

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)

Recommandations pour le traitement pharmacologique des troubles anxieux, du trouble obsessionnel compulsif, de l'état de stress post traumatique

Borwin Bandelow¹, Josef Zohar², Eric Hollander³, Siegfried Kasper⁴, Hans-Jürgen Möller⁵, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders⁶

1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Göttingen, Germany

2 Division of Psychiatry, Chaim-Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel

3 Department of Psychiatry, The Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

4 Department of General Psychiatry, University of Vienna, Austria.

5 Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

6 WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorders:

Josef Zohar (Chairman; Israel), Eric Hollander (Co-Chairman; USA), Siegfried Kasper (Co-Chairman; Austria), Borwin Bandelow (Secretary; Germany), Hans-Jürgen Möller (WFSBP Past-President; Germany), José Ayuso-Gutierrez (Spain), Giovanni Cassano (Italy), Jack Gorman (USA), Ian Hindmarch (United Kingdom), Hisanobu Kaiya (Japan), Donald F. Klein (USA), Malcolm Lader (United Kingdom), Yves Lecrubier (France), Jean-Pierre Lépine (France), Michael R. Liebowitz (USA), Juan José Lopez-Ibor (Spain), Donatella Maraziti (Italy), Euripedes C. Miguel (Brazil), Karl Rickels (USA), Rainer Rupprecht (Germany), Mitsumoto Sato (Japan), Vladan Starcevic (Australia), Dan J. Stein (South Africa), Eberhard H. Uhlenhuth (USA), Michael van Ameringen (USA)

Publié dans World J Biol Psychiatry (2002) 3, 171-199

Traduction Française :

Ph Gaillard, CHU de Tours, INSERM U 930, Université François

Rabelais, France Courriel : Philippe.Gaillard@univ-tours.fr

Résumé

Ce rapport propose des recommandations pour le traitement pharmacologique **des troubles anxieux et des troubles obsessionnels compulsifs**. Elles reposent sur des études cliniques contrôlées randomisées, contre placebo ou comparatives.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRSs) sont le traitement de première intention du Trouble Panique. Les antidépresseurs tricycliques (ATC) sont également efficaces, mais sont moins bien tolérés que les ISRSs. Dans le traitement des cas résistants, des benzodiazépines comme l'alprazolam peuvent être employées quand le patient n'a pas d'antécédent de dépendance et de tolérance. Du fait de la survenue possible d'effets secondaires graves et d'interactions médicamenteuses et alimentaires, la phénelzine, inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase (IMAO) ne devrait être employée qu'après échec des traitements de première intention. La venlafaxine et les ISRS sont recommandés dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé, alors que la buspirone et l'imipramine sont des solutions de remplacement. Les ISRSs sont recommandés en première intention dans le traitement de la Phobie Sociale, et les IMAOs, le moclobémide et les benzodiazépines en seconde intention. Les ISRS ou la clomipramine sont le traitement de choix du Trouble Obsessionnel Compulsif.

Mots clés : Troubles anxieux, traitement médicamenteux, recommandations.

Correspondance :

Prof. Borwin Bandelow département de psychiatrie et de psychothérapie, Université de Göttingen

Robert-Koch -Str. 40 37075 Göttingen Allemagne

Tél : +49 551 396607 Fax : +49 551 392004 Courriel : bbandel@gwdg.de

Remerciements

Nous voudrions remercier Jacqueline Klesing et Ilka Lachmair, Munich, pour leur assistance éditoriale

Abréviations

5HT	5-Hydroxytryptophan ; sérotonine
TCC	Thérapie Cognitivo Comportementale
ECDAP	Etude contrôlée en double aveugle contre placebo
TAG	Trouble anxieux généralisé
ESPT	Etat de Stress Post Traumatique
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
IMAO	Inhibiteur des Monoamine-oxydases
ISRSNa	Inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine
ISRS	Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine
ATC	Antidépresseurs tricycliques

Table des matières

1 Introduction

- 1.1 Vue d'ensemble des recommandations disponibles pour le traitement des troubles anxieux
- 1.2 Epidémiologie
- 1.3 Étiologie
- 1.4 Diagnostic

2 Traitement

- 2.1 Indications du traitement
- 2.2 Traitement médicamenteux
- 2.3 Durée du traitement médicamenteux
- 2.4 Dosage
- 2.5 Résistance au traitement
- 2.6 Traitement non-pharmacologique

3 Traitement médicamenteux : composés disponibles

- 3.1 Antidépresseurs tricycliques (ATC)
- 3.2 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- 3.3 Inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine (ISRSNa) la venlafaxine
- 3.4 Inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA) le moclobémide
- 3.5 Inhibiteurs irréversibles des monoamine-oxydases (IMAO)
- 3.6 Benzodiazépines
- 3.7 Agoniste 5HT_{1A} la buspirone
- 3.8 Antihistaminiques
- 3.9 Barbituriques
- 3.10 Neuroleptiques
- 3.11 Bêta-bloquants
- 3.12 Anticonvulsivants
- 3.13 Préparations homéopathiques et herbes médicinales
- 3.14 Avantages et inconvénients des anxiolytiques

4 Recommandations spécifiques pour les différents troubles anxieux

4.1 Trouble panique et agoraphobie

- 4.1.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

- 4.1.2 Antidépresseurs tricycliques (ATC)
- 4.1.3 Benzodiazépines
- 4.1.4 Inhibiteurs des monoamine-oxydases (IMAO) et inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA)
- 4.1.5 Buspirone
- 4.1.6 Bêta-bloquants
- 4.1.7 Autres composés
- 4.1.8 Comparaisons des médicaments dans les troubles paniques
- 4.1.9 Troubles paniques résistants au traitement
- 4.1.10 Traitement non-pharmacologique
- 4.1.11 Traitement au long cours
- 4.1.12 Résumé des recommandations pour le traitement du Trouble Panique

4.2 Trouble anxieux généralisé (TAG)

- 4.2.1 Inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine (ISRSNa) la venlafaxine
- 4.2.2 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- 4.2.3 Antidépresseurs tricycliques (ATC)
- 4.2.4 Buspirone
- 4.2.5 Benzodiazépines
- 4.2.6 Antihistaminiques
- 4.2.7 Autres composés
- 4.2.8 Traitement au long cours
- 4.2.9 TAG résistants au traitement
- 4.2.10 Traitement non-pharmacologique
- 4.2.11 Résumé des recommandations pour le traitement des TAG

4.3 Phobie sociale

- 4.3.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
- 4.3.2 Inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA) le moclobémide
- 4.3.3 Inhibiteurs irréversibles des monoamine-oxydases (IMAO)
- 4.3.4 Benzodiazépines
- 4.3.5 Bêta-bloquants
- 4.3.6 Autres composés
- 4.3.7 Traitement au long cours
- 4.3.8 Phobie sociale résistante au traitement
- 4.3.9 Traitement non-pharmacologique

4.3.10 Résumé des recommandations pour la Phobie Sociale

4.4 Phobies spécifiques

4.5 Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)

4.5.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

4.5.2 Antidépresseurs tricycliques (ATC)

4.5.3 Autres agents

4.5.4 Traitement au long cours

4.5.5 Trouble Obsessionnel Compulsif résistant au traitement

4.5.6 Traitement non-pharmacologique

4.5.7 TOC chez les enfants et les adolescents

4.5.8 Résumé des recommandations pour le traitement des TOC

4.6 Etat de Stress Post Traumatique (ESPT)

4.6.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

4.6.2 Antidépresseurs tricycliques (ATC)

4.6.3 Inhibiteurs irréversibles des monoamine-oxydases (IMAO)

4.6.4 Benzodiazépines

4.6.5 Anticonvulsivants et coll. composés

4.6.6 Traitement au long cours

4.6.7 Etat de Stress Post Traumatique résistant au traitement

4.6.8 Traitement non-pharmacologique

4.6.9 Sommaire des recommandations pour le traitement de l'Etat de Stress Post Traumatique

5 Traitement selon le terrain

5.1 La grossesse

5.2 L'allaitement

5.3 Traitement des enfants et des adolescents

5.4 Traitement des personnes âgées

6 Futures recherches

7 Conclusions

1 Introduction

Selon les principes de la médecine basée sur les preuves, ces recommandations s'appuient sur les résultats d'études cliniques contrôlées. Pour être recommandé, un médicament doit avoir une efficacité démontrée lors d'études contrôlées en double aveugle contre placebo (ECDAP). Quand il existe un traitement de référence pour un trouble spécifique, un médicament doit avoir été comparé à ce traitement de référence (essai comparatif). Cependant, un essai comparatif sans branche placebo n'est pas considéré comme suffisant. L'infériorité d'un nouveau médicament peut ne pas être détectée par rapport au traitement de référence du fait de la faible puissance statistique de l'étude, car des échantillons importants sont nécessaires pour un test d'égale efficacité. Les catégories de preuves utilisées dans cette recommandation sont décrites dans le tableau 1. Ces catégories sont seulement basées sur l'efficacité, sans prendre en compte d'autres avantages ou inconvénients des médicaments, tels que les effets secondaires ou les interactions.

Tableau 1

Catégories de preuves. Dans le tableau 6, les catégories de preuves sont données pour tous les médicaments recommandés.

A Résultats prouvant une efficacité.

Basé sur :

Deux ou plusieurs essais randomisés en double aveugle montrant une supériorité par rapport à un placebo

Et

Un ou plusieurs essais positifs en double aveugle montrant une supériorité ou une efficacité égale au traitement de référence

Dans le cas d'études négatives (études contrôlées montrant la non-supériorité par rapport au placebo ou l'infériorité par rapport au traitement de référence), celles-ci doivent être contrebalancées par au moins deux études positives supplémentaires.

Ces études doivent suivre les normes méthodologiques usuelles (par exemple : critères diagnostiques standardisés, dimensions optimales des groupes, échelles psychométriques adéquates, méthodes statistiques adéquates, traitement de référence adapté etc.).

B Résultats préliminaires en faveur de l'efficacité

Basé sur :

B1. Une ou plusieurs études randomisées en double aveugle montrant la supériorité à un placebo

Ou

B2 une ou plusieurs études naturalistiques ouvertes donnant des résultats positifs

Ou

B3. Une ou plusieurs publications de cas

Et

Absence d'études négatives

C Résultats contradictoires

Des études contrôlées positives sont compensées par un nombre approximativement égal d'études négatives

D. Preuve d'inefficacité

La majorité des études contrôlées montre la non-supériorité par rapport au placebo ou l'infériorité par rapport au traitement de référence

Z Manque de preuves

Absence d'études adéquates prouvant l'efficacité ou la non-efficacité

Seules des études remplissant certaines conditions méthodologiques ont été retenues: critères diagnostiques standardisés, taille suffisante des échantillons, utilisation d'un groupe contrôle, randomisation, double insu, utilisation d'échelles d'évaluation psychométrique appropriées, utilisation de tests statistiques appropriés, réponse aux critères de bonne pratique (BPC) et approbation par un comité d'éthique.

Les données ont été extraites à partir de la base de données de MEDLINE et de l'Index de citation de la Science au Web de la Science (ISI) (jusqu'à avril 2002). Les recommandations des conférences de consensus (par exemple APA 1998 ; Ballenger et coll. 1998a, b ; Ballenger 1999 ; NIH 1992) et des réunions d'experts ont été prises en compte (par exemple Uhlenhuth et coll. 1999).

Certains médicaments proposés dans ces recommandations peuvent ne pas (ou pas encore) avoir reçu l'autorisation pour le traitement des Troubles Anxieux dans chaque pays. Car l'autorisation par les autorités nationales dépend de facteurs multiples. Ces recommandations sont exclusivement fondées sur les preuves disponibles.

Ces principes de pratique médicale ne sont considérés que comme des recommandations. Leur suivi n'assurera pas un succès dans tous les cas. Le traitement individuel d'un patient doit être planifié par le psychiatre à la lumière des données cliniques du patient, du diagnostic et des options de traitement disponibles.

1.1 Vue d'ensemble des traitements disponibles, recommandations pour le traitement des troubles anxieux

Dans le tableau 2, sont brièvement résumés les résultats publiés des récentes conférences de consensus.

1.2 Épidémiologie

Les Troubles Anxieux sont les troubles psychiatriques les plus fréquents. Selon des enquêtes portant sur des populations représentatives, les taux de prévalence annuelle pour les troubles anxieux sont de 12.6-17.2% (Kessler et coll. 1994 ; Regier et coll. 1993). Comme la signification clinique des taux issus d'échantillons tout venant a été mise en cause, ces évaluations ont été ajustées en incluant seulement des cas médicalement significatifs (Narrow et coll. 2002). La prévalence reste élevée (tableau 3). La prévalence annuelle des Troubles Obsessionnels Compulsifs est de 2.1% (Regier et coll. 1993).

Les études épidémiologiques émanant de différents pays ont montré des variations de prévalence (Bandelow, 2002).

Les patients ayant des troubles anxieux recourent fréquemment aux services médicaux d'urgence (Klerman et coll. 1991), ont un risque élevé de tentatives de suicide (Weissman et coll. 1989) et d'abus de substance (Brady et Lydiard 1993). Les coûts liés aux troubles anxieux représentent approximativement un tiers de toutes les dépenses dues aux maladies mentales (Dupont et coll. 1996). En soin primaire, les troubles anxieux sont habituellement sous diagnostiqués (Sartorius et coll. 1996) ou seulement reconnus après plusieurs années d'évolution. Les cliniciens n'utilisent souvent pas des stratégies disponibles de traitement efficace. (Bandelow et coll. 1995 ; Cowley et coll. 1997).

Tableau 2

Recommandations récentes pour les Troubles Anxieux et TOC. Abréviations : TCC = Thérapie comportement et cognitive, ISRS inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine de ISRS, ISRSNa Inhibiteur spécifique de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine, ATC Antidépresseurs tricycliques

TROUBLE	Équipe d'experts	Résumé des recommandations	Durée recommandée minimale de la pharmacothérapie
Trouble Panique	Association Psychiatrique Américaine (APA 1998) Groupe international de Consensus sur la dépression et les troubles anxieux (Ballenger et coll 1998a)	TCC ou pharmacothérapie ISRSs	12-18 mois 12-24 mois
Trouble Anxieux Généralisé	Groupe International de consensus sur la dépression et les troubles anxieux (Ballenger et coll 2001)	ISRS, ISRSNa, ATC et TCC	Aucune recommandation (faute de données)
Phobie sociale	Groupe international de consensus sur la dépression et les troubles anxieux (Ballenger et coll 1998b)	ISRSs	12 mois
Phobie spécifique	Aucune recommandation de consensus disponible		Aucune donnée fiable disponible
Trouble Obsessionnel Compulsif	Panel de consensus d'experts sur le Trouble Obsessionnel Compulsif (1997) Académie américaine de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent (AACAP 1998)	TCC ou ISRS/clomipramine Soit isolé soit en association TCC combinée avec ISRSs ou clomipramine	12-24 mois 12-18 mois
Etat de Stress Post traumatique	Groupe international de consensus sur la dépression et les troubles anxieux (Ballenger et coll 2000)	ISRSs, TCC	12-24 mois

Tableau 3

Troubles anxieux, taux de prévalence annuelle selon the National Comorbidity Survey (Enquête Nationale de Comorbidité), cas médicalement significatifs (Narrow et coll. 2002)

Troubles Anxieux	Taux de prévalence annuelle
Tout Trouble Anxieux	12.1%
Trouble Panique avec ou sans Agoraphobie	3.9%
Trouble Anxieux Généralisé	2.8%
Phobie sociale	3.7%
Phobie spécifique	4.4%
Etat de Stress post traumatique	3.6%

1.3 Étiologie

Les hypothèses sur l'étiologie des troubles anxieux et du trouble obsessionnel compulsif (TOC) sont controversées. Les troubles anxieux sont le plus vraisemblablement provoqués par une interaction entre une vulnérabilité spécifique et des facteurs environnementaux et psychosociaux. Ces influences psychosociales incluent des expériences traumatiques de l'enfance, des styles d'éducation, des événements de vie récents, des modèles d'apprentissage, des conditionnements défectueux et d'autres facteurs.

La vulnérabilité peut se fonder sur des facteurs génétiques associés aux changements neurobiologiques du système nerveux central. Les dysfonctionnements neurobiologiques retrouvés dans les troubles anxieux et les TOC comprennent des dysfonctionnements touchant la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, l'acide gamma-aminobutyrique, la cholecystokinine et d'autres systèmes de récepteurs ou l'axe (HPA) hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le lecteur se reportera à des revues complètes dans ces domaines (Charney et Bremner 1999 ; Connor et Davidson 1998 ; Gorman et coll.2000 ; Li et coll 2001 ; Nutt et coll.1998; Scheier et coll. 2000; Stein 2000 ; van Ameringen et coll.2000).

1.4 Diagnostic

Le tableau 4 donne une brève vue d'ensemble des divers troubles anxieux. Il y a un chevauchement élevé entre les différents troubles anxieux et une comorbidité avec d'autres troubles psychiatriques comme les troubles dépressifs (Bandelow, 2002).

2 Traitement

2.1 Indication du traitement

Le traitement est indiqué pour la plupart des patients remplissant les critères de l'ICD-10 ou du DSM-IV pour un Trouble Anxieux ou un TOC. Le traitement se base sur les préférences du patient, la sévérité de la maladie, les comorbidités, les maladies organiques concomitantes, des complications comme le risque d'abus de substance ou de suicide et l'historique des traitements précédents. Dans certains systèmes de santé, les coûts peuvent être un facteur. Les options de traitement incluent le traitement médicamenteux et la thérapie psychologique.

2.2 Traitement médicamenteux

Avant l'initiation d'un traitement, les mécanismes à l'origine de l'anxiété somatique et psychique devront être expliqués au patient. L'observance du traitement médicamenteux peut être améliorée quand les avantages et les inconvénients du traitement tels que le début retardé de l'effet thérapeutique ou les effets secondaires comme qu'une agitation ou une nervosité initiale, sont expliqués soigneusement au patient. Les patients ayant des troubles anxieux expriment parfois une crainte non fondée ou exagérée des effets secondaires des psychotropes, par exemple une addiction (même avec des médicaments sans potentiel addictif connu)

Tableau 4

Description courte des Troubles Anxieux selon l'ICD-10 (OMS 1991) et DSM-IV (APA 1994)

Trouble Panique

Le trouble panique se caractérise par des attaques récurrentes de panique. Les attaques de panique sont des périodes discrètes de peur ou de malaise intense, accompagnées par au moins quatre parmi quatorze symptômes somatiques et psychiques (13 dans DSM-IV). Une attaque de panique atteint un pic dans un délai de 10 minutes et dure 30-45 minutes en moyenne. Habituellement le patient craint une urgence médicale telle qu'un infarctus du myocarde.

Agoraphobie

Environ deux-tiers de tous les patients ayant un trouble panique souffrent d'agoraphobie. Elle se définit comme la crainte des endroits ou des situations d'où une fuite pourrait être difficile et où une aide ne peut pas être disponible en cas de survenue inattendue d'une attaque de panique. Ces situations comprennent : être dans une foule ou une file d'attente, être seul en dehors de sa maison, ou un moyen de transport tel un autobus, un train ou une automobile. Ces situations sont évitées ou supportées avec une détresse marquée.

Trouble anxieux généralisé

Les caractéristiques principales du trouble anxieux généralisé sont une inquiétude et des soucis excessifs. Les patients souffrent des symptômes somatiques d'anxiété aussi bien que d'agitation, d'irritabilité, de difficultés de concentration, de tension musculaire, de perturbations du sommeil et de fatigabilité. Le patient peut exprimer la crainte constante que lui ou un de ses proches deviennent malades ou aient un accident.

Phobie spécifique

La phobie spécifique est caractérisée par la crainte excessive ou peu raisonnable d'objets ou de situations simples (par exemple vol en avion, hauteur, animaux, vue de sang, etc.).

Phobie sociale (Trouble anxieté sociale)

Ce trouble est caractérisé par la crainte marquée, persistante, et irraisonnée d'être observé ou évalué négativement en situation de performance ou d'interaction sociale et est associé à des symptômes somatiques et cognitifs. Les situations craintes sont évitées ou bien sont supportées avec une anxiété et une détresse intenses. Ces situations comprennent la crainte de parler en public, de parler à des personnes peu familières ou d'être exposé à l'éventuelle observation d'autrui.

Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)

Le TOC est caractérisé par des obsessions et ou des compulsions récurrentes, qui sont à l'origine de sentiments de détresse, de perte de temps, et interfèrent avec les activités du patient. Les obsessions les plus fréquentes concernent la contamination, l'accumulation, les préoccupations sexuelles, somatiques et religieuses. Les compulsions touchent le lavage, la vérification, la répétition, l'ordre, le comptage, l'accumulation et le contact.

Un effet placebo marqué est bien connu lors du traitement des troubles anxieux. Il n'est pas recommandé d'utiliser des traitements qui n'ont pas une efficacité supérieure à celle du placebo, à la rémission spontanée ou à la tendance à la régression vers la moyenne. Les effets du placebo peuvent s'estomper avec le temps. Par ailleurs, l'emploi de ce type de traitements, peut conduire à ne pas

proposer des traitements alternatifs efficaces. La prescription de traitements sans efficacité démontrée peut induire des coûts considérables pour le système de santé et pour la société.

2.3 Durée du traitement pharmacologique

La plupart du temps, les troubles anxieux ont une évolution fluctuante. Après une rémission, qui peut être plus longue à survenir dans les TOC et les ESPT que dans les autres troubles anxieux, le traitement devra être poursuivi pendant plusieurs mois afin d'empêcher les rechutes. Peu d'essais ont porté sur la prévention des rechutes après une période supérieure à un an. Les conférences de consensus recommandent généralement une durée de pharmacothérapie d'au moins de 12-24 mois (tableau 2).

2.4 Dosage

Les dosages recommandés sont donnés dans le tableau 6. Les ISRSs ont une courbe de réponse plate, c'est-à-dire qu'approximativement 75% des patients répondent à la dose initiale (faible). Chez quelques patients, le traitement peut être débuté à la moitié de la dose recommandée. En particulier, les patients ayant un trouble panique sont sensibles aux antidépresseurs et peuvent facilement arrêter le traitement en raison de l'agitation et de la nervosité initiales.

Pour les antidépresseurs tricycliques, on recommande une posologie initiale faible et une augmentation tous les 3-5 jours. La dose d'antidépresseur devrait être augmentée jusqu'au dosage le plus élevé après l'échec d'un traitement initial à faible ou moyenne dose. Dans le traitement des TOC et des ESPT, des dosages plus élevés sont indiqués dans la majorité des cas.

Bien que les données sur le traitement d'entretien manquent, la même dose que dans la phase aiguë est préconisée. Afin d'augmenter l'observance, il est préférable de donner tout le traitement antidépresseur en une dose unique, en fonction de la tolérance du patient.

Chez les patients âgés, des posologies inférieures sont prescrites particulièrement avec les antidépresseurs tricycliques. Les doses de benzodiazépines devraient être aussi faibles que possible mais néanmoins aussi élevées que nécessaire pour obtenir un résultat thérapeutique complet. Une insuffisance hépatique peut nécessiter un ajustement posologique.

2.5 Résistance au traitement

L'historique des traitements du patient doit être un guide. Avant de considérer un patient comme résistant au traitement, il faut s'assurer que, le diagnostic est correct, le patient est observant, le dosage prescrit est thérapeutique et que la durée de l'essai est adéquate. Les médicaments coprescrits peuvent modifier l'efficacité, par exemple des inducteurs ou des inhibiteurs métaboliques. Des facteurs psychosociaux peuvent affecter la réponse, et des troubles de personnalité associés induisent une mauvaise réponse. La dépression et l'abus de substance compliquent particulièrement les troubles anxieux.

Des traitements psychologiques comme la thérapie comportementale et cognitive doivent être pris en considération.

Quand le traitement initial échoue, le médecin doit décider la date d'un changement de traitement. Il n'y a pas de données contrôlées pour aider à la décision dans les troubles anxieux. Si un patient ne répond pas à un traitement à dose adéquate en 4-6 semaines (8-12 semaines dans les TOC et les ESPT), le médicament devrait être changé. Si la réponse est partielle, il est possible d'observer une réponse après une nouvelle période de 4-6 semaines.

Les patients âgés peuvent nécessiter une durée de traitement plus longue pour obtenir une réponse. En dépit de l'absence d'études portant sur le changement de traitement, beaucoup de patients résistants au traitement répondraient lors de l'essai d'une classe différente d'antidépresseurs (par exemple le changement des ISRSs pour des ATCs ou vice versa).

Des recommandations spécifiques pour les différents troubles anxieux sont données ci-dessous.

Afin de surveiller l'efficacité d'un traitement, des échelles d'évaluation sont utiles telles que l'Échelle de Panique et d'Agoraphie (PAS ; Bandelow 1999) pour le trouble panique, l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A ; Hamilton 1959) pour le trouble anxieux généralisé, l'échelle de phobie sociale de Liebowitz (LSAS ; Liebowitz 1987) pour le trouble d'anxiété sociale, l'échelle d'Obsessions Compulsives de Yale-Brown (Y-BOCS ; Goodman et coll. 1989a) pour le trouble obsessionnel compulsif, et l'échelle d'évaluation par le clinicien de l'ESPT (CAPS; Blake et coll. 1995) pour l'état de stress post traumatique. Cependant, comme ces évaluations prennent du temps, des échelles d'estimation globale de l'amélioration telles que l'impression clinique globale CGI (NIMH 1976) peuvent suffire dans la pratique courante.

2.6 Traitement Non-pharmacologique

Tous les patients ayant des troubles anxieux ont besoin d'entretiens de soutien et d'une attention portée à leurs états émotionnels. La « Psychoéducation » est essentielle et inclut des informations sur l'étiologie et le traitement des troubles anxieux. Beaucoup de patients nécessitent des interventions psychologiques spécifiques. Les approches psychologiques et pharmacologiques doivent être considérées comme partenaires et non comme des alternatives.

La thérapie comportementale et cognitive des troubles anxieux a une efficacité démontrée par de nombreuses études contrôlées. En particulier, la thérapie d'exposition (par exemple « l'immersion ») ou la prévention de la réponse sont très efficaces sur les phobies spécifiques, l'agoraphobie, la phobie sociale et les TOC. Dans cette approche, les patients sont confrontés « in vivo » avec la situation crainte (par exemple en utilisant les transports en commun dans l'agoraphobie). Des stratégies cognitives spécifiques ont été mises au point pour des symptômes qui ne peuvent pas être traités par l'exposition, tels que des attaques spontanées de panique, un mentisme inquiet ou des pensées obsédantes. La thérapie comportementale et cognitive maintiendrait son efficacité dans la durée ce qui serait un avantage spécifique sur les médicaments. Cependant, seules quelques études ont démontré la

supériorité des TCC par rapport à un groupe contrôle (par exemple relaxation), alors que la plupart des autres n'ont pas retrouvé de différence (voir paragraphe 4.10.0).

Pour une analyse détaillée des problèmes méthodologiques concernant la comparaison des psychothérapies et de la pharmacothérapie, le lecteur se référera à Hollon (1999) et à Klein (1998, 2000).

Les thérapies d'inspiration psychodynamique sont fréquemment utilisées dans la prise en charge des patients ayant des troubles anxieux. Cependant, il n'y a pas de publication d'essais randomisés dans les troubles anxieux montrant une supériorité de cette approche par rapport à un groupe contrôle.

Pour les autres traitements psychologiques, il n'existe aucune preuve suffisante d'efficacité.

Comme dans le cas du traitement médicamenteux, les thérapies psychologiques peuvent également montrer une efficacité insuffisante. En outre, des rechutes ou même une aggravation des symptômes peuvent survenir. Le choix d'un traitement psychopharmacologique ou d'un traitement psychosocial dans les différents troubles anxieux dépend de la préférence du patient, des effets secondaires, de la survenue d'un début de réponse, d'une comorbidité (par exemple dépression), de considérations économiques, de la disponibilité en temps et de l'implication du patient, de l'accessibilité des ressources psychiatriques et psychologiques en thérapeutes, de la qualification et de l'expérience du thérapeute.

3 Traitement médicamenteux : composés disponibles

Un certain nombre de psychotropes sont disponibles pour un traitement efficace des troubles anxieux ; ceux-ci sont brièvement passés en revue dans la section suivante. Ces recommandations sont basées sur les études cliniques, qui sont exposées dans le chapitre « recommandations spéciales de traitement pour les différents troubles anxieux ». Le lecteur trouvera des détails sur les traitements psychopharmacologiques dans des ouvrages spécifiques (par exemple « le manuel clinique des drogues psychotropes », du Bezchlibnyk-Butler et Jeffries 2001).

3.1 Antidépresseurs tricycliques (ATC)

L'efficacité des antidépresseurs tricycliques est démontée dans de nombreux troubles anxieux principalement pour l'imipramine et le clomipramine (voir ci-dessous pour les références). Particulièrement en début du traitement, l'observance peut être gênée par des effets secondaires tels qu'une accentuation initiale de l'anxiété, une sécheresse de la bouche, une hypotension orthostatique, une tachycardie, une sédation, un dysfonctionnement sexuel, une altération des capacités psychomotrices et de conduite automobile entre autres. Une prise de poids peut devenir problématique lors d'un traitement à long terme.

Généralement la fréquence des effets indésirables est plus élevée avec les ATCs qu'avec les antidépresseurs plus récents, tels que les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs) ou les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa). Ainsi, ces

derniers devraient être essayés avant les ATCs. Le dosage devra être augmenté progressivement jusqu'à une posologie identique à celle utilisée dans le traitement de la dépression. Les patients doivent savoir que le début de l'effet anxiolytique peut nécessiter deux à quatre semaines (dans certains cas jusqu'à six semaines, et en général un délai encore plus long dans les TOC). Pendant les deux premières semaines, les effets secondaires peuvent être plus intenses. En outre, pendant les premiers jours du traitement, une agitation ou une aggravation des symptômes anxieux peuvent survenir. Les ATCs n'ont pas été étudiés de manière approfondie dans le trouble anxiété sociale.

3.2 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

L'efficacité des ISRS dans les troubles anxieux (Trouble Panique, Trouble Anxieux Généralisé, Phobie sociale, ESPT et TOC) a été démontrée dans de nombreuses études contrôlées (voir ci-dessous pour les références). L'observance peut être troublée par des effets secondaires tels des impatiences, une agitation (jitteriness), une augmentation des symptômes anxieux et une insomnie durant les premiers jours ou semaines du traitement. Une dose initiale plus faible d'ISRSs peut réduire cette surstimulation. Des dysfonctionnements sexuels peuvent poser problème en cas de traitement au long cours, et des syndromes de sevrage ont été observés (Price et coll. 1996 ; Stahl et coll. 1997). Généralement le profil d'effets secondaires de ces médicaments est bénin. L'effet anxiolytique peut commencer avec une latence de deux à quatre semaines (dans certains cas le délai est plus long ce qui est généralement le cas pour les TOC). Pour éviter la surstimulation et l'insomnie, les traitements devraient être donnés le matin et à midi.

3.3 Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (ISRSNa) la venlafaxine

L'efficacité de la venlafaxine, inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine dans le trouble anxieux généralisé a été montrée dans plusieurs études contrôlées (voir ci-dessous pour les références). Au début du traitement, des effets secondaires comme une nausée, des impatiences ou une insomnie peuvent survenir et gêner l'observance. L'effet anxiolytique peut commencer avec une latence de deux à quatre semaines et dans certains cas avec un délai plus long.

3.4 Inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA) le moclobémide

Les résultats du moclobémide sont contradictoires. Le moclobémide était supérieur au placebo dans deux études (IMCTGMSP 1997 ; Stem et coli 2002), également plus efficace que le placebo et équivalent à la phénelzine sur la plupart des symptômes dans une troisième étude (Versiani et coll 1992) Dans une quatrième étude, la taille de son effet clinique était faible (Schneier et coll. 1998), et dans la cinquième étude (Noyes et coli 1997), aucune supériorité par rapport à un placebo ne pourrait être démontrée.

3.5 Inhibiteurs irréversibles d'oxydase de la monoamine oxydase (IMAO)

L'efficacité de la phénelzine, IMAO irréversible, dans le trouble panique et la phobie sociale a été démontrée dans quelques études contrôlées (voir ci-dessous pour les références). En raison de la possibilité d'effets secondaires et d'interactions graves avec d'autres médicaments ou aliments, la phénelzine et la tranylcypromine (IMAO) ne sont pas considérées comme des traitements de première intention et ne devraient être employées que par des psychiatres expérimentés quand d'autres modalités de traitement ont échoué ou n'ont pas été tolérées. Pour éviter la surstimulation et l'insomnie, les traitements devraient être prescrits le matin et à midi.

3.6 Benzodiazépines

L'efficacité des benzodiazépines dans des troubles anxieux (Trouble Panique, Trouble anxieux généralisé et Phobie sociale) a été montrée dans de nombreuses études contrôlées (voir ci-dessous pour les références). Les effets anxiolytiques débutent immédiatement après une prise orale ou parentérale. Contrairement aux antidépresseurs ils n'induisent pas de nervosité en début de traitement. En général ils ont une bonne marge de sécurité. En raison de leur effet dépressogène sur le système nerveux, un traitement par benzodiazépines peut induire une sédation, des vertiges, une prolongation du temps de réaction et d'autres effets secondaires. Les fonctions cognitives et la capacité de conduite peuvent être affectées.

Une dépendance peut survenir chez quelques patients après un traitement à long terme (par exemple plus de quatre à huit mois) (Bradwejn 1993 ; Livingston 1994 ; Nelson et Chouinard 1999 ; Rickels et coll. 1990 ; Schweizer et coll. 1990b ; Shader et Greenblatt 1993 ; Smith et Landry 1990), particulièrement chez des patients prédisposés (Schweizer et coll. 1998). Les réactions de sevrage ont leur pic de sévérité à 2 jours pour les benzodiazépines à demi-vie courte et à 4 à 7 jours pour les benzodiazépines à demi-vie longue (Rickels et coll. 1990). Des réactions prolongées de sevrage ont été évoquées. Le développement d'une tolérance semble être rare (Rickels 1982).

Ainsi un traitement par benzodiazépines exige une évaluation soigneuse des risques et des bénéfices. En particulier, un traitement d'une durée d'un an peut se justifier chez des patients pour qui d'autres modalités de traitement n'étaient pas efficaces ou n'étaient pas tolérées à la suite d'effets secondaires. Les patients ayant des antécédents d'abus de benzodiazépines doivent être écartés du traitement.

Des interventions cognitives-comportementales peuvent faciliter l'arrêt de la consommation des benzodiazépines (Otto et coll. 1993 ; Spiegel 1999). Les benzodiazépines peuvent également être employées en association avec les antidépresseurs pendant les premières semaines avant le début de l'efficacité des antidépresseurs (Goddard et coll. 2001). Chez les patients déprimés, les abandons de traitement étaient moins fréquents quand des benzodiazépines étaient associées au traitement antidépresseur (Furukawa et coll. 2002). Les benzodiazépines peuvent également être utilisées à la demande pour le traitement d'une anxiété de courte durée (par exemple voyage en avion).

Un grand nombre de benzodiazépines ont reçu l'autorisation pour le traitement des « états anxieux » ou des « troubles anxieux ». Cependant, dans les présentes directives, les recommandations d'utilisation des benzodiazépines sont limitées à celles concernant les patients ayant des diagnostics définis selon le DSM ou le ICD.

Lors du traitement des désordres anxieux avec comorbidités, on doit être attentif au fait que les benzodiazépines ne traitent pas les comorbidités, telles que la dépression ou les TOC

3.7 Agoniste 5HT1A la buspirone

La buspirone agoniste 5 HT1A est efficace dans les troubles anxieux généralisés, comme l'ont montré des études contrôlées (voir ci-dessous pour les références). Aucune preuve d'efficacité n'est disponible pour les autres troubles anxieux.

3.8 Antihistaminiques

L'hydroxyzine, antihistaminique, s'est montré efficace dans le trouble d'anxiété généralisée dans deux études ECDAP (voir ci-dessous pour des références). Du fait des effets sédatifs, l'antihistaminique ne devrait être employé qu'après échec ou intolérance aux autres médicaments. A l'absence de données sur le traitement au long cours, la prescription ne devrait pas excéder cinq semaines.

3.9 Barbituriques

Bien que les barbituriques aient été prescrits dans le traitement des états anxieux, il n'y a pas d'études contrôlées dans cette indication. Les barbituriques ne devraient pas être employés comme anxiolytiques parce qu'ils induisent une habitude de consommation, entraînent une dépendance physique, et peuvent avoir des symptômes de sevrage sévères. La tolérance se développe rapidement, exigeant une augmentation des prises. Les barbituriques ont une faible marge de sécurité. Ils sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses et peuvent provoquer une hyperactivité chez l'enfant ou une dépression chez l'adulte. Un risque de suicide est associé à l'utilisation des barbituriques.

3.10 Bêta-bloquants

Comme les bêta-bloquants peuvent modifier les symptômes végétatifs de l'anxiété tels que les palpitations, les tremblements, etc., ils ont été employés dans le traitement des troubles anxieux. Cependant, les études en double aveugle disponibles n'ont pas pu montrer l'efficacité des bêta-bloquants dans un quelconque trouble anxieux (voir ci-dessous pour des références). Par ailleurs, les patients ayant des troubles anxieux souffrent fréquemment d'hypotension ou d'hypotension orthostatique qui peuvent être aggravées par les bêta-bloquants. Les bêta-bloquants améliorent les symptômes végétatifs des musiciens ayant une anxiété de performance, mais ce trouble diffère du trouble anxieux généralisé.

3.11 Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants, y compris la carbamazépine, le valproate, la lamotrigine et la gabapentine ont fait preuve d'efficacité dans des études préliminaires et méritent davantage de recherche. Cependant, ils ne sont pas employés dans le traitement courant.

3.12 Homéopathie et préparations à base d'herbes

Dans certains pays, des préparations à base d'herbes telles que le St John's wort (millepertuis), Kava-kawa (piper methysticum) (des produits à base de kava kava ont été impliqués dans une hépatotoxicité, donc leur autorisation a été retirée en Allemagne), la valériane sont utilisées dans le traitement des troubles anxieux. Il n'y a pas suffisamment de preuve d'efficacité pour ces préparations. En outre, les préparations homéopathiques n'ont apporté aucune preuve d'efficacité dans le traitement des troubles anxieux ou des TOC.

L'amélioration initiale avec ces composés peut être due aux effets placebo, à la rémission spontanée ou à la tendance à la régression vers la moyenne. Des préparations à base d'herbes homéopathiques sont parfois employées dans l'espoir de profiter de ces effets non spécifiques et de minimiser les effets secondaires. Cependant, les effets placebo ne sont habituellement pas durables, et une réapparition et une détérioration de la symptomatologie peut induire une perte de confiance dans le médecin. En outre, ces préparations n'ont pas été évaluées sur le plan de la sécurité. La prescription de ces composés peut induire des coûts considérables pour le système de santé.

3.13 Avantages et inconvénients de médicaments anti anxieux

Aucun des traitements médicamenteux disponibles ne peut être considéré comme idéal pour chaque patient. Les risques et les avantages des composés disponibles sont résumés dans le tableau 5. Le choix du traitement devrait être individualisé. En outre, les coûts des médicaments doivent être pris en compte pesant les avantages et les inconvénients. Habituellement, les prix des molécules les plus récentes sont relativement élevés jusqu'à l'expiration de leurs brevets.

Tableau 5

Avantages et inconvénients des médicaments anti anxieux. ATC = Antidépresseurs tricycliques ; ISRS = Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; ISRSNa = Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la SSNR, TAS = Trouble Anxiété Sociale (Phobie sociale)

Médicament	Avantages	Inconvénients
ATC	Pas de dépendance Preuves suffisantes à partir d'études cliniques sauf dans TAS	Délai d'action 2 à 6 semaines, effets anticholinergiques, effets secondaires cardiaques, prise de poids et autres.

		effets secondaires, létalité possible en cas de surdosage
ISRS	Pas de dépendance Preuves suffisantes à partir d'études cliniques dans de nombreux troubles anxieux Relativement sans risque en cas de surdosage	Délai d'action 2 à 6 semaines, agitation initiale, nausées, impatiences, dysfonctionnement sexuel et d'autres. effets secondaires
ISRSNa	Pas de dépendance Preuves suffisantes à partir d'études cliniques dans certains troubles anxieux Relativement sans risque en cas de surdosage	Délai d'action 2 à 6 semaines, nausées, et autres. effets secondaires
Benzodiazépines	Début d'action rapide Preuves suffisantes à partir d'études cliniques dans certains troubles anxieux Relativement sans risque en cas de surdosage	Dépendance possible ; sédation, diminution des temps de réaction et autres. effets secondaires
Moclobémide	Pas de dépendance Profil d'effets secondaires bénins Relativement sans risque en cas de surdosage	Délai d'action 2 à 6 semaines, résultats contradictoires des études dans le TAS et absence de preuves d'efficacité dans les autres troubles anxieux
Buspirone	Pas de dépendance Relativement sans risque en cas de surdosage	Délai d'action 2 à 6 semaines, preuves d'efficacité seulement dans le trouble anxieux généralisé ; somnolences, nausées et d'autres. effets secondaires
Hydroxyzine	Pas de dépendance Début de l'action rapide	Preuves d'efficacité seulement dans le Trouble anxieux Généralisé ; sédation et autres effets secondaires ; pas de données sur le traitement au long cours

4 Recommandations spécifiques pour le traitement des différents troubles anxieux

Le tableau 6 montre des recommandations pour le traitement des troubles anxieux et des TOC.

Tableau 6

Recommandations pour le traitement médicamenteux des troubles anxieux et des TOC . Les niveaux de preuve sont seulement basés sur l'efficacité sans tenir compte des autres propriétés (par exemple, effets secondaires). Abréviations : voir texte. Les niveaux de preuve : voir tableau 1.

Diagnostic	Traitement	Exemples	Niveau de Preuves	Posologie journalière		
Troubles Paniques et agoraphobie	Attaques aiguës de panique : Benzodiazépines	Alprazolam	A	0.5 – 2 mg		
		Lorazepam orodispersible	B1	1 - 2.5 mg		
	Traitement d'entretien :	ISRSs	Citalopram	A	20 – 60 mg	
			Fluoxétine	B1	20 – 40 mg	
			Fluvoxamine	A	100 – 300 mg	
			Paroxétine	A	20 – 40 mg	
			Sertraline	B1	50 – 150 mg	
			ATC	Clomipramine	A	75 – 250 mg
		Quand d'autres stratégies de traitement ne sont pas efficaces ou	Alprazolam	Imipramine	A	75 – 250 mg
				Alprazolam	A	1.5 – 8 mg
				Clonazepam	A	1 – 4 mg
				Diazepam	A	5 – 20 mg
			IMAO	Lorazepam	B1	2 – 8 mg
				Phenelzine	B1	45 – 90 mg
				ISRSNa	Venlafaxine	B1
ISRN	Reboxetine	B1	4 – 8 mg			
NASSA	Mirtazapine	B2	45 mg			
RIMA	Moclobémide	C	300 – 600 mg			

Tableau 6 suite

Troubles Anxieux Généralisés	ISRNa	Venlafaxine à libération prolongée	A	75-225 mg	
	ISRS	Paroxétine	A	20-50 mg	
	ATC	Imipramine	A	75-200 mg	
	Azapirone	Buspirone	C	15-60 mg	
	Quand les autres stratégies de traitement ne sont pas efficaces ou non tolérées				
	Benzodiazépines	Diazepam	A	5 - 15mg	
	Antihistaminiques	Hydroxyzine	B1	37,5-75 mg	
Phobie Sociale	ISRS	Fluvoxamine	A	100 -300 mg	
		Paroxétine	A	20-50 mg	
		Sertraline	A	50-150 mg	
	IMAO	Phenelzine	A	45-90 mg	
		RIMA	Moclobemide	C	300-600 mg
	Quand les autres stratégies de traitement ne sont pas efficaces ou non tolérées				
	Benzodiazépines	Clonazepam	B1	1,5-8 mg	
	Anticonvulsivants	Gabapentin	B1	600-3600 mg	
	ISRS	Citalopram	B2	20-60 mg	
		Fluoxétine	B2	20-40 mg	
Trouble obsessionnel compulsif	ATC	Clomipramine	A	75 – 300 mg	
	ISRS	Fluoxétine	A	20-80 mg	
		Fluvoxamine	A	100-300 mg	
		Sertraline	A	50-200mg	
		Paroxétine	B1	40-60 mg	
		Citalopram	B1	20-60 mg	
	Quand les autres stratégies de traitement ne sont pas efficaces ou non tolérées				
	IMAO	Phenelzine	C	45-90 mg	
	Association en cas de réponse partielle aux antidépresseurs				
		Haloperidol	B1	Jusqu'à 3 mg	
		Risperidone	B1	0,5 – 2 mg	
		Pindolol	B1	7,5 mg	
		Clonazepam	B1	Jusqu'à 5 mg	
		L-tryptohane	B2	8 – 16 g	
		Olanzapine	B2	5 – 15 mg	
		Quetiapine	B1	150-750 mg	
	Etat Stress Post traumatique	ISRSs	Fluoxétine	B1	20-40 mg
Sertraline			B1	50-200 mg	
Fluvoxamine			B2	100-300 mg	
Paroxétine			B1	20-40 mg	

ATC	Amitriptyline	B1	75-200 mg
	Imipramine	B1	75-200 mg
Quand les autres stratégies de traitement ne sont pas efficaces ou non tolérées			
IMAO	Phenelzine	B1	45-90 mg
Anticonvulsivants	Lamotrigine	B1	25-500 mg

Ces recommandations sont basées sur des études cliniques randomisées en aveugle publiées dans des journaux à comité de lecture. Tous les traitements recommandés n'ont pas reçu une autorisation pour ces indications dans chaque pays.

4.1 Trouble panique et agoraphobie

En cas d'attaques aiguës de panique, dans la plupart des cas, il suffit de parler calmement avec le patient. Dans des attaques sévères, des benzodiazépines à action rapide telles que des comprimés orodispersibles de lorazepam peuvent être nécessaires

4.1.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRSs sont les traitements de première intention en traitement continu. L'efficacité du citalopram a été montrée dans un essai contrôlé comparatif contre placebo (Wade et coll. 1997) et un essai comparatif avec la fluoxétine (Amore et coll. 1999b), celle de la fluvoxamine dans plusieurs essais ECDAP (Black et coll. 1993 ; Boer et Westenberg 1990 ;Hoehn-Saric et coll. 1993 ; Sandmann et coll. 1998) et un essai contrôlé comparatif contre placebo (Bakish et coll. 1996), celle de la fluoxétine dans un ECDAP (Michelson et coll. 1998) et plusieurs essais contrôlés comparatifs (Amore et coll. 1999a, b ; Bystritsky et coll. 1994), celle de la paroxétine dans les ECDAP (Ballenger et coll. 1998c ; Oehrberg et coll. 1995) et des essais contrôlés comparatifs (Bakker et coll. 1999 ; Lecrubier et coll. 1997), et celle de la sertraline dans des ECDAP (Londborg et coll. 1998 ; Pohl et coll. 1998 ; Pollack et coll. 1998).

4.1.2 Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Les ATC améliorent le trouble panique. Des études positives ont été réalisées avec l'imipramine lors d'essais ECDAP (Klein 1964 ; Zitrin et coll. 1980 ; Zitrin et coll. 1983) et d'essais contrôlés comparatifs (CNCPS 1992 ; Sheehan et coll. 1990 ; Uhlenhuth et coll. 1989) et avec la clomipramine dans des essais contrôlés ECDAP (Bandelow et coll. 2000 ; Johnston et coll. 1988) et dans des essais contrôlés comparatifs (Cassano et coll. 1988 ; Lecrubier et coll. 1997 ; Modigh et coll. 1992 ; Wade et coll. 1997).

4.1.3 Benzodiazépines

L'alprazolam était supérieur au placebo et aussi efficace que les comparateurs dans plusieurs études (Andersch et coll. 1991 ; Ballenger et coll. 1988 ; CNCPS 1992 ; Lydiard et coll. 1992 ; Noyes et coll. 1996 ; Uhlenhuth et coll. 1989). Le clonazepam a été étudié dans plusieurs essais de type ECDAP (Beauclair et coll. 1994 ; Dyukova et coll. 1992 ; Moroz et Rosenbaum 1999 ; Rosenbaum et coll. 1997) et une étude comparative contre placebo (Tesar et coll. 1991). Le lorazepam était aussi efficace que l'alprazolam dans deux études (Charney et coll. 1989 ; Schweizer et coll. 1990a). Le diazepam a été évalué dans une étude comparative avec branche placebo (Noyes et coll. 1996) et une étude contrôlée comparative (Dunner et coll. 1986).

4.1.4 Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase A (RIMA)

En dépit de l'utilisation largement répandue de la phénelzine dans le trouble panique, une seule étude a montré une supériorité par rapport au placebo et une efficacité égale à celle de l'imipramine (Sheehan et coll. 1980). La moclobémide, inhibiteur réversible de la monoamine oxydase (RIMA) était aussi efficace que la fluoxétine (Tiller coll. 1999) ou la clomipramine (Krüger et Dahl 1999). Cependant, elle n'était pas supérieure au placebo dans une étude en double aveugle (Loerch et coll. 1999). Dans une autre étude, la supériorité par rapport au placebo ne pouvait seulement être établie que pour les patients les plus sévères, mais non sur le groupe entier (Uhlenhuth et coll. 2002).

4.1.5 La buspirone

La buspirone n'était pas supérieure au placebo (Sheehan et coll. 1990 ; Sheehan et coll. 1993) et était moins efficace que l'imipramine (Sheehan et coll. 1990), le clorazepate (Schweizer et Rickels 1988) et l'alprazolam (Sheehan et coll. 1993).

4.1.6 Les Béta-bloquants

Le propranolol (béta-bloquant) n'était pas supérieur au placebo (Munjack et coll. 1989) et moins efficace que les médicaments de comparaison (Munjack et coll. 1989 ; Noyes et coll. 1984). Dans une étude ECDAP de faible puissance, le propranolol ne se différenciait pas de l'alprazolam, bien que l'alprazolam ait montré un début d'efficacité plus précoce (Ravaris et coll. 1991).

4.1.7 Autres composés

La venlafaxine (ISRSNa) a montré une efficacité dans le trouble panique dans une petite étude ECDAP (Pollack et coll. 1996). L'efficacité de la reboxetine (inhibiteur de la recapture de la noradrénaline) a été montrée dans des études de type ECDAP (Schatzberg 1999 ; Versiani 2000 ; Versiani et coll. 2002). Le valproate anticonvulsivant (acide valproïque) était efficace dans une très petite étude ECDAP en essai croisé (Lum et coll. 1990). L'inositol, précurseur intracellulaire du

deuxième-messenger, a été supérieur au placebo dans une petite étude de type ECDAP (Benjamin et coll. 1995). Des études ouvertes avec d'autres composés sont énumérées dans le tableau 7.

Tableau 7

Essais ouverts TOC = trouble Obsessionnel Compulsif , ETPS (PTSD) = Etat de Stress Post-traumatique

Troubles Anxieux	Médicaments	Auteurs	Efficacité
Trouble Panique	nefazodone , antagoniste 5-HT ₂	Bystritsky et coll 1999 ; DeMartinis et coll 1996 ;	oui
	mirtazapine bloqueur $\alpha_2/5$ -HT ₂ /5-HT ₃	Papp coll 2000	oui
	ondansetron 'antagoniste 5-HT ₃	Carpenter et coll. 1999	oui
	Valproate anticonvulsivant (acide valproïque)	Schneier et coll. 1996 Keck et coll. 1993 ; Primeau et coll. 1990 ;	oui
Trouble Anxieux généralisé	Paroxétine vs imipramine vs chlordemethyldiazepam	Rocca et coll. 1997	tous également efficaces
Phobie sociale	ISRS Citalopram	Bouwer et Stein 1998	oui
	IRSS Fluoxétine	Gorman et coll. 1987 ; van Ameringen et coll. 1993	oui
TOC, résistant au traitement	ISRS Citalopram	Marazziti et coll. 2001	oui
	Addition de clomipramine à un ISRS	Pallanti et coll. 1999 Ravizza et coll. 1996	oui
	Addition d'un ISRS à la clomipramine	Jenike et coll. 1991 ; Markovitz et coll. 1990	oui
	Addition de buspirone à un ISRS	Agid et Lerer 1999 ; Atmaca et coll. 2002 ; Bogetto et coll. 2000 ; Francobandiera 2001 ; Kawahara et coll. 2000 ; Coran et coll. 2000 ;	oui
	Addition d' antipsychotiques atypiques : olanzapine, quetiapine ou risperidone à un ISRS ou à la clomipramine	Marazziti et Pallanti 1999 ; Mohr et coll. 2002 ; Pfanner et coll. 2000 ; Ravizza et coll.1996 ; Saxena et coll. 1996 ; Stein et coll. 1997 ; Weiss et coll. 1999	oui
TOC chez les enfants, Résistant au ESPT	Ajouter du clonazepam ou de la risperidone à un ISRS	Fitzgerald et coll. 1999 ; Leonard et coll. 1994	oui
EPST, Résistant au traitement	ISRS Paroxétine	Maréchal et coll. 1998	oui
	ISRS Fluvoxamine	Davidson et coll. 1998 ; Marmar et coll. 1996	oui
	Anticonvulsivant Carbamazepine	Lipper et coll. 1986	modéré
	Anticonvulsivant Valproate	Fesler 1991	modéré
EPST, Résistant au traitement	Venlafaxine SSNRI	Hamner et Frueh 1998	oui

4.1.8 Comparaisons des médicaments anti panique

Aucune différence en termes d'efficacité n'apparaît dans les études comparant l'efficacité des ATCs et des ISRSs (Amore et coll. 1999a ; Bakish et coll. 1996 ; Bakker et coll. 1999 ; Bystritsky et coll. 1994 ; Lecrubier et juge 1997 ; Wade et coll. 1997). Cependant, dans toutes ces études, les ISRS sont mieux tolérés que les ATCs.

Il n'y a aucune comparaison directe entre les ISRSs et les benzodiazépines dans le traitement du trouble panique. Dans une méta-analyse, les tailles d'effet pour les SSRIs étaient plus élevées que pour l'alprazolam (Boyer 1995). L'alprazolam a été comparé à l'imipramine dans plusieurs études (Andersch et coll. 1991 ; Charney et coll. 1986 ; CNCPS 1992 ; Lepola et coll. 1990 ; Rizley et coll. 1986 ;

Taylor et coll. 1990 ; Uhlenhuth et coll. 1989). Les deux médicaments ne diffèrent pas en terme d'amélioration globale.

4.1.9 Trouble Panique résistant au traitement

Il n'existe que quelques études portant sur des patients résistants atteints de trouble panique. Dans la seule étude préliminaire de type ECDAP existante, le pindolol a un effet d'augmentation de la réponse de la fluoxétine chez des patients présentant un trouble panique résistant (Hirschmann et coll. 2000). Dans un petit essai ouvert, une stratégie d'« augmentation » consistant en l'ajout de fluoxétine à des patients prenant un ATC et d'un ATC à ceux recevant de la fluoxétine s'est révélée très efficace (Tiffon et coll. 1994). Le valproate et le clonazepam de sodium ont été associés chez quatre patients avec un trouble panique résistant à plusieurs traitements antipaniques (Ontiveros et Fontaine 1992). Dans un cas unique, l'addition du lithium à un traitement par clomipramine fut couronnée de succès (Cournoyer 1986).

4.1.10 le traitement non-pharmacologique

Parmi les traitements non-pharmacologiques, la TCC a été étudiée. La thérapie d'exposition est employée pour traiter l'agoraphobie, et la thérapie cognitive comprenant l'exposition intéroceptive a été développée pour traiter les attaques spontanées de panique (Barlow 1997 ; Marks et coll.1993). Comme cette revue est centrée sur la thérapie médicamenteuse, le lecteur se reportera aux publications appropriées pour une description détaillée de la Thérapie Cognitive et Comportementale (Barlow 1994 ; Beck et coll. 1985 ; Clark 1994).

Les techniques comportementales cognitives sont supérieures à une mise sur une liste d'attente dans plusieurs études portant sur le trouble panique et/ou l'agoraphobie (Barlow et coll. 1989 ; Gould et Clum 1995 ; Klosko et coll. 1990 ; Lidren et coll. 1994 ; Margraf et coll. 1993 ; Swinson et coll. 1995 ; Telch et coll. 1993, 1995 ; Williams et Falbo 1996), à une exception (Gould et coll. 1993). La supériorité par rapport à un placebo médicamenteux ou à un placebo psychologique a été démontrée dans quelques études (Barlow et coll. 2000 ; Beck et coll. 1992 ; Klosko et coll. 1990 ; Marks et coll. 1983, 1993 ; Mavissakalian et Michelson 1983), alors que d'autres ne trouvaient aucune différence avec la condition contrôle (Bakker et coll. 1999 ; Black et coll. 1993 ; Mavissakalian et Michelson 1986a ; Michelson et coll. 1988 ; Shear et coll. 1994).

Lors de comparaisons directes entre la TCC ou la thérapie par exposition et un traitement psychopharmacologique, les médicaments étaient plus efficaces dans trois études (Bakker et coll. 1999 ; Black et coll. 1993 ; Mavissakalian et Michelson 1986a). Aucune différence n'a été trouvée dans cinq études (Clark et coll. 1994 ; Klosko et coll. 1990 ; Marks et coll. 1983 ; Sharp et coll. 1997 ; Telch et coll. 1985), et une étude a montré des résultats inconsistants (Marks et coll. 1993).

Comme l'étiologie des troubles anxieux est multifactorielle, l'association du traitement médicamenteux et de la TCC semble raisonnable. L'association était plus efficace que la seule thérapie

psychologique dans la grande majorité d'études (Barlow et coll. 2000 ; Cottraux et coll. 1995 ; de Beurs et coll. 1995 ; Marks et coll. 1993 ; Mavissakalian et Michelson 1986a ; Oehrberg et coll. 1995 ; Stein et coll. 2000b ; Telch et coll. 1985 ; Zitrin et coll. 1980, 1983), tandis que seules deux études n'ont retrouvé aucune différence entre le traitement combiné et la thérapie psychologique (Marks et coll. 1983 ; Sharp et coll. 1997).

En dépit d'affirmations contraires, aucune étude méthodologiquement saine n'a montré que l'emploi de médicaments entraînait une diminution des gains obtenus avec la seule TCC. L'association de la TCC ou d'une psychothérapie psychodynamique à un médicament était supérieure à la seule pharmacothérapie dans deux études (Mavissakalian et coll. 1983 ; Wiborg et Dahl 1996), tandis que trois études n'ont pas montré de différence entre l'association et la seule TCC (Barlow et coll.2000 ; Marks et coll.1983 ; Sharp et coll.1997).

A tout considérer, il y a assez de preuves pour recommander l'association des deux approches.

D'autres traitements psychologiques ne peuvent pas être recommandés faute de preuve d'efficacité. Le traitement psychodynamique de l'agoraphobie était moins efficace qu'une combinaison d'exposition et de thérapie psychodynamique, ce qui démontre seulement l'efficacité de l'exposition, mais non de la thérapie psychodynamique (Hoffart et Martinsen 1990). Le «Retraitement et Désensibilisation par Mouvement Oculaire» (EMDR) a été employée dans le trouble panique avec des résultats décevants (Feske et Goldstein 1997 ; Goldstein et coll.2000).

Dans une étude, des exercices aérobiques (jogging) étaient plus efficaces qu'un placebo, mais moins efficaces que la clomipramine (Bandelow et coll.2000).

4.1.11 Traitement au long cours

Trois études ont étudié l'usage à long terme de traitement par ISRSs et ADTs. Dans une étude au long cours, le citalopram et la clomipramine ont maintenu leurs effets pendant l'année de traitement (Lepola et coll.1998). Dans une autre étude, la paroxétine et la clomipramine donnés pendant 48 semaines ont maintenu leurs effets (Lecrubier et Judge 1997). Dans une étude comparative de 50 semaines fluoxétine versus imipramine, les deux traitements ont un taux élevé de rémission sans différence entre eux (Amore et coll.1999a). Le traitement au long cours du trouble panique utilise habituellement les mêmes doses que celles prescrites lors de la phase aiguë.

La thérapie comportementale et cognitive est réputée maintenir ses gains de traitement dans le temps, ce qui serait un avantage marqué sur les médicaments. Cependant, peu d'études ont comparé les effets de la TCC à un groupe contrôle (par exemple relaxation) au niveau du suivi. Seules deux études ont pu montrer que la TCC continue à être efficace sur une période de suivi, bien que les résultats aient été modestes par rapport aux groupes contrôles (Barlow et coll.2000 ; Marks et coll.1993). D'autres études n'ont pas montré de différence entre la TCC et un groupe contrôle ou ont montré des résultats inconsistants (Clark et coll.1994 ; Cohen et coll.1984 ; Craske et coll.1991 ; Loerch et coll.1999 ;

Marks et coll.1983 ; Mavissakalian et Michelson 1986b ; Shear et coll.1994). Il faut considérer que beaucoup d'études de suivi ont des biais méthodologiques (Nadiga et coll., soumis).

4.1.12 Résumé des recommandations pour le traitement du trouble panique

En résumé, les ISRSs sont le traitement de première intention du trouble Panique. Les ATCs sont également efficaces, mais ils sont moins bien tolérés que les ISRSs. Dans les cas résistants, des benzodiazépines comme l'alprazolam peuvent être employées quand le patient n'a pas d'antécédents de dépendance et de tolérance. En outre, elles peuvent être combinées avec les antidépresseurs pendant les premières semaines du traitement pour attendre le délai d'efficacité des antidépresseurs.

En raison de la survenue possible d'effets secondaires sévères, d'interactions médicamenteuses et alimentaires, la phénelzine (IMAO irréversible) ne devrait être prescrite qu'en cas d'échec ou d'intolérance aux médicaments de première intention. Le moclobémide (RIMA), du fait de ses résultats inconstants, ne peut être qu'un médicament de troisième intention.

En cas de résistance en accord avec des études préliminaires, il est possible d'associer secondairement (augmentation) un traitement par ISRSs à du pindolol ou à des ATCs, un traitement par ATCs à des ISRSs ou de proposer l'association de valproate et de clonazepam..

Quand les stratégies initiales de traitement ont échoué, on peut essayer des médicaments qui n'ont été étudiés que dans des essais préliminaires pour la plupart en ouvert. Il s'agit de la nefazodone, de l'ondansetron et du valproate. Ces études n'ont pas été réalisées chez des patients résistants.

L'association d'un traitement pharmacologique et d'une psychothérapie (TCC) est recommandée selon les études actuelles.

4.2 Trouble Anxieux généralisé (TAG)

4.2.1 Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la noradrénaline et la sérotonine (ISRSNa)

Dans l'anxiété généralisée, la venlafaxine (ISRSNa) a une efficacité supérieure à celle d'un placebo (Allgulander et coll. 2001 ; Gelenberg et coll. 2000 ; Rickels et coll. 2000b), égale à celle de la prégabaline (Kasper et coll. 2002a) et supérieure à celle d'un médicament de comparaison tel la buspirone (Davidson et coll. 1999). Cependant, chez les patients traités par la venlafaxine dans cette dernière étude, les scores n'étaient significativement diminués qu'aux items anxiété psychique, humeur anxieuse et tension de l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) par contre pas pour le score total à l'HAMA et à l'échelle d'impression clinique globale (CGI). En général, la préférence se porte sur la préparation à libération prolongée de la venlafaxine afin de réduire les effets secondaires.

4.2.2 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Une étude (ECDAP) (Pollack et coll. 2001) a montré l'efficacité de la paroxétine (ISRS). Une petite étude chez des enfants de 5 à 17 ans a montré la supériorité de la sertraline sur un placebo (Rynn et coll. 2001).

4.2.3 Les Antidépresseurs tricycliques (ATC)

L'imipramine (ATC) est supérieure au placebo et aussi efficace que les produits de référence (Hoehn-Saric et coll. 1988 ; Rickels et coll. 1993).

4.2.4 Buspirone

La buspirone (azapirone) est plus efficace qu'un placebo dans quelques études (Davidson et coll. 1999 ; Enkelmann 1991 ; Pollack et coll. 1997) et aussi efficace que les benzodiazépines (Feighner et coll. 1982 ; Jacobson et coll. 1985 ; Rickels et coll. 1982 ; Ross et Matas 1987 ; Strand et coll. 1990). Cependant, elle est moins efficace que la venlafaxine (Davidson et coll. 1999) ou l'hydroxyzine (Lader et Scotto 1998).

4.2.5 Benzodiazépines

Des études contrôlées de l'alprazolam avec placebo et comparateurs ont été positives pour l'alprazolam (Elie et Lamontagne 1984 ; Enkelmann 1991 ; HoehnSaric et coll. 1988 ; Lydiard et coll. 1997 ; Möller et coll. 2001).

Le diazepam s'est avéré efficace dans des études contre placebo (Ansseau et coll. 1991 ; Boyer et Feighner 1993 ; Fontaine et coll. 1983 ; Rickels et coll. 1993, 1997, 2000a) ainsi que dans celles utilisant un comparateur à efficacité établie (Elie et Lamontagne 1984 ; Feighner et coll. 1982 ; Jacobson et coll. 1985 ; Ross et Matas 1987)

4.2.6 Antihistaminiques

Dans une étude de type ECDAP, Ferreri et coll. 1994 ont montré l'efficacité de l'hydroxyzine (antihistaminique). Dans une étude comparative, seule l'hydroxyzine, mais non la buspirone, avait un effet supérieur au placebo (Lader et Scotto 1998). Cependant, le manque d'études sur le traitement de longue durée et sur la posologie conduit à proposer ce traitement seulement en deuxième ou troisième intention.

4.2.7 Autres médicaments

Dans une étude en double aveugle (Kasper et coll. 2002a) la pregabaline a une efficacité supérieure au placebo et une efficacité identique à la venlafaxine.

L'opipramol a montré son efficacité dans une étude comparative contrôlée avec placebo (Möller et coll. 2001). Cependant, ce médicament n'est pas disponible dans la plupart des pays.

4.2.8 Traitement au long cours

Les études contrôlées à long cours sont rares dans le traitement des TAG (Mahe et Balogh 2000). L'efficacité de la venlafaxine a été établie dans deux études sur six mois (Allgulander et coll. 2001 ; Gelenberg et coll. 2000).

4.2.9 TAG résistants au traitement

Il n'y a eu aucune investigation systématique chez les patients réfractaires au traitement dans les TAG.

4.2.10 Traitement non-pharmacologique

La thérapie comportementale et cognitive a été employée en tant que stratégie de traitement psychologique dans le trouble anxieux généralisé (Harvey et Rapee 1995). Pour une vue d'ensemble, le lecteur se reportera aux publications appropriées (Borkovec et Whisman 1996 ; Puits 1997). Quand le TAG est co-morbide avec une dépression, ce qui est très courant, la thérapeutique médicamenteuse est de plus en plus indiquée (Ballenger et coll. 2001).

Il n'y a presque aucune donnée sur l'avantage d'associer une thérapie médicamenteuse et une psychothérapie. Une étude n'a trouvé aucun gain à associer buspirone et TCC (Lader et Scotto 1998), cependant, la puissance statistique de cette étude a pu avoir été trop faible. Dans une autre étude, l'association de la TCC et du diazepam était plus efficace que le diazepam seul (Power et coll. 1990).

4.2.11 Résumé des recommandations pour le traitement du TAG

Les médicaments recommandés en première intention pour le TAG sont la venlafaxine (ISRSNa), la paroxétine (ISRS). L'efficacité de la buspirone (azapirone) a été montrée dans un certain nombre d'études, mais deux études donnent des résultats inconsistants. L'imipramine (ATC) est efficace dans le TAG. Du fait de son profil d'effets secondaires plus défavorable que celui de la venlafaxine ou des ISRSs (voir ci-dessus), elle n'est proposée qu'en seconde intention. Dans des cas résistants, des benzodiazépines comme l'alprazolam peuvent être utilisées si le patient n'a pas d'antécédents de dépendance et de tolérance. En outre, elles peuvent être combinées avec les antidépresseurs pendant les premières semaines du traitement en attendant le début de l'efficacité des antidépresseurs. L'hydroxyzine (antihistaminique) était supérieure à la buspirone dans une étude. Cependant, l'expérience de ce traitement dans le TAG est limitée, et l'effet sédatif peut être un inconvénient.

Il n'y a que peu d'études de traitement au long cours du TAG à l'exception de celles utilisant la venlafaxine.

Si les médicaments de première intention comme la venlafaxine, la paroxétine ou l'imipramine échouent, il est justifié d'essayer des médicaments de deuxième intention comme la buspirone, le diazepam ou l'hydroxyzine.

En l'absence d'études, l'avantage d'une association de TCC et de thérapie médicamenteuse n'est pas clairement établi.

4.3 Phobie sociale (Trouble Anxiété Sociale)

4.3.1 Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRSs)

Des études contrôlées en double aveugle contre placebo (ECDAP) ont montré l'efficacité de la fluvoxamine (Stein et coll. 1999 ; van Vliet et coll. 1994), de la paroxétine (Allgulander 1999 ; Baldwin et coll. 1999 ; Stein et coll. 1998) et de la sertraline (Blomhoff et coll. 2001 ; Katzelnick et coll. 1995 ; van Ameringen et coll. 2001) dans le traitement des phobies sociales. En l'absence d'études comparatives, aucun médicament ne s'impose comme traitement de référence. Une étude (ECDAP) a montré l'efficacité dans le trouble anxiété sociale de l'escitalopram, le S-énantiomère du citalopram, mais cette étude n'a pas été encore publiée (Kasper et coll. 2002b). Bien que des petites études en ouvert aient suggéré l'efficacité potentielle de la fluoxétine dans le trouble anxiété sociale (tableau 7), la fluoxétine ne s'est pas différenciée du placebo dans un essai incluant 60 patients.

4.3.2 Inhibiteur réversible de la monoamine oxydase A (RIMA) le moclobémide

Les résultats du moclobémide sont inconsistants. Il était supérieur au placebo dans un essai (IMCTGMSP 1997), plus efficace que le placebo et aussi efficace que la phénelzine sur la plupart des échelles dans un deuxième (Versiani et coll. 1992). Dans un troisième, la taille de l'effet clinique était petite (Schneier et coll. 1998), et dans un autre (Noyes et coll. 1997) aucune supériorité par rapport au placebo n'a pu être démontrée.

Dans une méta-analyse, les taux de réponse et les tailles de l'effet des RIMAs étaient inférieurs à ceux des ISRSs (van der Linden et coll. 2000).

4.3.3 Les inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO)

La phénelzine (IMAO irréversible) était supérieure au placebo, à l'aténolol et au moclobémide (Heimberg et coll. 1998 ; Liebowitz et coll. 1988 ; Versiani et coll. 1992). La phénelzine était moins bien tolérée que le moclobémide (Versiani et coll. 1992). La tranlylcypromine a amélioré le trouble anxiété sociale dans une étude ouverte, cependant, les effets secondaires étaient fréquents (Versiani et coll. 1988).

4.3.4 Benzodiazépines

Le clonazepam (benzodiazépine) était supérieur au placebo ou à une liste d'attente dans deux essais (Davidson et coll. 1993 ; Munjack et coll. 1990).

4.3.5 Les bêta-bloquants

En dépit de leur large utilisation dans l'anxiété sociale, les seules études existantes ne montrent pas la supériorité de l'aténolol (bêta-bloquant) par rapport au placebo (Liebowitz et coll.

1988 ; Turner et coll. 1994). Les résultats obtenus dans l'anxiété de performance chez les musiciens (James et Savage 1984 ; James et coll. 1983) ne devraient pas être généralisés au trouble anxieux sociale.

4.3.6 Autres composés

La gabapentine (anticonvulsivant) et une substance analogue la prégabaline, étaient efficaces dans des études (ECDAP) sur le trouble anxieux sociale (Feltner et coll. 2000 ; Pande et coll. 1999).

Les résultats d'une autre étude (ECDAP) ne soutiennent pas l'efficacité de la buspirone (azapirone anxiolytique) dans le trouble anxieux sociale. (van Vliet et coll. 1997).

Des essais en ouvert d'autres composés sont cités dans le tableau 7.

4.3.7 Traitement au long cours

Il n'existe que peu d'études contrôlées au long cours dans le trouble anxieux sociale. Une étude de 24 semaines de type ECDAP (Blomhoff et coll. 2001) et une étude de prévention de la rechute de 24 semaines (Walker et coll. 2000) faisant suite à une étude de 20 semaines de type ECDAP (van Ameringen et coll. 2001) ont montré l'efficacité de la sertraline.

Suite à une étude en simple-aveugle de 12 semaines avec de la paroxétine, les réponders ont été randomisés pour recevoir soit de la paroxétine soit du placebo en une phase d'extension de 24 semaines. Le taux de rechute était sensiblement inférieur dans le groupe paroxétine (Hair et coll. 2000). Dans un essai de 24 semaines, la phénelzine et le moclobémide étaient supérieurs au placebo (Versiani et coll. 1992).

4.3.8 Les phobies sociales résistantes au traitement

L'ajout de buspirone peut être une stratégie clinique utile chez les patients phobiques sociaux qui ont une réponse partielle aux ISRSs (van Ameringen et coll. 1996).

La venlafaxine a été efficace en ouvert chez 12 patients, non réponders aux ISRSs (Altamura et coll. 1999).

4.3.9 Le traitement non-pharmacologique

Parmi les thérapies psychologiques, l'efficacité de la thérapie d'exposition et de la thérapie cognitive est établie (Heimberg 1995 ; Heimberg et coll. 1998). Le lecteur se reportera aux exposés détaillés de la TCC dans les phobies sociales (Clark et puits 1995). Dans une étude comparant l'efficacité de la phénelzine et de la TCC, la phénelzine était plus efficace que la TCC dans la phase aiguë et d'entretien du traitement, mais les patients sous phénelzine ont montré une tendance à rechuter davantage pendant la phase ultérieure de suivi sans traitement (Heimberg et coll. 1998 ; Liebowitz et coll. 1999).

Dans une autre étude contrôlée contre placebo, la sertraline, la thérapie d'exposition, et leur combinaison ont été comparées. Les patients traités avec la sertraline se sont améliorés sensiblement

plus que les patients non traités par la sertraline. On n'a observé aucune différence significative entre les patients soumis ou non à une exposition. Bien que la combinaison ait montré des tailles d'effet plus élevées que chaque modalité de traitement isolée, la différence n'était pas statistiquement significative (Blomhoff et coll. 2001).

4.3.10 Résumé des recommandations pour le traitement des phobies sociales

Plusieurs essais ont montré l'efficacité des ISRSs par rapport au placebo. En l'absence d'études comparatives, aucun médicament ne s'impose comme référence à ce stade. Ainsi, les ISRSs peuvent être considérés comme les médicaments de première intention de la phobie sociale. La phénelzine (IMAO) a une efficacité bien établie. Cependant, ce traitement est moins bien toléré que les traitements alternatifs. Les résultats avec le moclobémide sont inconsistants, et les tailles d'effet observées dans les études cliniques n'étaient que modérées.

Les données sur les benzodiazépines sont peu nombreuses. Les benzodiazépines ne sont pas recommandées en tant que traitement de première intention pour le traitement de la phobie sociale parce qu'elles ont un potentiel d'abus et de dépendance à long terme. Cependant, elles peuvent jouer un rôle comme agent d'appoint ou pour des patients réfractaires aux autres traitements. Elles peuvent être employées comme complément aux antidépresseurs pendant la période initiale de deux à trois semaines qui précède le début de l'efficacité de ces médicaments.

Les patients phobiques sociaux réfractaires au traitement par ISRSs peuvent bénéficier en deuxième intention de médicaments comme la phénelzine, le moclobémide ou le clonazepam. Par ailleurs, des composés qui sont à une phase précoce d'évaluation peuvent être essayés, comme la venlafaxine, le nefazodone, la gabapentine ou la tranlycypromine, bien que cette stratégie ne soit pas fondée sur des études contrôlées à grande échelle. Les études disponibles sur l'association des médicaments et de la TCC permettent de conclure de manière préliminaire à un avantage potentiel de la combinaison des deux modalités de traitement.

4.4 Phobies spécifiques

Les patients ayant des phobies spécifiques ne consultent que rarement les psychiatres ou d'autres professionnels médicaux, car ils peuvent faire face à leur trouble en évitant les situations ou les objets spécifiquement craints sans altération significative de leur qualité de vie.

Les thérapies d'exposition sont efficaces pour traiter les phobies spécifiques (Marks 1987). Les psychotropes ne sont pas admis comme un traitement standard des phobies spécifiques, en dépit des similitudes apparentes avec les autres types de phobies. Dans un petit essai (ECDAP), la paroxétine était supérieure au placebo (Benjamin et coll. 2000).

4.5 Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)

Cette brève revue d'ensemble est principalement centrée sur le traitement des TOC « purs » et ne couvre pas les troubles du « spectre obsessionnel compulsif » tels que les tics, le syndrome de Gilles-de-la-Tourette, la trichotillomanie etc.

Le traitement des TOC a habituellement un taux de réponse au traitement plus faible que celui des autres troubles anxieux. Parfois une rémission partielle est seulement obtenue.

4.5.1 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

De nombreux essais ont évalué l'efficacité des ISRSs dans le traitement des TOC. La fluvoxamine a été étudiée dans des études ECDAP (étude contrôlée en double aveugle contre placebo) (Goodman et coll. 1989b, 1996 ; Hohagen et coll. 1998) et dans des essais contrôlés comparatifs avec la clomipramine (Milanfranchi et coll. 1997 ; Mundo et coll. 2000). La paroxétine était significativement plus efficace que le placebo, et d'efficacité comparable à la clomipramine (Zohar et juge 1996). La sertraline était efficace dans des études ECDAP (Chouinard et coll. 1990 ; Kronig et coll. 1999) et dans un essai contrôlé comparatif avec la clomipramine (Bisserbe et coll. 1997)

La fluoxétine avait une efficacité supérieure à celle du placebo dans des études en double aveugle (Montgomery et coll. 1993 ; Tollefson et coll. 1994 ; Zitterl et coll. 1999). Dans une comparaison avec la clomipramine, l'efficacité pour les deux composés était comparable, avec un avantage mineur pour la clomipramine (Lopez-Ibor et coll. 1996).

Pour le citalopram, il n'existe qu'une étude ECDAP (Montgomery et coll. 2001) mais aucune étude comparative. Pour une vue d'ensemble des recommandations posologiques, se reporter au tableau 6. En règle générale, des posologies plus élevées sont utilisées dans les TOC par rapport à celles utilisées dans les autres troubles anxieux ou les états dépressifs majeurs (Greist et coll. 1995a ; Montgomery et coll. 1993, 2001).

4.5.2 Les Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Des études de type ECDAP (Clomipramine Collaborative Study Group 1991 ; DeVeugh Geiss et coll. 1989 ; Thoren et coll. 1980) et des études comparatives (Milanfranchi et coll. 1997) ont établi l'efficacité de la clomipramine (ATC) (voir également Piccinelli et coll. 1995 pour une revue).

4.5.3 Autres composés

L'inositol, précurseur du second messager, était supérieur au placebo dans un essai croisé sur 13 patients, mais ces résultats doivent être considérés comme préliminaires du fait du faible nombre de patients (Fux et coll. 1996).

La phénelzine (IMAO) était aussi efficace que la clomipramine dans une petite étude (Vallejo et coll. 1992), mais moins efficace que la fluoxétine et pas supérieure au placebo dans un autre essai (Jenike et coll. 1997).

4.5.4 Traitement au long cours

Dans un certain nombre d'essais sur une année de type ECDAP, la fluoxétine (ISRSs) (Romano et coll. 2001), la sertraline (Rasmussen et coll. 1997) et la clomipramine (ATC) (Katz et coll. 1990) ont montré la même efficacité que dans les essais à court terme.

4.5.5 TOC résistants au traitement

Les patients ayant un TOC sont souvent réfractaires au traitement, et de nombreux de traitements ont été essayés dans ces cas parfois désespérés.

Lors d'études en double aveugle, la clomipramine intraveineuse était plus efficace que la clomipramine orale (Fallon et coll. 1998 ; Coran et coll. 1997).

L'ajout d'un autre traitement aux antidépresseurs peut être tenté chez des patients ayant une réponse partielle ou qui ne tolèrent pas des doses plus élevées d'antidépresseurs.

Quelques essais ont étudié l'ajout de neuroleptiques à un traitement antidépresseur. Dans une étude ECDAP, l'ajout d'halopéridol à un ISRS (McDougle et coll. 1994) a amélioré la réponse thérapeutique en particulier chez des patients avec une comorbidité de type trouble tic chronique. Indépendamment de la présence de tics, l'ajout de rispéridone à un ISRS a été un succès (McDougle et coll. 2000). Cependant, ces études sont à court terme, et les effets secondaires à long terme n'ont pas été évalués.

Une étude ECDAP n'a démontré aucun effet additionnel de l'ajout de buspirone à la clomipramine (Pigott et coll. 1992). L'ajout de pindolol à un traitement par paroxétine fut couronné de succès dans une étude ECDAP (Dannon et coll. 2000), mais l'ajout de pindolol à la fluvoxamine n'eut aucun effet dans une autre étude (Mundo et coll. 1998).

Dans une étude croisée en double aveugle, des patients qui étaient résistants à la clomipramine se sont améliorés avec du clonazepam (benzodiazépine) (Hewlett et coll. 1992). Dans une étude ECDAP, une réduction statistiquement significative des symptômes fut notée après ajout de lithium à un traitement en cours par fluvoxamine, bien que la plupart des patients n'aient pas eu une réponse médicalement significative, selon les auteurs (McDougle et coll. 1991). Un certain nombre d'autres stratégies d'augmentation ont été étudiées dans des essais en ouvert (tableau 7).

4.5.6 Traitement non-pharmacologique

La thérapie comportementale et cognitive, en y incluant les techniques d'exposition et de prévention de la réponse pour le traitement des compulsions et l'exposition en imagination pour le traitement des pensées obsédantes intrusives, est le premier choix comme traitement psychologique des TOC (Marks 1994, 1997).

Une combinaison d'un ISRS, la fluvoxamine, de TCC a été associée à un taux de réponse plus élevé qu'avec la seule TCC (Hohagen et coll. 1998).

L'électroconvulsivothérapie a été essayée chez les patients ayant des TOC (Facorro et Gomez Hernandez 1997), mais son utilisation reste limitée aux cas où il existe une comorbidité dépressive

sévère et des idéations suicidaires. Dans des cas de TOC sévères, où toutes les approches thérapeutiques disponibles ont été essayées sans succès, la neurochirurgie peut être une option (Greist et Jefferson 1998 ; Mindus et coll. 1994).

4.5.7 TOC chez les enfants et les adolescents

Comme chez les adultes, l'efficacité de la fluvoxamine (Riddle et coll. 1996, 2001), de la fluoxétine (Geller et coll. 2001 ; Riddle et coll. 1992), de la sertraline (Marches et coll. 1998) et des ISRS, a été établie chez les enfants et les adolescents souffrant de TOC. Il en est de même pour la clomipramine dans des études ECDAP (DeVeugh-Geiss et coll. 1992 ; Flament et coll. 1985).

Une étude ECDAP a évalué le traitement par la fluoxétine à long terme (jusqu'à 52 semaines) (Romano et coll. 2001). Les patients sous fluoxétine ont fait moins de rechutes que ceux sous placebo, bien que la différence n'ait pas été significative. Cependant, les patients ayant reçu la dose la plus élevée, 60 mg par jour de fluoxétine ont un meilleur résultat qu'avec le placebo.

Des stratégies d'ajout de médicaments ont été essayées dans des cas résistants (tableau 7).

Le traitement non pharmacologique des TOC de l'enfant est basé sur des interventions psychosociales telles que l'éducation de la famille et la TCC. Les stratégies comportementales comprenant l'exposition et la prévention de la réponse sont considérées comme les plus efficaces (Rapoport et Inoff-Germain 2000).

4.5.8 Résumé des recommandations pour le traitement des TOC

L'inhibition de la recapture de la sérotonine semble être une condition nécessaire d'efficacité des médicaments dans les TOC. Lors de comparaisons directes, les composés ayant pour effet une inhibition prédominante de la recapture de la noradrénaline, tels que la desipramine (Hoehn-Saric et coll. 2000 ; Leonard et coll. 1989) ou la nortriptyline (Thoren et coll. 1980) étaient moins efficaces que les composés ayant une action sur la recapture de la sérotonine.

Le ISRSs sont les médicaments de première intention des TOC chez l'adulte et de l'enfant. La clomipramine a également montré des résultats robustes dans les essais. Les avis divergents sur une plus grande efficacité anti-obsessionnelle de la clomipramine par rapport aux ISRSs car les données disponibles issues des recherches ne permettent pas de conclure (Abramowitz 1997 ; Bisserbe et coll. 1997 ; Greist et coll. 1995b ; Piccinelli et coll. 1995 ; Pigott et Seay 1999 ; Todorov et coll. 2000). Quelques comparaisons directes suggèrent que les ISRSs sont mieux tolérés que la clomipramine tout en ayant la même efficacité (Bisserbe et coll. 1997 ; Milanfranchi et coll. 1997 ; Mundo et coll. 2000 ; Zohar et Judge 1996).

Le début de l'effet des antidépresseurs peut nécessiter de quatre ou six semaines ou plus. En règle générale, la durée de traitement d'entretien devra être plus longue que dans les troubles anxieux, de 12 à 24 mois ou plus. Les dosages employés excèdent les doses habituellement prescrites dans le traitement de la dépression ou des autres troubles anxieux.

4.6 Etat de Stress Post traumatique(ESPT)

4.6.1 Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les ISRSs sont considérés comme les médicaments de première intention dans les ESPT. Des études contrôlées en double aveugle contre placebo (ECDAP) ont montré l'efficacité de la sertraline (Brady et coll. 2000 ; Davidson et coll. 2001b ; Zohar et coll. 2002), de la paroxétine (Tucker et coll., 2001) et de la fluoxétine (Connor et coll. 1999 ; van der Kolk et coll. 1994). Dans une étude contrôlée contre placebo avec 12 patients, la fluoxétine n'a montré aucun effet mais cette étude n'avait pas assez de puissance pour être concluante (Hertzberg et coll. 2000). Des résultats d'études ouvertes sont donnés dans le tableau 7.

4.6.2 Les Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Une étude en double aveugle a montré la supériorité de l'amitriptyline par rapport à un placebo (Davidson et coll. 1990). Dans une comparaison avec la phénelzine, l'imipramine (ATC) était supérieure au placebo, était aussi efficace que la phénelzine sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI) mais moins efficace sur une autre échelle d'évaluation (Kosten et coll. 1991). Une autre petite étude a montré une efficacité égale entre la phénelzine et l'imipramine (Frank et coll. 1988). Dans un petit essai croisé, la désipramine(ATC) n'améliorait que la dépression, mais non l'anxiété et les symptômes d'ESPT (Reist et coll. 1989). Par rapport aux ISRSs, les ATCs ont une incidence plus élevée d'effets secondaires, de risque de surdosage, et une plus faible observance.

4.6.3 Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)

La phénelzine a été comparée à l'imipramine dans les études mentionnées ci-dessus (Frank et coll. 1988 ; Kosten et coll. 1991). Elle s'est avérée efficace. Une étude n'a pas montré de différence avec un placebo mais elle était de faible puissance, et la durée de traitement (4 semaines) trop brève (Shestatzky et coll. 1988).

4.6.4 Les Benzodiazépines

La seule étude contrôlée contre placebo des benzodiazépines dans les ESPT, a montré une amélioration significative mais de faible ampleur des symptômes anxieux avec l'alprazolam par rapport au placebo. Les symptômes spécifiques d'ESPT n'ont pas été significativement modifiés. Cependant, la dimension de l'échantillon de cette étude (dix patients en essai croisé) était trop faible pour tirer des conclusions définitives (Braun et coll. 1990).

4.6.5 Les Anticonvulsivants et autres composés

La lamotrigine (anticonvulsivant) a fait l'objet d'une petite étude et a montré un taux de réponse plus élevé que celui du placebo (Hertzberg et coll. 1999). Cependant, ce médicament a des effets secondaires dont des éruptions cutanées potentiellement sévères. Pour les études ouvertes, voir le tableau 7.

4.6.6 Traitement au long cours

Dans une étude de prévention des rechutes, des patients qui avaient répondu à 24 semaines de traitement en ouvert par la sertraline, ont été randomisés pour recevoir de la sertraline ou un placebo pendant 28 semaines supplémentaires. Le taux de rechute a été significativement inférieur dans le groupe « sertraline » (Davidson et coll. 2001a). Des patients qui avaient terminé une étude contrôlée en double aveugle de la sertraline contre placebo de 12 semaines, ont reçu en ouvert de la sertraline pendant 24 semaines supplémentaires. Les répondeurs lors de la première étude ont maintenu leurs réponses initiales, et des patients non répondeurs ont pu devenir répondeurs dans la phase d'extension (Londborg et coll. 2001).

4.6.7 Les Etats de Stress Post Traumatiques résistants au traitement

Il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur des patients ayant des états de stress post traumatiques résistants au traitement. Selon une publication de cas, la venlafaxine pourrait être utile (tableau 7).

4.6.8 Traitement non pharmacologique

Comme cette revue est centrée sur la thérapie médicamenteuse, le lecteur se reportera aux publications appropriées pour une description détaillée de la Thérapie Cognitive et Comportementale (par exemple Foa 2000).

La thérapie cognitive s'est avérée efficace dans le traitement des ESPT. La thérapie d'exposition a montré des résultats positifs dans certaines études, mais une détérioration dans d'autres études (Shalev et coll. 1996). L'exposition en imagination a été utilisée pour traiter des souvenirs d'événements traumatiques.

Dans une étude, une thérapie psychodynamique était supérieure à une liste d'attente et aussi efficace que la désensibilisation (Brom et coll. 1989).

L'efficacité du «Retraitement et Désensibilisation par Mouvement Oculaire (EMDR) », une possibilité de traitement psychologique, qui est parfois utilisée pour traiter les réactions de stress post-traumatiques, n'a pas été évaluée en la comparant directement à un traitement indépendamment validé dans les états de stress post traumatiques (par exemple la thérapie cognitive) (Cahill et coll. 1999).

Il manque des comparaisons directes entre les TCC et les traitements pharmacologiques (Stein et coll. 2000a).

4.6.9 Résumé des recommandations pour le traitement des Etats de Stress Post Traumatiques

Les ISRSs sont les traitements de première intention des Etats de Stress Post Traumatiques. Les autres options de traitement comprennent les ATCs et la phénelzine (IMAO), mais ces médicaments ont une moins bonne tolérance et une plus faible marge de sécurité que les ISRSs. Le TCC sont efficaces selon les études contrôlées, et les résultats de la thérapie d'exposition contradictoires. L'effet des traitements dans les ESPT est limité, et une rémission rarement acquise.

5 Traitement dans des situations particulières

5.1 Grossesse

Selon la majorité des revues de la littérature, l'utilisation des ISRSs et des ATCs durant la grossesse n'induit aucun risque accru discernable pour l'enfant pendant la période néonatale, bien que des anomalies mineures, des prématurités et des complications néonatales aient été rapportées. Toutefois ; l'exposition aux ISRSs ou aux ATCs pendant la grossesse et la lactation n'est pas associée à une mort intra-utérine ou à des malformations fœtales majeures (Altshuler et coll.2001 ; Austin et Mitchell 1998 ; Emslie et Judge 2000 ; Ericson et coll. 1999 ; Misri et coll. 2000a, 2000b).

Selon des publications de cas, des effets directs du médicament et des syndromes de sevrage sont survenus chez quelques nouveaux-nés dont les mères avaient été traitées par des antidépresseurs jusqu'à l'accouchement (Nordeng et coll. 2001 ; Wisner et coll. 1999). Des enfants d'âge préscolaire exposés à la fluoxétine in utero ne montrent pas de modifications neuro comportementales significatives (Goldstein et Sundell 1999).

Les anticonvulsivants ont été associés à un taux accru d'anomalies congénitales ainsi qu'à des problèmes néonataux (Austin et Mitchell 1998).

Une association entre l'utilisation des benzodiazépines et des malformations congénitales a été décrite (Laegreid et coll. 1990). Cependant, il n'y a eu aucune preuve solide que les benzodiazépines puissent être dangereuses. Les données disponibles de la littérature suggèrent qu'on peut consommer sans risque du diazepam ou du chlordiazepoxide pendant la grossesse. Il a été suggéré par prudence d'éviter l'alprazolam pendant la grossesse (Iqbal et coll. 2002). Pour éviter le risque potentiel d'anomalies congénitales, les médecins ne devraient employer que les benzodiazépines qui ont eu un long suivi de pharmacovigilance.

5.2 Allaitement

Les ISRSs et les ATCs sont excrétés dans le lait maternel, et des taux sériques faibles ont été mesurés chez l'enfant (Misri et coll. 2000b ; Simpson et noble 2000 ; Spigset et Hagg 1998). Chez les mères recevant des ATCs (à l'exception de la doxepine), il semble injustifié de préconiser une interruption de l'allaitement. Il faut certainement éviter la fluoxétine pendant l'allaitement (Spigset et Hagg 1998). Le traitement avec d'autres ISRSs (citalopram, fluvoxamine, paroxétine ou sertraline) semble être

compatible avec l'allaitement au sein, bien que cette avis doit être considéré comme préliminaire du fait du manque de données (Spigset et Hagg 1998).

En ce qui concerne les benzodiazépines, on a décrit des effets secondaires chez les enfants en bas âge lors du traitement maternel par du diazepam. Lors de prescription de toute benzodiazépine anxiolytique à une mère allaitante, il faut examiner les enfants en bas âge à la recherche de signes de sédation, de léthargie, d'une faiblesse de l'allaitement et d'une perte de poids. Si la prescription de doses élevées et une administration prolongée sont nécessaires, l'allaitement au sein devra être interrompu. (Iqbal et coll. 2002 ; Spigset et Hagg 1998).

5.3 Le traitement des enfants et des adolescents

L'expérience des traitements pharmacologiques des troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent repose sur les études cliniques entreprises chez les patients ayant des TOC (Cf. le chapitre « TOC chez l'enfant et l'adolescent »). Ces données suggèrent que les ISRSs devraient être le traitement de première intention (voir également Emslie et Judge 2000).

5.4 Traitement des personnes âgées

Le traitement des personnes âgées doit tenir compte d'une sensibilité accrue aux effets anticholinergiques, et aux symptômes extrapyramidaux, d'un risque accru d'hypotension orthostatique, des modifications de l'ECG, et de réactions paradoxales possibles aux benzodiazépines. Les traitements avec des ATC ou des benzodiazépines sont moins bien supportés, alors que les ISRSs, les ISRSNa, la buspirone et le moclobémide semblent être sûrs.

Cependant, très peu d'études portent sur le traitement de l'anxiété chez les personnes âgées.

6 Recherches futures

Un certain nombre de composés potentiellement anxiolytiques sont actuellement en cours de développement avec des résultats seulement préliminaires ou précliniques. Il faut citer les agonistes 5-HT_{1a}, agonistes 5-HT_{2C}, antagonistes 5-HT₂, antagonistes 5-HT₃, les bêtas-carbolines, les ligands sigma, les antagonistes du récepteur à la tachykinine, les agonistes des récepteurs au glutamate, les agonistes du neuropeptide Y, les antagonistes des récepteurs au CRH, le peptide natriurétique et les nitroflavanoïdes.

7 Conclusions

Les recommandations dans cette directive sont presque exclusivement basées sur des études randomisées, contrôlées en double aveugle. Cependant, les études contrôlées ne reflètent pas toujours la réalité clinique et ont leurs imperfections par exemple : l'exclusion des patients suicidaires, ayant des pathologies somatiques ou ayant une comorbidité.

La grande majorité des études contrôlées sont de courte durée, tandis que la plupart des médicaments sont employés sur une longue durée. D'ailleurs, il faut avoir présent à l'esprit que certaines modalités de traitement potentiellement efficaces dans le traitement des troubles anxieux n'ont pas été encore étudiées dans des études contrôlées, faute de financement. L'absence de preuves n'est pas une preuve de l'absence d'efficacité. Néanmoins, sans les études contrôlées comme « étalon d'or », toute recommandation de traitement serait arbitraire.

En résumé, ces dernières années, des efforts accrus dans l'évaluation clinique systématique des agents psychotropes dans le traitement des troubles anxieux, ont permis de constituer une base de données détaillée.

Ainsi des recommandations précises de traitement peuvent être proposées. Dans la plupart des cas, le traitement médicamenteux, de préférence en association avec des traitements non-pharmacologiques tels que la thérapie comportementale cognitive, peut sensiblement améliorer la qualité de la vie des patients atteints.

Conflits d'intérêt

La préparation de ces recommandations n'a été financièrement soutenue par aucune organisation commerciale. Ces directives ont été principalement développées par des psychiatres et des psychothérapeutes qui ont une pratique clinique active. En outre, certains collaborateurs sont principalement impliqués dans la recherche ou dans l'enseignement. Il est possible que lors de telles activités, ces collaborateurs aient reçu des rétributions liées aux médicaments qui sont discutés dans ces recommandations. Un certain nombre de mécanismes ont été mis en place pour réduire au minimum le risque de produire des recommandations biaisées par des conflits d'intérêt.

Certains médicaments peuvent ne pas être disponibles dans tous les pays.

References

- AACAP (1998) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. AACAP. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 27S-45S.
- Abramowitz JS (1997) Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 65: 44-52.
- Agid O, Lerer B (1999) Risperidone augmentation of paroxetine in a case of severe, treatment-refractory obsessive-compulsive disorder without comorbid psychopathology. *J Clin Psychiatry* 60: 55-56.
- Allgulander C (1999) Paroxetine in social anxiety disorder: a randomised placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 100: 193-198.
- Allgulander C, Hackett D, Salinas E (2001) Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalised anxiety disorder: Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 179: 15-22.
- Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P (1999) Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders. *Int Clin Psychopharmacol* 14: 239-245.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP (2001) The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med* 1-107.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Casagrande C, Ferrari G (1999a) Panic disorder. A long-term treatment study: Fluoxetine vs imipramine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 14: 429-434.
- Amore M, Magnani K, Cerisoli M, Ferrari G (1999b) Short-term and long-term evaluation of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder: fluoxetine vs citalopram. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 14: 435-440.
- Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H, Ottosson JO, Bech P, Bruun Hansen J, Hanson L, Lorentzen K, Møllergaard M, Rasmussen S, et al (1991) Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 365: 18-27.
- Ansseau M, Olie JP, von Frenckell R, Jourdain G, Stehle B, Guillet P (1991) Controlled comparison of the efficacy and safety of four doses of suriclone, diazepam, and placebo in generalised anxiety disorder. *Psychopharmacology* 104: 439-443.
- APA (1994) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Press, Washington DC.
- APA (1998) Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 155: 1-34.

- Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O (2002) Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessivecompulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 115-119.
- Austin MPV, Mitchell PB (1998) Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *Med J Aust* 169: 428-431.
- Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, Charbonneau Y, Fraser G, West DL, Thibaudeau C, Raine D (1996) A double-blind placebocontrolled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 32: 135-141.
- Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom A (1999) Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 831-838.
- Baldwin D, Bobes J, Stein DJ, Scharwachter I, Faure M (1999) Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. Paroxetine Study Group. *Br J Psychiatry* 175: 120-126.
- Ballenger JC (1999) Current treatments of the anxiety disorders in adults. *Biol Psychiatry* 46: 1579-1594.
- Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, Jr., Lesser IM, Noyes R, Jr., Pecknold JC, Rifkin A, Swinson RP (1988) Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 45: 413-422.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Baldwin DS, den Boer JA, Kasper S, Shear MK (1998a) Consensus statement on panic disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 59: 47-54.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Bobes J, Beidel DC, Ono Y, Westenberg HGM (1998b) Consensus statement on social anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 59: 54-60.
- Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, Bushnell W, Gergel IP (1998c) Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 155: 36-42.
- Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Foa EB, Kessler RC, McFarlane AC, Shalev AY (2000) Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 5): 60-66.
- Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, Stein DJ, Wittchen HU (2001) Consensus statement on generalised anxiety disorder from the international consensus group on depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 62: 53-58.
- Bandelow B, Sievert K, Röthemeyer M, Hajak G, Rüther E (1995) What treatments do patients with panic disorder and agoraphobia get? [published erratum appears in *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995, 246: 62]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245: 165-171.

- Bandelow B (1999) Panic and Agoraphobia Scale (PAS). Hogrefe & Huber Publishers, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, George A, Meyer T, Pralle L, Bartmann U, Hillmer-Vogel U, Rüter E (2000) The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 33: 174-181.
- Bandelow, B. (2002) Epidemiology of Depression and Anxiety. In: Kasper S. et al. (eds.) *Handbook on Depression and Anxiety*. M. Dekker, New York (in press).
- Barlow D (1994) Effectiveness of behavior treatment for panic disorder with and without agoraphobia. In: Wolfe B, Maser J (eds) *Treatment of panic disorder. A consensus development conference*. American Psychiatric Press. Washington DC, pp 105-120.
- Barlow DH (1997) Cognitive-behavioral therapy for panic disorder: current status. *J Clin Psychiatry* 58: 32-37.
- Barlow D, Craske M, Cerny J, Klosko J (1989) Behavioral treatment of panic disorder. *Behav Ther* 20: 261-282.
- Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW (2000) Cognitivebehavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Jama* 283: 2529-2536.
- Beauchair L, Fontaine R, Annable L, Holobow N, Chouinard G (1994) Clonazepam in the treatment of panic disorder: a doubleblind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 14: 111-118.
- Beck AT, Emery G, Greenberg RL (1985) *Anxiety disorders and phobias — a cognitive perspective*. Basic Books, New York, N.Y.
- Beck AT, Sokol L, Clark DA, Berchick R, Wright F (1992) A crossover study of focused cognitive therapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 149: 778-783.
- Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH (1995) Double-blind, placebo-controlled, cross-over trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 152: 1084-1086.
- Benjamin J, Ben-Zion IZ, Karbofsky E, Dannon P (2000) Doubleblind placebo-controlled pilot study of paroxetine for specific phobia. *Psychopharmacology (Berl)* 149: 194-196.
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (2001) *Clinical handbook of psychotropic drugs*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle, Toronto, Goettingen, Bern.
- Bisserbe J, Lane R, Flament M (1997) A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessivecompulsive disorder. *Eur Psychiatry* 12: 82-93.
- Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J (1993) A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50: 44-50.
- Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, Keane TM (1995) The development of a Clinician- Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* 8: 75-90.

- Blier P, Bergeron R (1996) Sequential administration of augmentation strategies in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 37-44.
- Blomhoff S, Tangen Haug T, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE (2001) Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 179: 23-30.
- Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S (2000) Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 96: 91-98.
- Borkovec TD, Whisman MA (1996) Psychosocial treatment for generalised anxiety disorder. In: Mavissakalian M, Prien R (eds) *Long-term treatment for the anxiety disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp 171-199.
- Bouwer C, Stein DJ (1998) Use of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in the treatment of generalised social phobia. *J Affect Disord* 49: 79-82.
- Boyer W (1995) Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a metaanalysis. *Int Clin Psychopharmacol* 10: 45-49.
- Boyer WF, Feighner JP (1993) A placebo-controlled double-blind multicenter trial of two doses of ipsapirone versus diazepam in generalised anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 173-176.
- Bradwejn J (1993) Benzodiazepines for the treatment of panic disorder and generalised anxiety disorder: clinical issues and future directions. *Can J Psychiatry* 38 (Suppl 4): S109-S113.
- Brady KT, Lydiard RB (1993) The association of alcoholism and anxiety. *Psychiatr Q* 64: 135-149.
- Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM (2000) Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Jama* 283: 1837-1844.
- Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B (1990) Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 51: 236-238.
- Brom D, Kleber RJ, Defares PB (1989) Brief psychotherapy for posttraumatic stress disorders. *J Consult Clin Psychol* 57: 607-612.
- Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, Bohn P, Keys SA, Vapnik T (1994) Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1: 287-290.
- Bystritsky A, Rosen R, Suri R, Vapnik T (1999) Pilot open-label study of nefazodone in panic disorder. *Depress Anxiety* 10: 137-139.
- Cahill SP, Carrigan MH, Frueh BC (1999) Does EMDR work? And if so, why? : a critical review of controlled outcome and dismantling research. *J Anxiety Disord* 13: 5-33.
- Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, Price LH (1999) Clinical experience with mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Ann Clin Psychiatry* 11: 81-86.

- Cassano GB, Petracca A, Perugi G, Nisita C, Musetti L, Mengali F, McNair DM (1988) Clomipramine for panic disorder: I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord* 14: 123-127.
- Charney D, Bremner D (1999) The neurobiology of anxiety disorders. In: Charney D (ed) *Neurobiology of mental illness*. Oxford Press, Oxford, pp 494-517.
- Charney DS, Woods SW (1989) Benzodiazepine treatment of panic disorder: a comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 50: 418-423.
- Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Rifkin B, Kinch M, Aiken B, Quadrino LM, Heninger GR (1986) Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 47: 580-586.
- Chouinard G, Goodman W, Greist J, Jenike M, Rasmussen S, White K, Hackett E, Gaffney M, Bick PA (1990) Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 26: 279-284.
- Clark D (1994) Cognitive therapy for panic disorder. In: Wolfe B, Maser J (eds) *Treatment of panic disorder. A consensus development conference*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp 121-132.
- Clark DM, Wells A (1995) A cognitive model for social phobia. In: Heimberg RG, Schneider F (eds) *Social phobia: Diagnosis, assessment, and treatment*. Guilford, New York, pp 69-93.
- Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, Middleton H, Anastasiades P, Gelder M (1994) A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *Br J Psychiatry* 164: 759-769.
- Clomipramine Collaborative Study Group (1991) Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 48: 730-738.
- CNCPS (1992) Cross-national collaborative panic study. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. *Br J Psychiat* 160: 191-202.
- Cohen SD, Monteiro W, Marks IM (1984) Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br J Psychiatry* 144: 276-281.
- Connor KM, Davidson JR (1998) Generalised anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry* 44: 1286-1294.
- Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR (1999) Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 175: 17-22.
- Cottraux J, Note ID, Cungi C, Legeron P, Heim F, Chneiweiss L, Bernard G, Bouvard M (1995) A controlled study of cognitive behaviour therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 167: 635-641.

- Cournoyer J (1986) Reponse rapide a l'addition du carbonate de lithium d'un trouble: panique resistant aux antidepressants tricycliques [Rapid response of a disorder to the addition of lithium carbonate: panic resistant to tricyclic antidepressants]. *Can J Psychiatry* 31: 335-338.
- Cowley DS, Ha EH, Roy-Byrne PP (1997) Determinants of pharmacologic treatment failure in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 555-61; quiz 562-563.
- Craske M, Brown T, Barlow D (1991) Behavioral treatment of panic disorder-- a two year follow-up. *Behav Ther* 22: 289-304.
- Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J (2000) Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 10: 165-169.
- Davidson J, Kudler H, Smith R, Mahorney SL, Lipper S, Hammett E, Saunders WB, Cavenar JO, Jr. (1990) Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 47: 259-266.
- Davidson JRT, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, Wilson WH (1993) Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 13: 423-428.
- Davidson JR, Weisler RH, Malik M, Tupler LA (1998) Fluvoxamine in civilians with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18: 93-95.
- Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT (1999) Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalised anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 528-535.
- Davidson J, Pearlstein T, Londeborg P, Brady KT, Rothbaum B, Bell J, Maddock R, Hegel MT, Farfel G (2001a) Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28- week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 1974-1981.
- Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM (2001b) Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 485-492.
- de Beurs E, van Balkom AJ, Lange A, Koele P, van Dyck R (1995) Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo, and psychological panic management combined with exposure and of exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 152: 683-691.
- DeMartinis NA, Schweizer E, Rickels K (1996) An open-label trial of nefazodone in high comorbidity panic disorder. *J Clin Psychiatry* 57: 245-248.
- den Boer JA, Westenberg HG (1990) Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology Berl* 102: 85-94.
- DeVeough Geiss J, Landau P, Katz R (1989) Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 25: 36-40.

- DeVeugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, Cantwell D, Fontaine R, Greist JH, Reichler R, Katz R, Landau P (1992) Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder--a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 45-49.
- Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS (1986) Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 47: 458-460.
- DuPont RL, Rice DP, Miller LS, Shiraki SS, Rowland CR, Harwood HJ (1996) Economic costs of anxiety disorders. *Anxiety* 2: 167-172.
- Dyukova GM, Shepeleva IP, Vorob'eva OV (1992) Treatment of negative crises (panic attacks) *Neurosci Behav Physiol* 22: 343-345.
- Elie R, Lamontagne Y (1984) Alprazolam and diazepam in the treatment of generalised anxiety. *J Clin Psychopharmacol* 4: 125-129.
- Emslie G, Judge R (2000) Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101: 26-34.
- Enkelmann R (1991) Alprazolam versus buspirone in the treatment of outpatients with generalised anxiety disorder. *Psychopharmacology* 105: 428-432.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE (1999) Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 55: 503-508.
- Expert Consensus Panel for Obsessive-Compulsive Disorder (1997) Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 4): 2-72.
- Facorro BC, Gomez Hernandez R (1997) Treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: An update. *Actas Luso-Españolas de Neurología Psiquiatría y Ciencias Afines* 25: 61-69.
- Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, Goetz D, Klein DF (1998) Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 55: 918-924.
- Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA (1982) A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalised anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 43: 103-108.
- Feltner DE, Pollack MH, Davidson JRT (2000) A placebo-controlled study of pregabalin in the treatment of social phobia. Abstract, Anxiety Disorders Of America's 20th Annual Conference, Washington.
- Ferreri M, Hantouche EG, Billardon M (1994) Intérêt de l'hydroxyzine dans le trouble anxieux généralisé: étude contrôlée en double aveugle versus placebo. *Encéphale* 20: 785-791.
- Feske U, Goldstein AJ (1997) Eye movement desensitization and reprocessing treatment for panic disorder: a controlled outcome and partial dismantling study. *J Consult Clin Psychol* 65: 1026-1035.

- Fesler FA (1991) Valproate in combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 52: 361-364.
- Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR (1999) Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 115-123.
- Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, Sceery W, Kilts C, Mellstrom B, Linnoila M (1985) Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 42: 977-983.
- Foa EB (2000) Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 5): 43-48; discussion 49-51.
- Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI (1983) Bromazepam and diazepam in generalised anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 3: 80-87.
- Francobandiera G (2001) Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 46: 356-358.
- Frank JB, Kosten TR, Giller EL, Jr., Dan E (1988) A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 145: 1289-1291.
- Furukawa TA, Streiner DL, Young LT (2002) Antidepressant and benzodiazepine for major depression (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* CD001026.
- Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH (1996) Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 153: 1219-1221.
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E (2000) Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalised anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *Jama* 283: 3082-3088.
- Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, Jacobson JG (2001) Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 773-779.
- Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D (2001) Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 681-686.
- Goldstein AJ, de Beurs E, Chambless DL, Wilson KA (2000) EMDR for panic disorder with agoraphobia: comparison with waiting list and credible attention-placebo control conditions. *J Consult Clin Psychol* 68: 947-956.
- Goldstein DJ, Sundell K (1999) A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 14: 319-324.
- Goodman W, Rasmussen S, Price L, Mazure L, Henninger G, Charney D (1989a) Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS). *Arch Gen Psychiat* 46: 1006-1011.

- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS (1989b) Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 46: 36-44.
- Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL (1996) Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 21-29.
- Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Goetz D, Campeas RB, Fyer MR, Davies SO, Klein DF (1987) An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks [published erratum appears in *J Clin Psychopharmacol* 1988, 8: 13]. *J Clin Psychopharmacol* 7: 329-332.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *Am J Psychiatry* 157: 493-505.
- Gould RA, Clum GA (1995) Self-help plus minimal therapist contact in the treatment of panic disorder: a replication and extension. *Behav Ther* 24: 241-252.
- Gould RA, Clum GA, Shapiro D (1993) The use of bibliotherapy in the treatment of panic: a preliminary investigation. *Behav Ther* 24: 241-252.
- Greist JH, Jefferson JW (1998) Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 35: 64-70.
- Greist J, Chouinard G, DuBoff E, Halaris A, Kim SW, Koran L, Liebowitz M, Lydiard RB, Rasmussen S, White K (1995a) Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52: 289-295.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC (1995b) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 52: 53-60.
- Hair T, Castrogiovanni P, Domenech J, Stocchi F, van Ameringen M (2000) Short-term efficacy of paroxetine in social anxiety disorder is maintained after long-term treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 3: S227.
- Hamilton M (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32: 50-55.
- Hamner MB, Frueh BC (1998) Response to venlafaxine in a previously antidepressant treatment-resistant combat veteran with posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 233-234.
- Harvey AG, Rapee RM (1995) Cognitive-behavior therapy for generalised anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 18: 859-870.
- Heimberg RG (1995) Cognitive-behavioral group treatment: description, case presentation, and empirical support. In: Stein MB (ed) *Social Phobia — clinical and research perspectives*. American Psychiatric Press, Washington, pp 293-323.

- Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA, Schneier FR, Holt CS, Welkowitz LA, Juster HR, Campeas R, Bruch MA, Cloitre M, Fallon B, Klein DF (1998) Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1133-1141.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, Davidson JR (1999) A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 45: 1226-1229.
- Hertzberg MA, Feldman ME, Beckham JC, Kudler HS, Davidson JR (2000) Lack of efficacy for fluoxetine in PTSD: a placebo controlled trial in combat veterans. *Ann Clin Psychiatry* 12: 101-105.
- Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS (1992) Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 420-430.
- Hirschmann S, Dannon PN, Iancu I, Dolberg OT, Zohar J, Grunhaus L (2000) Pindolol augmentation in patients with treatment-resistant panic disorder: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 20: 556-559.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Zimmerli WD (1988) Differential effects of alprazolam and imipramine in generalised anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms. *J Clin Psychiatry* 49: 293-301.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA (1993) Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 13: 321-326.
- Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, McElroy S, Zajecka J, Chapman D, Clary C, Harrison W (2000) Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 57: 76-82.
- Hoffart A, Martinsen EW (1990) Exposure-based integrated vs. pure psychodynamic treatment of agoraphobic inpatients. *Psychotherapy* 27: 210-218.
- Hohagen F, Winkelmann G, Rasche-Ruchle H, Hand I, Konig A, Munchau N, Hiss H, Geiger-Kabisch C, Kappler C, Schramm P, Rey E, Aldenhoff J, Berger M (1998) Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 35: 71-78.
- Hollon S (1999) The relative efficacy of drugs and psychotherapy; methodological considerations. In: Janowsky DS (ed) *Psychotherapy Indications and Outcomes*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp 343-365.
- IMCTGMSP (1997) The International Multicenter Clinical Trial Group on Moclobemide in Social Phobia. Moclobemide in social phobia. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 71-80.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T (2002) Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 53: 39-49.

- Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM (1985) Comparison of buspirone and diazepam in generalised anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 5: 290-296.
- James I, Savage I (1984) Beneficial effect of nadolol on anxiety-induced disturbances of performance in musicians: a comparison with diazepam and placebo. *Am Heart J* 108: 1150-1155.
- James IM, Burgoyne W, Savage IT (1983) Effect of pindolol on stress-related disturbances of musical performance: preliminary communication. *J R Soc Med* 76: 194-196.
- Jenike MA, Baer L, Buttolph L (1991) Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 52: 13-14.
- Jenike MA, Baer L, Minichiello WE, Rauch SL, Buttolph ML (1997) Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1261-1264.
- Jetty PV, Charney DS, Goddard AW (2001) Neurobiology of generalised anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 24: 75-97.
- Johnston D, Troyer I, Whitsett S (1988) Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiat* 45: 453-459.
- Kasper S, Blagden M, Seghers S, Veerman A, Volz HP, Geniaux A, Strub N, Marchand A, Maisonobe P, Mikkelsen H (2002a) A placebo-controlled study of pregabalin and venlafaxine treatment of GAD. Poster, Congress of the American Psychiatric Association (APA).
- Kasper S, Loft H, Smith JR (2002b) Escitalopram is efficacious and well tolerated in the treatment of social anxiety disorder. Poster, American Psychiatric Association (APA).
- Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P (1990) Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 28: 401-414.
- Katzelnick DJ, Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mantle JM, Serlin RC (1995) Sertraline for social phobia: placebo-controlled crossover study. *Am J Psychiatry* 152: 1368-1371.
- Kawahara T, Ueda Y, Mitsuyama Y (2000) A case report of refractory obsessive-compulsive disorder improved by risperidone augmentation of clomipramine treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 54: 599-601.
- Keck PE, Jr., Taylor VE, Tugrul KC, McElroy SL, Bennett JA (1993) Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks. *Biol Psychiatry* 33: 542-546.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
- Klein D (1964) Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacol* 5: 397-408.
- Klein DF (1998) Control groups in pharmacotherapy and psychotherapy evaluations. *Treatment* 1: 1-7.
- Klein DF (2000) Flawed meta-analyses comparing psychotherapy with pharmacotherapy. *Am J Psychiatry* 157: 1204-1211.
- Klerman GL, Weissman MM, Ouellette R, Johnson J, Greenwald S (1991) Panic attacks in the community. Social morbidity and health care utilization. *Jama* 265: 742-746.

- Klosko JS, Barlow DH, Tassinari R, Cerny JA (1990) A comparison of alprazolam and behavior therapy in treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 58: 77-84.
- Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ (2002) Fluoxetine in social phobia: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 22: 257-262.
- Koran LM, Sallee FR, Pallanti S (1997) Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154: 396-401.
- Koran LM, Ringold AL, Elliott MA (2000) Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 61: 514-517.
- Kosten TR, Frank JB, Dan E, McDougle CJ, Giller EL, Jr. (1991) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder using phenelzine or imipramine. *J Nerv Ment Dis* 179: 366-370.
- Kronig MH, Apter J, Asnis G, Bystritsky A, Curtis G, Ferguson J, Landbloom R, Munjack D, Riesenbergr R, Robinson D, Roy-Byrne P, Phillips K, Du Pont IJ (1999) Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 19: 172-176.
- Krüger MB, Dahl AA (1999) The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Archives Psychiatry Clin Neurosci* 249 (Suppl 1): S19-24.
- Lader M, Scotto JC (1998) A multicentre double-blind comparison of hydroxyzine, buspirone and placebo in patients with generalised anxiety disorder. *Psychopharmacology-Berl* 139: 402-406.
- Laegreid L, Olegard R, Conradi N, Hagberg G, Wahlstrom J, Abrahamsson L (1990) Congenital malformations and maternal consumption of benzodiazepines: a case-control study. *Dev Med Child Neurol* 32: 432-441.
- Lecrubier Y, Judge R (1997) Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 95: 153-160.
- Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R (1997) A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 95: 145-152.
- Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, Koby EV, Lenane MC, Cheslow DL, Hamburger SD (1989) Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desipramine in children and adolescents. A double-blind crossover comparison. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1088-1092.
- Leonard HL, Topol D, Bukstein O, Hindmarsh D, Allen AJ, Swedo SE (1994) Clonazepam as an augmenting agent in the treatment of childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33: 792-794.
- Lepola U, Heikkinen H, Rimon R, Riekkinen P (1990) Clinical evaluation of alprazolam in patients with panic disorder a double-blind comparison with imipramine. *Human Psychopharmacol* 5: 159-163.

- Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ (1998) A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 59: 528-534.
- Li D, Chokka P, Tibbo P (2001) Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci* 26: 190-202.
- Lidren DM, Watkins PL, Gould RA, Clum GA, Asterino M, Tulloch HL (1994) A comparison of bibliotherapy and group therapy in the treatment of panic disorder. *J Consult Clin Psychol* 62: 865-869.
- Liebowitz MR (1987) Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 22: 141-173.
- Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Campeas R, Levin AP, Sandberg D, Hollander E, Papp L, Goetz D (1988) Pharmacotherapy of social phobia: an interim report of a placebo-controlled comparison of phenelzine and atenolol. *J Clin Psychiatry* 49: 252-257.
- Liebowitz MR, Heimberg RG, Schneier FR, Hope DA, Davies S, Holt CS, Goetz D, Juster HR, Lin SH, Bruch MA, Marshall RD, Klein DF (1999) Cognitive-behavioral group therapy versus phenelzine in social phobia: long-term outcome. *Depress Anxiety* 10: 89-98.
- Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, Cavenar JO, Jr. (1986) Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 27: 849-854.
- Livingston MG (1994) Benzodiazepine dependence. *Br J Hosp Med* 51: 281-286.
- Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, Schlegel S, Hain C, Sandmann J, Benkert O (1999) Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 174: 205-212.
- Londborg PD, Wolkow R, Smith WT, DuBoff E, England D, Ferguson J, Rosenthal M, Weise C (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder — A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 173: 54-60.
- Londborg PD, Hegel MT, Goldstein S, Goldstein D, Himmelhoch JM, Maddock R, Patterson WM, Rausch J, Farfel GM (2001) Sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 62: 325-331.
- Lopez-Ibor JJ, Jr., Saiz J, Cottraux J, Note I, Vinas R, Bourgeois M, Hernandez M, Gomez-Perez JC (1996) Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 6: 111-118.
- Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A (1990) Divalproex sodium's antipanic effect in panic disorder: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 27: 164A-165A.
- Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, Rubin RT, Laraia M, DuPont R (1992) A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 96-103.

- Lydiard RB, Ballenger JC, Rickels K (1997) A double-blind evaluation of the safety and efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalised anxiety disorder. Abecarnil Work Group. *J Clin Psychiatry* 58: 11-18.
- Mahe V, Balogh A (2000) Long-term pharmacological treatment of generalised anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 99-105.
- Marazziti D, Pallanti S (1999) Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 156: 1834-1835.
- Marazziti D, Dell'Osso L, Gemignani A, Ciapparelli A, Presta S, Nasso ED, Pfanner C, Cassano GB (2001) Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 215-219.
- March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenber R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD, Steiner H (1998) Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *Jama* 280: 1752-1756.
- Margraf J, Barlow DH, Clark DM, Telch MJ (1993) Psychological treatment of panic: work in progress on outcome, active ingredients, and follow-up. *Behav Res Ther* 31: 1-8.
- Markovitz PJ, Stagno SJ, Calabrese JR (1990) Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147: 798-800.
- Marks I (1994) Behavioural therapy and pharmacotherapy of obsessive-compulsive and phobic/panic disorders. In: Darcourt G, Mendlewicz J, Racagni G, Brunello N (eds) *Current therapeutic approaches to panic and other anxiety disorders*. *Int Acad Biomed Drug Res* 8: 122-134.
- Marks IM (1987) *Fears, phobias and rituals*. Oxford University Press, New York, Oxford.
- Marks I (1997) Behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder: a decade of progress. *Can J Psychiatry* 42: 1021-1027.
- Marks I, Gray S, Cohen D, Hill R, Mawson D, Ramm E, Stern R (1983) Imipramine and brief therapist-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Arch Gen Psychiat* 40: 153-162.
- Marks IM, Swinson RP, Basoglu M, Kuch K, Noshirvani H, G OS, Lelliott PT, Kirby M, McNamee G, Sengun S, Wickwire K (1993) Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *Br J Psychiatry* 162: 776-787.
- Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS, Metzler T, Zatzick D, Wu R, Smiga S, Tecott L, Neylan T (1996) Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 57 (Suppl 8): 66-70; discussion 71-72.
- Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, Knight CB, Abbate LA, Goetz D, Campeas R, Liebowitz MR (1998) An open trial of paroxetine in patients with noncombat-related, chronic posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 18: 10-18.

- Mavissakalian M, Michelson L (1983) Agoraphobia: behavioral and pharmacological treatment (n=49) *Psychopharmacol Bull* 19: 116-118.
- Mavissakalian M, Michelson L (1986a) Agoraphobia--relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psych* 47: 117-122.
- Mavissakalian M, Michelson L (1986b) Two-year follow-up exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *Am J Psych* 143: 1106-1112.
- Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS (1983) Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *Br J Psychiatry* 143: 348-355.
- McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR (1991) A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxaminerefractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 11: 175-184.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH (1994) Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 51: 302-308.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasyluk S, Price LH (2000) A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessivecompulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57: 794-801.
- Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, Demitrack MA, Tollefson GD (1998) Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 155: 1570-1577.
- Michelson L, Mavissakalian M, Marchione K (1988) Cognitive, behavioral, and psychophysiological treatments of agoraphobia--a comparative outcome investigation. *Behav Ther* 19: 97-120.
- Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P, Marazziti D, Cassano GB (1997) A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 131-136.
- Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C (1994) Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 467-477.
- Misri S, Burgmann A, Kostaras D (2000a) Are SSRIs safe for pregnant and breastfeeding women? *Canadian Family Physician* 46: 626-628.
- Misri S, Kostaras D, Kostaras X (2000b) The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and lactation: Current knowledge. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie* 45: 285-287.
- Modigh K, Westberg P, Eriksson E (1992) Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 12: 251-261.

- Mohr N, Vythilingum B, Emsley RA, Stein DJ (2002) Quetiapine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 37-40.
- Möller HJ, Volz HP, Reimann IW, Stoll KD (2001) Opipramol for the treatment of generalised anxiety disorder: a placebo-controlled trial including an alprazolam-treated group. *J Clin Psychopharmacol* 21: 59-65.
- Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M, Sarteschi P, Zitterl W, Zohar J, Birkett M, Wood AJ (1993) A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 3: 143-152.
- Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM (2001) Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 75-86.
- Moroz G, Rosenbaum JF (1999) Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 60: 604-612.
- Mundo E, Guglielmo E, Bellodi L (1998) Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 219-224.
- Mundo E, Maina G, Uslenghi C (2000) Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 69-76.
- Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, Brown R, Usigli R, Zulueta A, McManus M, McDowell D, Palmer R, Leonard M (1989) Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 9: 22-27.
- Munjack DJ, Baltazar PL, Bohn PB, Cabe DD, Appleton AA (1990) Clonazepam in the treatment of social phobia: a pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 51 (Suppl 5): 35-40.
- Nadiga D, Hensley P, Uhlenhuth EH (Submitted) A review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder.
- Narrow WE, Rae DS, Robins LN, Regier DA (2002) Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys estimates. *Arch Gen Psychiatry* 59: 115-123. Nelson J, Chouinard G (1999) Guidelines for the clinical use of benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. Canadian Society for Clinical Pharmacology. *Can J Clin Pharmacol* 6: 69-83.
- NIH (1992) National Institutes of Health. NIH releases consensus statement on panic disorder. *Am Family Physician* 261: 264-267.

- NIMH (1976) National Institute of Mental Health. 028 CGI. Clinical Global Impressions. In: Guy E (ed) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised Edition. Rockville, Maryland, pp 217-222.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A (2001) Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatrica* 90: 288-291.
- Noyes R, Jr., Anderson DJ, Clancy J, Crowe RR, Slymen DJ, Ghoneim MM, Hinrichs JV (1984) Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 41: 287-292.
- Noyes R, Jr., Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, Cook BL, Marriott P (1996) Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 57: 349-355.
- Noyes R, Jr., Moroz G, Davidson JR, Liebowitz MR, Davidson A, Siegel J, Bell J, Cain JW, Curlik SM, Kent TA, Lydiard RB, Mallinger AG, Pollack MH, Rapaport M, Rasmussen SA, Hedges D, Schweizer E, Uhlenhuth EH (1997) Moclobemide in social phobia: a controlled dose-response trial. *J Clin Psychopharmacol* 17: 247-254.
- Nutt DJ, Bell CJ, Malizia AL (1998) Brain mechanisms of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 17): 4-11.
- Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, Borup AL, Severin B, Soegaard J, Calberg H, Judge R, Ohrstrom JK, Manniche PM (1995) Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 167: 374-379.
- Ontiveros A, Fontaine R (1992) Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 17: 78- 80.
- Otto MW, Pollack MH, Sachs GS, Reiter SR, Meltzer-Brody S, Rosenbaum JF (1993) Discontinuation of benzodiazepine treatment: efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1485-1490.
- Pallanti S, Quercioli L, Paiva RS, Koran LM (1999) Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14: 101-106.
- Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM (1999) Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 19: 341-348.
- Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, de Jesus M, Gorman JM (2000) Efficacy of open-label nefazodone treatment in patients with panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20: 544-546.
- Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB (2000) Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 297-301.
- Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G (1995) Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A metaanalytic review. *Br J Psychiat* 166: 424-443.

- Pigott TA, L'Heureux F, Hill JL, Bihari K, Bernstein SE, Murphy DL (1992) A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12: 11-18.
- Pigott TA, Seay SM (1999) A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 101-106.
- Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder: A double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 155: 1189-1195.
- Pollack MH, Worthington JJ, 3rd, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, Rudolph R, Rosenbaum JF (1996) Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 32: 667-670.
- Pollack MH, Worthington JJ, Manfro GG, Otto MW, Zucker BG (1997) Abecarnil for the treatment of generalised anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of two dosage ranges of abecarnil and buspirone. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 11): 19-23.
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R (1998) Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1010-1016.
- Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK (2001) Paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 62: 350-357.
- Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA (1990) Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 40: 289-294.
- Price JS, Waller PC, Wood SM, MacKay AV (1996) A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin re-uptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring on withdrawal. *Br J Clin Pharmacol* 42: 757-763.
- Primeau F, Fontaine R, Beauclair L (1990) Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 35: 248-250.
- Rapoport JL, Inoff-Germain G (2000) Treatment of obsessivecompulsive disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 41: 419-431.
- Rasmussen SA (1984) Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 141: 1283-1285.
- Rasmussen S, Hackett E, DuBoff E, Greist J, Halaris A, Koran LM, Liebowitz M, Lydiard RB, McElroy S, Mendels J, O'Connor K (1997) A 2-year study of sertraline in the treatment of obsessivecompulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 309-316.
- Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ (1991) A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 11: 344-350.

- Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G (1996) Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 32: 677-682.
- Regier D, Narrow W, Rae D, Manderscheid R, Locke B, Goodwin F (1993) The de facto US mental and addictive disorders service system. *Arch Gen Psychiatry* 50: 85-94.
- Reist C, Kauffmann CD, Haier RJ, Sangdahl C, DeMet EM, Chic- DeMet A, Nelson JN (1989) A controlled trial of desipramine in 18 men with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 146: 513- 516.
- Rickels K (1982) Benzodiazepines in the treatment of anxiety. *Am J Psychother* 36: 358-370.
- Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, Stoltz D, Brown A, Danton J (1982) Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 43: 81-86.
- Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ (1990) Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation [published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 1991, 48: 51]. *Arch Gen Psychiatry* 47: 899-907.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H (1993) Antidepressants for the treatment of generalised anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 50: 884-895.
- Rickels K, Schweizer E, DeMartinis N, Mandos L, Mercer C (1997) Gepirone and diazepam in generalised anxiety disorder: a placebocontrolled trial. *J Clin Psychopharmacol* 17: 272-277.
- Rickels K, DeMartinis N, Aufdembinke B (2000a) A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalised anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 20: 12-18.
- Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT (2000b) Efficacy of extended-release venlafaxine in non-depressed outpatients with generalised anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 157: 968-974.
- Riddle MA, Scahill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, Smith JC, Leckman JF, Cohen DJ (1992) Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 1062-1069.
- Riddle MA, Claghorn JL, Gaffney G, Griest JH, Holland AD, Landbloom R, McConville BJ, Pigott TA, Pravetz M, Walkup JT, Yaryura-Tobias JA, Houser VP (1996) A controlled trial of fluvoxamine for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 32: 399.
- Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, Greist JH, Holland D, McConville BJ, Pigott T, Walkup JT (2001) Fluvoxamine for children and adolescents with obsessivecompulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 222-229.

- Rizley R, Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM (1986) A comparison of alprazolam and imipramine in the treatment of agoraphobia and panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 22: 167-172.
- Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L (1997) Paroxetine efficacy in the treatment of generalised anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand* 95: 444-450.
- Romano S, Goodman W, Tamura R, Gonzales J (2001) Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 21: 46-52.
- Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL (1997) Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 17: 390-400.
- Ross CA, Matas M (1987) A clinical trial of buspirone and diazepam in the treatment of generalised anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 32: 351-355.
- Rynn MA, Siqueland L, Rickels K (2001) Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalised anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 158: 2008-2014.
- Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, Hartter S, Winter P, Hiemke C, Benkert O (1998) Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 31: 117-121.
- Sartorius N, Üstün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU (1996) Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. *Br J Psychiatry Suppl* 30: 38-43.
- Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter LR, Jr. (1996) Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 57: 303-306.
- Schatzberg A (1999) Reboxetine in panic disorder, a placebocontrolled, double-blind study. Poster, Congress of the American Psychiatric Association (APA)
- Schneier FR, Garfinkel R, Kennedy B, Campeas R, Fallon B, Marshall R, O'Donnell L, Hogan T, Liebowitz MR (1996) Ondansetron in the treatment of panic disorder. *Anxiety* 2: 199-202.
- Schneier FR, Goetz D, Campeas R, Fallon B, Marshall R, Liebowitz MR (1998) Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Br J Psychiatry* 172: 70-77.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M (2000) Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 157: 457-459.
- Schweizer E, Rickels K (1988) Buspirone in the treatment of panic disorder: a controlled pilot comparison with clorazepate [letter]. *J Clin Psychopharmacol* 8: 303.
- Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK (1990a) Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 23: 90-93.
- Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ (1990b) Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 47: 908-915.

- Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, Garcia-Espana F (1998) The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med* 28: 713-720.
- Shader RI, Greenblatt DJ (1993) Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *New Engl J Med* 13: 1398-1405.
- Shalev AY, Bonne O, Eth S (1996) Treatment of posttraumatic stress disorder: a review. *Psychosom Med* 58: 165-182.
- Sharp DM, Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Anstee JA (1997) Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *Br J Gen Pract* 47: 150-155.
- Shear MK, Pilkonis PA, Cloutre M, Leon AC (1994) Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51: 395-401.
- Sheehan DV, Ballenger J, Jacobsen G (1980) Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 37: 51-59.
- Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S (1990) Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 10: 3-11.
- Sheehan DV, Raj AB, Harnett Sheehan K, Soto S, Knapp E (1993) The relative efficacy of high-dose buspirone and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 88: 1-11.
- Shestatzky M, Greenberg D, Lerer B (1988) A controlled trial of phenelzine in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 24: 149- 155.
- Simpson K, Noble S (2000) Fluoxetine — A review of its use in women's health. *CNS Drugs* 14: 301-328.
- Smith DE, Landry MJ (1990) Benzodiazepine dependency discontinuation: focus on the chemical dependency detoxification setting and benzodiazepine-polydrug abuse. *J Psychiatr Res* 24 Suppl 2: 145-156.
- Spiegel DA (1999) Psychological strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacol* 19: 17S-22S.
- Spigset O, Hagg S (1998) Excretion of psychotropic drugs into breast milk — Pharmacokinetic overview and therapeutic implications. *CNS Drugs* 9: 111-134.
- Stahl MM, Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NF, Fletcher AP, Schou JS (1997) Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 53: 163-169.
- Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA (1997) Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 58: 119-122.

- Stein DJ, Berk M, Els C, Emsley RA, Gittelsohn L, Wilson D, Oakes R, Hunter B (1999) A double-blind placebo-controlled trial of paroxetine in the management of social phobia (social anxiety disorder) in South Africa. *S Afr Med J* 89: 402-406.
- Stein DJ, Cameron A, Amrein R, Montgomery SA (2002) Moclobemide is effective and well tolerated in the long-term pharmacotherapy of social anxiety disorder with or without comorbid anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 161-170.
- Stein DJ (2000) Advances in the neurobiology of obsessive-compulsive disorder. Implications for conceptualizing putative obsessive-compulsive and spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 23: 545-562.
- Stein DJ, Zungu-Dirwayi N, van Der Linden GJ, Seedat S (2000a) Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Cochrane Database Syst Rev* CD002795.
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I (1998) Paroxetine treatment of generalised social phobia (social anxiety disorder): a randomized controlled trial. *Jama* 280: 708-713.
- Stein MB, Ron Norton G, Walker JR, Chartier MJ, Graham R (2000b) Do selective serotonin re-uptake inhibitors enhance the efficacy of very brief cognitive behavioral therapy for panic disorder? A pilot study. *Psychiatry Res* 94: 191-200.
- Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, Marits K, Vetterskog K, Liljestrand AG, Hegen C (1990) A doubleblind, controlled trial in primary care patients with generalised anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl): 40-45.
- Swinson RP, Fergus KD, Cox BJ, Wickwire K (1995) Efficacy of telephone-administered behavioral therapy for panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther* 33: 465-469.
- Taylor CB, Hayward C, King R, Ehlers A, Margraf J, Maddock R, Clark D, Roth WT, Agras WS (1990) Cardiovascular and symptomatic reduction effects of alprazolam and imipramine in patients with panic disorder: results of a double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychopharmacol* 10: 112-118.
- Telch M, Agras W, Taylor C, Roth W, Gallen C (1985) Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behav Res Ther* 23: 325-335.
- Telch MJ, Lucas JA, Schmidt NB, Hanna HH, LaNae Jaimez T, Lucas RA (1993) Group cognitive-behavioral treatment of panic disorder. *Behav Res Ther* 31: 279-287.
- Telch MJ, Schmidt NB, Jaimez TL, Jacquin KM, Harrington PJ (1995) Impact of cognitive-behavioral treatment on quality of life in panic disorder patients. *J Consult Clin Psychol* 63: 823-830.
- Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Herman JB, Cohen LS, Spier SA (1991) Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *Clin Psychiatry* 52: 69-76.

- Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, Traskman L (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 37: 1281-1285.
- Tiffon L, Coplan JD, Papp LA, Gorman JM (1994) Augmentation strategies with tricyclic or fluoxetine treatment in seven partially responsive panic disorder patients. *J Clin Psychiatry* 55: 66-69.
- Tiller JW, Bouwer C, Behnke K (1999) Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *European Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 (Suppl 1): S7-10.
- Todorov C, Freeston MH, Borgeat F (2000) On the pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder: is a consensus possible? *Can J Psychiatry* 45: 257-262.
- Tollefson GD, Rampey AH, Jr., Potvin JH, Jenike MA, Rush AJ, Kominguez RA, Koran LM, Shear MK, Goodman W, Genduso LA (1994) A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51: 559-567.
- Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD (2001) Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 62: 860-8.
- Turner SM, Beidel DC, Jacob RG (1994) Social phobia: a comparison of behaviour therapy and atenolol. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 62: 350-358.
- Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C (1989) Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 17: 261-270
- Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K (1999) International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress-Anxiety* 9: 107-116.
- Uhlenhuth EH, Warner TD, Matuzas W (2002) Interactive model of therapeutic response in panic disorder: moclobemide, a case in point. *J Clin Psychopharmacol* 22: 275-284.
- Vallejo J, Olivares J, Marcos T, Bulbena A, Menchon JM (1992) Clomipramine versus phenelzine in obsessive-compulsive disorder. A controlled clinical trial. *Br J Psychiatry* 161: 665-670.
- van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL (1993) Fluoxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry* 54: 27-32.
- van Ameringen M, Mancini C, Wilson C (1996) Buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in social phobia. *J Affect Disord* 39: 115-121.
- van Ameringen M, Mancini C, Farvolden P, Oakman aJ (2000) The Neurobiology of Social Phobia: From Pharmacotherapy to Brain Imaging. *Curr Psychiatry Rep* 2: 358-366.
- van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavalley YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson RP (2001) Sertraline treatment of

- generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 158: 275-281.
- van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michaels M, Shera D, Berkowitz R, Fisler R, Saxe G (1994) Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 55: 517-522.
- van der Linden GJ, Stein DJ, van Balkom AJ (2000) The efficacy of the selective serotonin reuptake inhibitors for social anxiety disorder (social phobia): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 15 (Suppl 2): S15-23.
- van Vliet I, den Boer JA, Westenberg HGM (1994) Psychopharmacological treatment of social phobia — a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology* 115: 128-134.
- van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG, Pian KL (1997) Clinical effects of buspirone in social phobia: a double-blind placebocontrolled study. *J Clin Psychiatry* 58: 164-168.
- Versiani M (2000) Reboxetine, a novel selective NRI, in the treatment of panic disorder (Poster) *European Neuropsychopharmacology* 10 (Suppl 3): S245.
- Versiani M, Mundim FD, Nardi AE, Liebowitz MR (1988) Tranylcypromine in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 8: 279-283.
- Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R (1992) Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 161: 353-360.
- Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M (2002) Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 63: 31-37.
- Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T (1997) The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiat* 170: 549-553.
- Walker JR, van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, Johnston DC, Lavallie YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Lane RM (2000) Prevention of relapse in generalised social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 20: 636-644.
- Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN (1999) Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 60: 524-527.
- Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, Ouellette R (1989) Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 321: 1209-1214.
- Wells A (1997) *Cognitive therapy of anxiety disorders. A practice manual and conceptual guide.* Wiley, Chichester.
- WHO (1991) World Health Organisation. Tenth Revision of the International Classification of Diseases, Chapter V (F): Mental and Behavioural Disorders (including disorders of

- psychological development) Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organisation, Geneva.
- Wiborg IM, Dahl AA (1996) Does brief dynamic psychotherapy reduce the relapse rate of panic disorder? *Arch Gen Psychiatry* 53:689-694.
- Williams SL, Falbo J (1996) Cognitive and performance-based treatments for panic attacks in people with varying degrees of agoraphobic disability. *Behav Res Ther* 34: 253-264.
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E (1999) Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *Jama* 282: 1264-1269.
- Woodman CL, Noyes R, Jr. (1994) Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 55: 134-136.
- Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG (1980) Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 37: 63-72.
- Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC (1983) Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 40: 125-138.
- Zitterl W, Meszaros K, Hornik K, Twaroch T, Dossenbach M, Zitterl- Eglseer K, Zapotoczky HG (1999) Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder. *Wien Klin Wochenschr* 111: 439-442.
- Zohar J, Judge R (1996) Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 169: 468-474.
- Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, Austin C (2002) Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 22: 190-195. 199