existe pour les troubles anxieux. Une définition courante, dans le cadre des

**Tableau 6 : Recommandations pour le traitement médicamenteux des troubles anxieux. Les principes actifs sont listés dans l'ordre alphabétique. Les catégories d'évidence sont basées sur l'efficacité des médicaments sans tenue compte d'autres propriétés (effets secondaires, p.ex.). Les degrés de recommandation incluent en revanche des facteurs d'évaluation clinique supplémentaires. L'examen médical de chaque patient et les conseils individuels du spécialiste sont toujours les seuls critères susceptibles d'aider à choisir le médicament le mieux adapté.**

Diagnostic	Classe de substance	Exemples	Catégorie d'évidence/niveau de recommandation	Dose quotidienne recommandée en Suisse pour l'adulte	
<b>Trouble panique et agoraphobie</b>	en cas d'anxiété aiguë (crises de panique)				
	benzodiazépines	p.ex. lorazépam	consensus d'experts/PCC	1–2,5 mg	
	thérapie de conservation :				
	ISRS	citalopram	la/A+		20–40 mg
		escitalopram			10–20 mg
		paroxétine			20–40 mg
		sertraline			50–200 mg
IRSN	venlafaxine		75–225 mg		
Si ni l'ISRS ni l'IRSN n'ont été efficaces ou tolérés :					
ATC	clomipramine	la/B+	75–250 mg		
<b>Trouble anxieux généralisé</b>	ISRS	escitalopram	la/A+	10–20 mg	
		paroxétine		20–50 mg	
	IRSN	duloxétine		60–120 mg	
		venlafaxine		75–225 mg	
	agoniste de la mélatonine (MASSA)	agomélatine			
	modulateur de calcium	prégabaline	la/B+	150–600 mg	
<b>Anxiété sociale (phobie sociale)</b>	ISRS	escitalopram	la/A+	10–20 mg	
		paroxétine		20–50 mg	
		sertraline		25–200 mg	
	IRSN	venlafaxine		75–225 mg	
	Si d'autres possibilités de traitement n'ont pas été efficaces ou tolérés :				
	RIMA	moclobémide	consensus d'experts/PCC+	300–600 mg	

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, IRSN : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline, ATC : antidépresseurs tricycliques, RIMA : inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A

dépansions, décrit la résistance à la thérapie comme l'état où deux antidépresseurs standard administrés suffisamment longtemps à une dose suffisante ne font pas effet. Avant de désigner un patient comme résistant à la thérapie, il convient de vérifier les facteurs suivants: le diagnostic est correct, les médicaments sont pris de manière fiable (contrôles sanguins), une dose est administrée dans le contexte thérapeutique, le traitement dure suffisamment longtemps et la psychothérapie est adaptée. D'autres médicaments prescrits de façon concomitante (p.ex. inducteurs ou inhibiteurs du système des cytochromes P450) peuvent exercer une forte influence sur l'effet des médicaments anxiolytiques. Les facteurs psychosociaux et les comorbidités peuvent compliquer le traitement. Les troubles de la personnalité, l'usage abusif et les dépressions, ont notamment un impact négatif sur le pronostic.

Si le patient ne répond que modérément à la thérapie médicamenteuse, il convient de commencer par ajuster la dose – éventuellement de vérifier l'adhérence thérapeutique – avant de passer à un autre médicament ou d'envisager une association avec un autre médicament. Selon la concentration plasmatique du médicament, il peut également être nécessaire de dépasser la dose standard. D'une manière générale, il est recommandé de changer de médication si le patient ne répond pas après quatre à six semaines de prise régulière du traitement à un dosage adéquat (fig. 1, TABLEAU 7). Si une amélioration partielle est toutefois observée à l'issue de cette période, il y a souvent une chance que le patient réponde au traitement après quatre à six semaines de plus – dans ce cas, la thérapie doit par conséquent être poursuivie, éventuellement à plus haute dose. Les études contrôlées et s'intéressant à cette problématique faisant défaut, il n'est possible d'édicter aucune règle scientifiquement validée quant au moment auquel il faut changer de médicament. Le début de la rémission peut arriver plus tardivement chez les patients âgés. Les combinaisons entre différents médicaments étant peu étudiées, la décision de les pratiquer incombe aux experts. En particulier en cas d'usage hors indication, une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices, documentation et information au patient à l'appui, doit être menée.

## Psychothérapie et autres mesures non médicamenteuses

### Psychothérapie

La SSPP reconnaît les méthodes psychothérapeutiques scientifiquement fondées suivantes: thérapie d'orientation psychanalytique, approche cognitive et comportementale et thérapie systémique. La décision d'opter pour un traitement psychothérapeutique spécifique dépend de différents facteurs, en particulier des préférences du patient.

#### Thérapie comportementale et cognitive (TCC)

L'efficacité de la TCC en réponse aux troubles anxieux a été démontrée par de nombreuses RCT et méta-analyses. Même en tant que thérapie unique, elle permet d'obtenir des résultats à la fois durables et de qualité [50, 51]. Les composantes majeures de ce traitement consistent en des mesures psycho-éducatives qui incluent des informations sur la symptomatologie, l'étiologie et le traitement des troubles anxieux, des expositions visant à gérer les réactions, des interventions cognitives et une assistance psycho-sociale. Ces dernières années, de plus en plus d'interventions psychothérapeutiques ont fait l'objet d'analyses menées sur Internet. Un élément central de la TCC est la confrontation aux situations et stimuli qui déclenchent l'anxiété. Ces mesures spécifiques à la TCC doivent cependant être adaptées au trouble anxieux spécifique. Dans sa directive S3, l'AWMF a établi une vue synoptique des composantes thérapeutiques concrètes de la TCC pour les différents troubles anxieux [1]. La plupart des interventions basées sur la TCC menées sur Internet associent programmes informatiques et contact personnel modéré avec le thérapeute. L'évidence de ces interventions est difficile à évaluer parce qu'elle repose sur une auto-évaluation et que les participants ne peuvent pas être testés à l'aveugle.

#### Psychothérapie psychodynamique (PPD)

Les processus psychodynamiques replacent la fonction de l'anxiété dans un contexte de relations dysfonctionnelles et ont pour objectif d'améliorer la gestion des symptômes. Une PPD est indiquée lorsque des conflits dont souffre le patient depuis toujours peuvent être mis en relation avec le trouble anxieux et que ledit patient est en mesure de supporter une psychothérapie suggestive.

#### Thérapie systémique

L'approche systémique octroie au trouble anxieux un rôle de régulateur des relations en œuvre dans des systèmes interpersonnels. Il y est question de conceptualiser la symptomatologie de l'anxiété à un niveau interactionnel, en tant qu'approche de solution pour un dilemme dégénérant entre le besoin d'autonomie et celui d'attachement à des personnes de référence importantes.

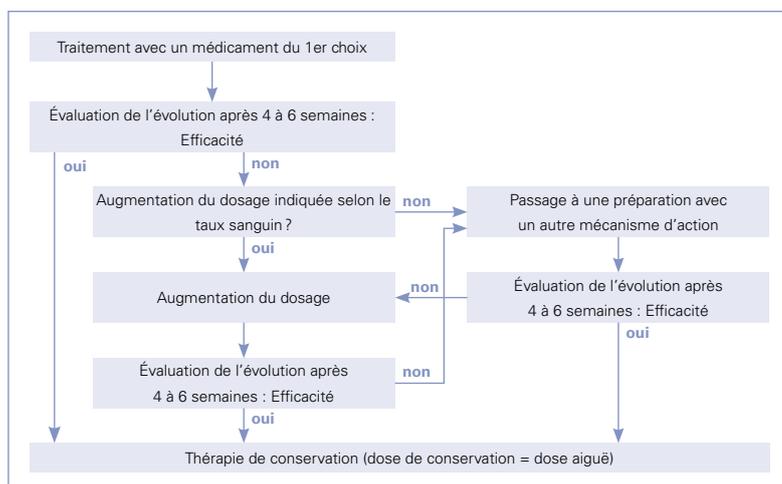


Fig. 1: Schéma des niveaux pour le traitement médicamenteux des troubles anxieux.

**Tableau 7: Plan des niveaux des alternatives de traitement médicamenteux en cas de non réceptivité ou de réaction d'intolérance à un médicament dans le cadre du traitement des troubles anxieux (adapté selon [1, 49])**

Niveau	Action
<b>Passage d'un médicament standard à un autre</b>	Passage d'un ISRS à un autre ISRS Passage de l'ISRS à l'IRSN ou inversement Passage à un ATC Passage à la prégabaline (uniquement en cas de trouble anxieux généralisé)
<b>Passage à des médicaments non standard</b>	
Passage à des médicaments homologués pour d'autres troubles anxieux.	Passage à la prégabaline Passage au moclobémide, à l'hydroxyzine Passage aux benzodiazépines (si indiqué)
Passage à des médicaments non homologués pour d'autres troubles anxieux, mais ayant démontré leur efficacité dans des RCT.	Trouble panique/agoraphobie: mirtazapine, quétiapine Trouble anxieux généralisé: quétiapine, opipramol, agomélatine. En cas de résistance au traitement: administration de rispéridone ou d'olanzapine en plus de l'antidépresseur. Anxiété sociale: mirtazapine, gabapentine, prégabaline, olanzapine
Passage à des médicaments/combinaisons ayant démontré leur efficacité dans des études cliniques.	Trouble panique: combinaison ISRS et ATC, monothérapie olanzapine, combinaison ISRS et olanzapine ou ATC, combinaison valproate et clonazépam. En cas de résistance au traitement, l'olanzapine, l'adjonction de fluoxétine à un ATC, d'un ATC à de la fluoxétine et l'administration d'olanzapine en plus d'un ISRS s'est avéré efficace dans diverses études cliniques.

#### Recommandations psychothérapeutiques pour les différents troubles anxieux

##### Psychothérapie du trouble panique et de l'agoraphobie

En cas de trouble panique et d'agoraphobie, la TCC demeure le traitement psychothérapeutique à choisir en premier lieu (Ia/A+). Si une TCC n'a pas été suffisamment efficace, qu'elle n'est plus disponible ou que le patient a d'autres préférences, une psychothérapie psychodynamique (PPD) devrait être proposée (IIa/B+). Une intervention par Internet basée sur la TCC peut être mise en place en attendant le début de la thérapie ou comme mesure d'accompagnement de la thérapie (PCC+). Néanmoins, cela ne doit pas être proposé comme mesure de traitement unique, car même si plusieurs études ont pu démontrer que les interventions Internet basées sur la TCC avaient meilleur effet que de figurer sur une liste d'attente, des méta-analyses indiquent que l'efficacité des thérapies en face à face sont plus avantageuses [52, 53]. On entend par «Blended Psychotherapy» la combinaison de procédés numériques à un contact personnel avec le thérapeute. Des études contrôlées à ce sujet font encore défaut à ce jour. Outre la thérapie par exposition *in vivo* classique, de plus en plus de procédés par exposition virtuelle sont aujourd'hui à disposition, où une image réaliste de la situation ou de l'objet phobique est créée par ordinateur et visualisable à l'aide d'un visiocasque. Dans cette réalité augmentée, des éléments virtuels s'ajoutent à l'environnement naturel – un procédé qui rend le tout plus réaliste et réduit les travaux de programmation. L'efficacité des thérapies par exposition en réalité virtuelle pour le trouble panique et l'agoraphobie n'a été comparée à un groupe de contrôle dans aucune étude; seules des études portant sur un traitement combiné avec TCC existent. Une méta-analyse a révélé, pour le trouble panique et l'agoraphobie, que les thérapies en réalité virtuelle étaient nettement moins efficaces [53]. L'évidence d'efficacité en cas de trouble panique et d'agoraphobie étant à ce jour insuffisante, les thérapies par exposition en réalité virtuelle ne devraient pas être proposées (PCC/B-).

##### Psychothérapie du trouble anxieux généralisé

Une TCC est recommandée (Ia/A+) pour les patients atteints de trouble anxieux généralisé. Si la TCC s'est révélée ne pas être efficace, qu'elle n'est plus disponible ou que le patient a d'autres préférences de traitement, une psychothérapie psychodynamique (PPD) peut lui être proposée (IIa/B+) pour traiter son trouble anxieux généralisé. Il est possible de proposer à ces patients une intervention Internet basée sur la TCC en attendant le début de la thérapie ou en guise de mesure d'accompagnement thérapeutique, mais ce type d'intervention ne convient pas en tant que monothérapie (PCC). Une étude comparant l'intervention Internet basée sur la TCC et une PPD Internet intégrant un contact minimal avec le thérapeute par vidéoconférence n'a observé aucune différence entre les deux formes thérapeutiques et la liste d'attente [54].

##### Psychothérapie de l'anxiété sociale (phobie sociale)

La TCC est également recommandée (Ia/A+) pour l'anxiété sociale. Si une TCC s'est révélée inefficace, indisponible ou si le patient a d'autres préférences en la matière, une psychothérapie psychodynamique (PPD) est recommandée (Ib/B+). Une thérapie systémique peut être proposée si une TCC ou une psychothérapie psychodynamique s'est révélée inefficace ou si le patient a d'autres préférences (consensus d'experts/PCC+). Une intervention Internet basée sur la TCC peut être proposée en attendant le début de la thérapie ou comme mesure d'accompagnement thérapeutique (PCC+), car des études ont démontré que les interventions Internet basées sur la TCC étaient plus efficaces que les listes d'attente et tout aussi efficaces que les thérapies de groupe [55, 56]. Elles ne doivent cependant pas être utilisées en tant que mesure unique de traitement dans la mesure où aucune étude avec suffisamment de matériel de test n'a fourni la preuve qu'une intervention Internet basée sur la TCC était aussi efficace qu'une TCC en «face à face réel».

La quantité de données relatives à l'efficacité des thérapies par exposition virtuelle est inconsistante par rapport à l'exposition *in vivo* et le groupe de contrôle (liste d'attente) [57, 58]. Par ailleurs, des comparaisons avec la TCC standard font défaut. Il est possible d'utiliser la thérapie par exposition en réalité virtuelle comme mesure d'accompagnement d'une psychothérapie standard des patients atteints d'anxiété sociale, mais elle ne doit pas être mise en œuvre comme mesure thérapeutique unique (PCC).

#### **Psychothérapie de la phobie spécifique**

La TCC/thérapie par exposition est la thérapie de premier choix (Ia/A+) pour les phobies spécifiques nécessitant un traitement. À l'heure actuelle, rien n'indique de façon suffisamment probante qu'une exposition *in vivo* serait plus efficace qu'une exposition en réalité virtuelle. Les données sont cependant inconsistantes. Une méta-analyse a révélé que les méthodes d'exposition imaginaires et virtuelles étaient certes moins efficaces, au départ, que l'exposition *in vivo*, mais qu'il n'y avait plus aucune différence notable lors des études de suivi [59]. Si l'on ne dispose pas ou ne peut mettre une exposition *in vivo* en place, il est possible de proposer – si tant qu'elle soit disponible – une exposition en réalité virtuelle (PCC+) aux patients souffrant d'arachnophobie, d'acrophobie ou d'aérophobie.

#### **Activité physique**

Quelques études contrôlées se sont penchées sur l'efficacité, en cas de trouble panique et d'agoraphobie, d'un entraînement thérapeutique d'endurance (p.ex. trois séances de jogging hebdomadaires sur cinq kilomètres) par rapport à un traitement placebo, à la clomipramine, à la paroxétine, à une activité physique de relaxation ou à la TCC. Même si les bienfaits d'une activité d'endurance ont en partie pu être démontrés, jusqu'à présent, les résultats de ces études ne suffisent pas à affirmer que l'effet du sport sur la réduction des symptômes de l'anxiété serait supérieur aux effets non spécifiques.

Une étude comparant des patients atteints de trouble anxieux généralisé pratiquant la musculation, s'adonnant à la course et figurant sur la liste d'attente n'a révélé aucune différence significative [60]. Dans une autre étude portant elle aussi sur des patients souffrant de trouble anxieux généralisé, le yoga s'est avéré plus efficace que les mesures de réduction du stress, mais moins efficace que la TCC [61]. À l'heure actuelle, aucune étude validée n'a pu démontrer l'efficacité du sport en cas d'anxiété sociale.

En dépit d'évidences limitées quant à son efficacité sur les troubles anxieux, le sport peut être recommandé comme une mesure complémentaire aux thérapies standard en raison de divers autres bienfaits sur la santé (PCC+).

#### **Mesures complémentaires**

Même si les preuves de leur efficacité attestées dans le cadre de RCT font défaut, des offres complémentaires peuvent être proposées en guise de soutien aux traitements psychothérapeutiques et médicamenteux. Dans la pratique clinique, les approches ergothérapeutiques, les séances de relaxation, les offres de psycho-éducation, les groupes d'entraide et l'intégration des proches

se sont établis. Les supports d'information destinés aux patients peuvent les aider dans leur cheminement (bibliographie à l'usage des personnes concernées, p.ex. [www.ssad.ch](http://www.ssad.ch)).

### **Comparaison entre psychothérapie et pharmacothérapie**

Plusieurs RCT ont comparé l'efficacité de la psychothérapie à celle de la pharmacothérapie dans le cadre du traitement du trouble panique/de l'agoraphobie. Pour connaître les études à disposition, nous renvoyons à la directive S3 relative au traitement des troubles anxieux [1]. En considérant l'ensemble des résultats, certaines études ont démontré qu'une thérapie médicamenteuse était tout aussi efficace qu'une psychothérapie (généralement cognitive et comportementale). Pour presque autant d'études, une thérapie médicamenteuse s'est révélée plus efficace que la psychothérapie. Aucune étude n'a pu constater la supériorité d'un médicament par rapport à la psychothérapie. Une méta-analyse des études de suivi portant sur le traitement du trouble panique a conclu que des effets à long terme avaient été atteints tant par des psychothérapies que des pharmacothérapies, qui plus est sans différence significative [62]. Concernant le traitement du trouble anxieux généralisé, les évidences sont à ce jour insuffisantes pour pouvoir déclarer que les effets d'une TCC étaient de meilleure qualité et plus durables que ceux d'une pharmacothérapie adaptée et vice versa. Les données à disposition quant à la supériorité d'une des formes de thérapie appliquées à l'anxiété sociale ne sont pas consistantes.

Si l'évidence à disposition indique une efficacité similaire des formes thérapeutiques ou qu'il n'est pas possible de tirer quelque conclusion que ce soit au sujet de l'efficacité comparée, il convient de choisir la thérapie en tenant compte des préférences du patient préalablement informé, mais aussi de la latence d'action attendue, des effets indésirables, du stade de gravité de la maladie, des comorbidités, de la disponibilité des thérapeutes et des possibilités de traitement, du temps dont dispose le patient et des questions économiques. Il est également fréquent d'associer psychothérapie et pharmacothérapie (cf. chapitre 8).

Concernant la phobie spécifique, une évidence convaincante atteste de l'efficacité d'une thérapie d'exposition, mais la quantité de données relatives à la thérapie médicamenteuse ne suffisent pas pour une recommandation. L'efficacité d'un traitement d'appoint avec de l'alprazolam, du midazolam et de la prégabaline a pu être démontrée uniquement pour la phobie du dentiste. Il n'existe aucune étude comparant les mesures psychothérapeutiques et pharmaceutiques dans le cadre du traitement de la phobie spécifique.

### **Combinaison entre psychotropes et psychothérapies**

Certaines études ont démontré la supériorité de l'association d'une psychothérapie à des psychotropes dans le traitement des troubles anxieux par rapport à la monothérapie. Ainsi, tant les comparaisons directes

que les méta-analyses parlent en faveur d'une thérapie associant médicaments et psychothérapie pour le traitement du trouble panique. Pour connaître l'ensemble des données, nous renvoyons à la directive S3 relative au traitement des troubles anxieux [1]. La décision de proposer une combinaison de TCC et de psychotropes dans un premier temps devrait être prise en fonction de la gravité des symptômes, des entraves fonctionnelles et des préférences du patient. Concernant le trouble anxieux généralisé, la quantité de données relatives aux thérapies combinées est insuffisante pour se prononcer, mais les études à disposition se portent plutôt en faveur d'une association. Des données seulement provisoires existent au sujet du traitement de l'anxiété sociale, lesquelles pourraient donner l'avantage au traitement combiné par rapport aux monothérapies.

## **Traitements des troubles anxieux à certaines phases de la**

### **Enfants et adolescents**

Les troubles anxieux concernent 5 à 18% (selon l'âge) des enfants et constituent ainsi l'une des maladies psychiques les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant et l'adolescent [63]. Nouvellement référencée par le DSM-5 parmi les troubles anxieux, l'anxiété de séparation est l'un des troubles les plus fréquents que l'on constate durant l'enfance et peut, a fortiori s'il reste non traité, être ultérieurement suivi d'un trouble panique [3, 64]. Les enfants et les adolescents présentant des troubles anxieux restent souvent des années sans traitement. Les études montrent pourtant qu'une détection et une intervention précoces contribuent fortement au succès de la thérapie. En octobre 2020, l'American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP) a publié un guide des pratiques (Practice Guideline, 2020) basé tant sur les évidences que sur un consensus d'experts [65]. De plus, l'AWMF a annoncé pour novembre 2022 la parution d'une directive S2 relative aux troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent. Toutes les directives pédopsychiatriques et de psychiatrie de l'adolescent soulignent l'importance d'une implication de l'enfant ou de l'adolescent en adéquation avec son âge. Cala inclut que les symptômes, les troubles et les possibilités de traitement doivent toujours être expliqués au patient de sorte qu'il puisse les comprendre au regard de son âge. La famille et l'enfant doivent également être impliqués dans le consentement au traitement, de manière adaptée à l'âge du sujet et à ses capacités de jugement. Le diagnostic comprend entre autres des interviews structurées avec les parents et l'enfant, des échelles d'évaluation des symptômes, des estimations faites de la part du patient et des estimations par des tiers, ainsi qu'un diagnostic différentiel approfondi qui servira en même temps à déceler d'éventuels troubles comorbides [66, 67]. Selon les études et directives actuellement à disposition, la priorité doit être accordée aux mesures non médicamenteuses telles que conseils médicaux/psychologiques, conseils éducatifs et pédagogiques à l'intention des familles et psychoéducation de l'entourage, école comprise. La TCC s'est révélée très efficace et a fourni la meilleure évidence parmi

les approches psychothérapeutiques [68]. Outre la psychoéducation, la TCC englobe aussi la confrontation, des interventions cognitives, des entraînements aux compétences sociales et la gestion de l'anxiété [64]. D'après des méta-analyses au sujet du trouble anxieux, la TCC reste efficace sans l'implication des parents [65]. L'implication de l'entourage demeure néanmoins judicieuse, voire indispensable, car le système joue un rôle essentiel dans la survenue du trouble, les conditions permettant le maintien et l'apprentissage des enfants par rapport à un modèle. À l'adolescence ou selon ses capacités de jugement et de discernement, le jeune patient peut lui-même choisir d'impliquer l'entourage ou non. Les études n'étant pas suffisantes en la matière, aucune recommandation basée sur l'évidence ne peut être formulée pour d'autres processus psychothérapeutiques en marge de la TCC. En particulier chez les jeunes enfants, les thérapies par le jeu ou la prise de contact à travers des dessins et des histoires ouvrent une brèche entre l'imagination et la réalité leur permettant d'exprimer leurs émotions et de comprendre les liens de cause à effet. Ces méthodes ont largement fait leurs preuves dans le traitement des angoisses. Les parents jouent un rôle de modèle extrêmement important pour leurs enfants, en ce sens qu'ils sont censés leur donner la possibilité de se tester en vue de maîtriser leurs peurs. S'ils sont eux-mêmes en proie à l'anxiété, les enfants ne pourront pas faire ces importantes expériences. La considération et la thérapie systémique ont donc également leur place dans le cadre du traitement multimodal. Si la psychothérapie en monothérapie n'est pas efficace ou ne peut être mise en place, une médication unique n'est pas possible telle qu'elle l'est à l'âge adulte. En cas de thérapie médicamenteuse, les ISRS sont le traitement de premier choix. D'après les études disponibles, les ISRS sont recommandés pour toutes les formes de troubles anxieux, à l'exception des phobies spécifiques. Des rapports positifs existent aussi pour les IRSN, si bien que la venlafaxine et la duloxétine peuvent être utilisés en second choix en sus de la psychothérapie [65]. Il faut néanmoins tenir compte de leurs profils d'effets secondaires respectifs qui s'avèrent un peu moins favorables chez l'enfant et l'adolescent [69].

Tous les autres médicaments examinés dans des études, y compris les ATC, ne sont pas recommandés en raison de l'absence d'études et de leur spectre d'effets/d'effets secondaires moins favorable [69]. En Suisse, seules la sertraline et la fluvoxamine sont autorisées pour les traitements chez l'enfant et l'adolescent, mais dans l'indication du trouble obsessionnel compulsif. Les études comparatives directes étant si peu nombreuses, l'AACAP recommande de choisir l'ISRS en fonction de son profil pharmacologique. Même en présence d'un trouble comorbide, il convient là encore de tenter un traitement en monothérapie. Par conséquent, les directives relatives au traitement des enfants et adolescents atteints de trouble obsessionnel compulsif couplé à de la dépression recommandent d'envisager l'usage de fluoxétine comme traitement de premier choix. Selon une revue parapluie, la fluoxétine est également recommandée en plus de la TCC de groupe [68]. Même si les ISRS sont recommandés en premier choix dans toutes les directives, ils ne sont réellement utilisés comme tels que dans env. 70% des

cas [65]. Des benzodiazépines sont prescrites dans huit pour cent des cas, et des antihistaminiques pour environ cinq pour cent. Aucune évidence n'existe quant à l'effet à long terme des benzodiazépines et des antihistaminiques; l'usage peut également être envisagé sur une courte durée pour le traitement des états anxieux aigus, mais la décision incombe toujours et uniquement aux pédopsychiatres et spécialistes de la psychiatrie de l'adolescent. La durée de traitement avec un ISRS recommandée est en principe de douze mois en cas si le patient y est réceptif [65]. De l'irritabilité, de l'excitation et des pensées suicidaires ayant été constatées à plusieurs reprises chez les personnes dépressives de moins de 25 ans traitées par ISRS, les contrôles devraient être très fréquents (a fortiori en début de traitement). La quantité d'études portant sur la supériorité de la thérapie combinée TCC/médication est encore insuffisante pour se prononcer, mais des avantages sont à observer en fonction de la situation globale. D'une manière générale, une médication devrait toujours avoir lieu dans le cadre d'un programme de traitement multimodal [64].

#### **Patients âgés**

Chez les personnes âgées, il faut tenir compte, en plus du profil d'action des substances, des effets secondaires et du profil d'interaction. Les facteurs suivants doivent être pris en considération: forte sensibilité aux propriétés anticholinergiques (p.ex. avec les ATC ou certains ISRS comme la paroxétine), symptômes extrapyramidaux, risque accru d'hypotonie orthostatique, de chutes et de changements dans l'ECG, et réactions paradoxales rares aux benzodiazépines alors que les (autres) ISRS et le moclobémide semblent sûrs. Si des ISRS sont prescrits, il faut en outre tenir compte de l'éventuel risque de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) avec hyponatrémie. L'âge avançant, les processus physiologiques modifient le métabolisme et la pharmacocinétique des médicaments; la maxime «start low, go slow» doit par conséquent toujours être appliquée lors de l'introduction d'une substance et de l'augmentation du dosage. Les dosages doivent être faibles, en particulier lors d'un traitement ATC. Chez le patient âgé, les benzodiazépines peuvent augmenter le risque de chute et dégrader les capacités cognitives. De ce fait, les benzodiazépines ne devraient pas être prescrits aux patients âgés sans nécessité impérieuse. Des contrôles du plasma, des valeurs hépatiques et rénales, du taux d'électrolytes, de la glycémie et des ECG doivent être effectués régulièrement. Des évaluations exactes quant à l'usage de certaines substances chez le patient âgé sont à trouver dans les recommandations de traitement de la Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie de la Personne Agée [70].

#### **Grossesse et allaitement**

Pour la sécurité de la thérapie médicamenteuse pendant la grossesse et durant l'allaitement, il est recommandé de toujours consulter une base de données en ligne actualisée, p.ex. [www.swisstis.ch](http://www.swisstis.ch) ou [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de). Une grossesse exige toujours une prise de position stricte et particulière par rapport à l'indication, ainsi qu'un examen rigoureux des risques par rapport aux bénéfices. Bien que de rares anomalies minimales, des naissances prématurées et des

complications néonatales aient été rapportés, la majorité des travaux publiés indiquent que le traitement par ISRS et ATC ne présente pas de risque majeur pour les enfants à naître.

Aucun lien n'a pu être établi entre les morts in utero ou les malformations fœtales importantes et la prise d'ISRS ou d'ATC. Dans certains cas rapportés et autres études, les effets médicamenteux directs ou des phénomènes de sevrage ont été observés chez quelques nouveau-nés lorsque la mère avait pris des antidépresseurs sur une période prolongée avant l'accouchement. Une méta-analyse classe les antidépresseurs comme relativement sûrs, même si des questions restent en suspens concernant un risque accru de naissances prématurées, de troubles de l'adaptation des nouveau-nés et de malformations dues à la paroxétine [71]. Aucun rapport consistant n'indique un éventuel lien entre l'administration de benzodiazépines et des malformations congénitales. Les données à disposition indiquent que le diazépam ou le chlórdiazépoxide sont sûrs pendant la grossesse, tandis que certaines recommandations conseillent d'éviter l'alprazolam au cours de la grossesse [72]. Afin d'éviter tout risque potentiel d'anomalies congénitales, seuls des benzodiazépines dont l'expérience remonte à des années ne devraient être utilisés, et uniquement dans des cas exceptionnels et justifiés.

La concentration d'ISRS et d'ATC dans le lait maternel est faible; de faibles concentrations ont été trouvées dans le sérum de nourrissons. Si des dosages élevés ont été utilisés pendant une période prolongée ou qu'un autre traitement est nécessaire, il faut envisager de mettre un terme à l'allaitement [1].

En raison de sa tératogénicité potentielle, l'anticonvulsif valproate est contraindiqué chez les femmes en âge de procréer. Des exceptions restrictives sont à établir par le Compendium suisse des médicaments.

#### **Comorbidité avec d'autres maladies psychiques**

Les troubles anxieux sont souvent concomitants à d'autres troubles psychiques. Il s'agit surtout de dépressions, de troubles somatoformes, de dépendance à l'alcool ou d'une autre maladie du spectre de l'anxiété. Le trouble comorbide apparaît fréquemment quelques années après le début du trouble anxieux. Le risque de développer une telle maladie secondaire est particulièrement élevé dans le cas du trouble anxieux généralisé et du trouble panique. De plus, de nombreuses maladies du spectre de l'anxiété, sont également corrélées à un trouble de la personnalité, le plus souvent de forme dépendante ou anxieuse-évitante. En présence de pathologies psychiques comorbides, le traitement se fait à plusieurs niveaux. En plus du trouble comorbide souvent plus marquant, la pathologie anxieuse sous-jacente doit elle aussi être traitée de manière suffisante. Il n'est pas rare que les symptômes les moins marqués de l'une des deux maladies passent inaperçus et, en conséquence, ne soient pas suffisamment co-traités. Les troubles anxieux non décelés ou insuffisamment traités peuvent réveiller la symptomatologie ou donner lieu à une apparente résistance thérapeutique, p.ex. dans le cas d'une dépression comorbide. L'évolution de la maladie est globalement moins favorable et le risque de suicide plus élevé.

En cas de troubles comorbides, la forme thérapeutique doit être choisie de sorte que la pathologie comorbide soit elle aussi traitée. Dans le cas d'une dépression comorbide en particulier, un traitement aux antidépresseurs est de mise. En présence d'addictions ou de troubles de la personnalité, ces maladies peuvent sembler reléguer le trouble anxieux au second plan, et ils doivent être traités simultanément.

## Mise à jour des recommandations de traitement

Ces recommandations de traitement sont mises à jour selon les directives thérapeutiques internationales, en particulier les directives S3 de la DGPPN, et publiées sur le site de la SSAD ([www.sgad.ch](http://www.sgad.ch)), de la SGBP ([www.ssbp.ch](http://www.ssbp.ch)) et de la SSPP ([www.psychiatrie.ch/fr/sgpp](http://www.psychiatrie.ch/fr/sgpp)). Pour fournir de l'aide à ses membres et dans le cadre de ses efforts en faveur de l'assurance qualité applicables aux traitements psychiatriques et psychothérapeutiques, la SSPP développe des recommandations de traitement, ainsi que d'autres plus générales, sur presque toutes les questions importantes. Celles-ci reposent sur les découvertes scientifiques actuelles et les procédures éprouvées dans la pratique. En cas de non-réponse aux thérapies listées dans les recommandations de traitement, il se peut que d'autres formes thérapeutiques efficaces existent sans qu'elles ne puissent être recommandées au sens de la médecine basée sur l'évidence en raison d'une quantité de données trop mince. La validité des recommandations de la SSPP est régulièrement vérifiée. La SSPP publie les recommandations avec le plus grand soin sous la forme qui convient aux membres et autres personnes intéressées. Le respect ou non-respect de ces recommandations n'a aucun effet engageant ou dégageant les médecins de quelque responsabilité.

---

### Contact

Prof. Dr med. Erich Seifritz  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich  
Erwachsenenpsychiatrie und Psychotherapie  
Case postale 1931  
Lenggstrasse 31  
CH-8032 Zürich

---

### Références bibliographiques

1. Bandelow, B., et al., Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2, AWMF, 2021.
2. Kasper, S., et al., Angststörungen. Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2018. *CliniCum neuropsychiatrie Sonderausgabe* 2018, 2018.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington, VA, 2013.
4. Graubner, B., ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 11. Revision-German Modification Version 2014. 2013: Deutscher Ärzteverlag.
5. Eccles, M. and J. Mason, How to develop cost-conscious guidelines. 2001.
6. Meier, S., et al., Effects of a fixed herbal drug combination (Ze 185) to an experimental acute stress setting in healthy men – An explorative randomized placebo-controlled double-blind study. *Phytomedicine*, 2018. 39: p. 85–92.
7. Kasper, S., et al., Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder—a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014. 17(6): p. 859–869.
8. Woelk, H. and S. Schläpke, A multi-center, double-blind, randomized study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*, 2010. 17(2): p. 94–99.
9. Taylor, J.H., et al., Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 2018. 43(2): p. 325–333.
10. Stein, D.J., et al., Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: a 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 2017. 27(5): p. 526–537.
11. Stein, D.J., et al., 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 2018. 28(8): p. 970–979.
12. Wang, S.-M., et al., Agomelatine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2020. 18(3): p. 423–433.
13. Bidzan, L., et al., Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012. 22(12): p. 847–57.
14. Baldwin, D.S., H. Loft, and I. Florea, Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012. 27(4): p. 197–207.
15. Mahableshwarkar, A., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *International journal of clinical practice*, 2014. 68(1): p. 49–59.
16. Ribeiro, L., et al., Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2001. 34: p. 1303–1307.
17. Pande, A.C., et al., Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2000. 20(4): p. 467–471.
18. Brawman-Mintzer, O., et al., Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2006. 67(6): p. 874–881.
19. Allgulander, C., et al., Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2004. 161(9): p. 1642–1649.
20. Ball, S.G., et al., Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005. 66(1): p. 94–99.
21. Khan, A., et al., A randomized, double-blind study of once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with generalized anxiety disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2011. 31(4): p. 418–428.
22. Bandelow, B., et al., Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2010. 13(3): p. 305–320.
23. Merideth, C., et al., Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy in the acute treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, placebo controlled and active-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2012. 27(1): p. 40–54.
24. Mezhebovsky, I., et al., Double-blind, randomized study of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in older patients with generalized anxiety disorder. *International journal of geriatric psychiatry*, 2013. 28(6): p. 615–625.
25. Katzman, M.A., et al., Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(1): p. 11–24.
26. Altamura, A.C., et al., Augmentative quetiapine in partial/non-responders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(4): p. 201–205.
27. Brawman-Mintzer, O., R.G. Knapp, and P.J. Nietert, Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005. 66(10): p. 1321–1325.

28. Pollack, M.H., et al., Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biological Psychiatry*, 2006. 59(3): p. 211–215.
29. Rickels, K., et al., Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry*, 1993. 50(11): p. 884–95.
30. Stein, D.J., A.A. Ahokas, and C. de Bodinat, Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2008. 28(5): p. 561–566.
31. Stein, D.J., et al., Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014. 75(4): p. 0–0.
32. Stein, D.J., et al., Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry*, 2012. 73(7): p. 1002–8.
33. Darcis, T., et al., A multicentre double-blind placebo-controlled study investigating the anxiolytic efficacy of hydroxyzine in patients with generalized anxiety. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 1995. 10(3): p. 181–187.
34. Ferreri, M., E. Hantouche, and M. Billardon, Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôlée en double aveugle versus placebo. *L'Encéphale (Paris)*, 1994. 20(6): p. 785–791.
35. Lader, M. and J.C. Scotto, A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998. 139(4): p. 402–6.
36. Llorca, P.M., et al., Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63(11): p. 1020–7.
37. Stein, D., et al., Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *International clinical psychopharmacology*, 2002. 17(4): p. 161–170.
38. Versiani, M., et al., Pharmacotherapy of social phobia. *The British journal of psychiatry*, 1992. 161(3): p. 353–360.
39. Oosterbaan, D.B., et al., Cognitive therapy versus moclobemide in social phobia: a controlled study. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory & Practice*, 2001. 8(4): p. 263–273.
40. Praško, J., et al., MOCLOBEMIDE AND COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY IN THE TREATMENT OF SOCIAL PHOBIA. *Neuroendocrinology letters*, 2006. 27(4).
41. van der Linden, G.J., D.J. Stein, and A.J. van Balkom, The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): A meta-analysis of randomized controlled trials. *International clinical psychopharmacology*, 2000.
42. Muehlbacher, M., et al., Mirtazapine treatment of social phobia in women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2005. 25(6): p. 580–583.
43. Schutters, S.I., et al., Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 2010. 25(5): p. 302–304.
44. Pande, A.C., et al., Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1999. 19(4): p. 341–348.
45. Barnett, S.D., et al., Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. *Journal of Psychopharmacology*, 2002. 16(4): p. 365–368.
46. Feltner, D.E., et al., Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *International clinical psychopharmacology*, 2011. 26(4): p. 213–220.
47. Enkling, N., et al., S3-Leitlinie Zahnbehandlungsangst beim Erwachsenen. Arbeitskreis Psychologie und Psychosomatik in der DGZMK (AKPP), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) – Version longue. 2019.
48. Benjamin, J., et al., Double-blind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)*, 2000. 149(2): p. 194–6.
49. Bandelow, B., S. Michaelis, and D. Wedekind, Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2017. 19(2): p. 93.
50. Bandelow, B., et al., Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2017. 18(3): p. 162–214.
51. Furukawa, T.A., N. Watanabe, and R. Churchill, Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007(1).
52. Andersson, G., et al., Internet interventions for adults with anxiety and mood disorders: a narrative umbrella review of recent meta-analyses. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2019. 64(7): p. 465–470.
53. Pompili, A., et al., Dismantling cognitive-behaviour therapy for panic disorder: a systematic review and component network meta-analysis. *Psychological Medicine*, 2018. 48(12): p. 1945–1953.
54. Andersson, G., et al., Internet-based psychodynamic versus cognitive behavioral guided self-help for generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 2012. 81(6): p. 344–355.
55. Botella, C., et al., An Internet-based self-help treatment for fear of public speaking: a controlled trial. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 2010. 13(4): p. 407–421.
56. Schulz, A., et al., A sorrow shared is a sorrow halved? A three-arm randomized controlled trial comparing internet-based clinician-guided individual versus group treatment for social anxiety disorder. *Behaviour research and therapy*, 2016. 84: p. 14–26.
57. Kampmann, I.L., et al., Exposure to virtual social interactions in the treatment of social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 2016. 77: p. 147–156.
58. Bouchard, S., et al., Virtual reality compared with in vivo exposure in the treatment of social anxiety disorder: a three-arm randomised controlled trial. *The British journal of psychiatry*, 2017. 210(4): p. 276–283.
59. Wolitzky-Taylor, K.B., et al., Psychological approaches in the treatment of specific phobias: A meta-analysis. *Clinical psychology review*, 2008. 28(6): p. 1021–1037.
60. Herring, M.P., et al., Feasibility of exercise training for the short-term treatment of generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 2012. 81(1): p. 21–28.
61. Simon, N.M., et al., Efficacy of yoga vs cognitive behavioral therapy vs stress education for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 2021. 78(1): p. 13–20.
62. Bandelow, B., et al., Enduring effects of psychological treatments for anxiety disorders: meta-analysis of follow-up studies. *The British journal of psychiatry*, 2018. 212(6): p. 333–338.
63. Wehry, A.M., et al., Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Current Psychiatry Reports*, 2015. 17(7): p. 52.
64. Remschmidt, H. and K. Becker, *Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2019: Georg Thieme Verlag.
65. Walter, H.J., et al., Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2020. 59(10): p. 1107–1124.
66. Lohaus, A. and H. Domsch, *Psychologische Förder- und Interventionsprogramme für das Kindes- und Jugendalter*. Psychotherapie: Praxis. 2021: Springer-Verlag.
67. Melfsen, S. and S. Walitzka, *Skalen zur Erfassung von Angststörungen im Kindes- und Jugendalter*. Klinische Diagnostik und Evaluation, 2010. 3(2): p. 142–163.
68. Correll, C.U., et al., Efficacy and acceptability of pharmacological, psychosocial, and brain stimulation interventions in children and adolescents with mental disorders: an umbrella review. *World Psychiatry*, 2021. 20(2): p. 244–275.
69. Solmi, M., et al., Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*, 2020. 19(2): p. 214–232.
70. Hatzinger, M., et al., *Empfehlungen für Diagnostik und Therapie der Depression im Alter*. Praxis, 2018.
71. Udechuku, A., et al., Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2010. 44(11): p. 978–996.
72. Iqbal, M.M., T. Sobhan, and T. Ryals, Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatric Services*, 2002. 53(1): p. 39–49.