



TROUBLES ANXIEUX

FEVRIER 2015

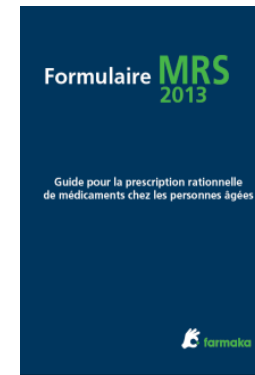
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Lic. Baitar Abdelbari
Ph. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Ph. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Ph. Wouters Sofie
Ph. De Milt Hanne
Ph. Verellen Eline

Revue systématique de la littérature scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS Formul R/ info

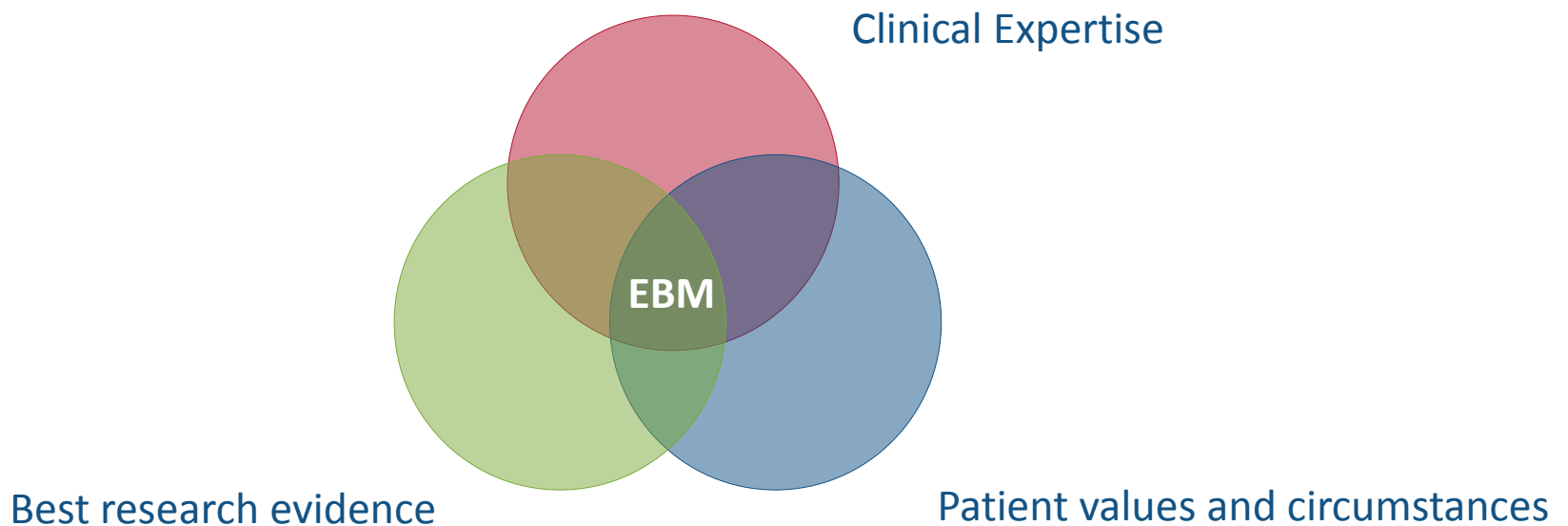


Fiche de Transparence CBIP



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Contenu

- Trouble anxieux généralisé (TAG)
- Phobies
- Trouble panique
- Adultes
- Thérapies non-médicamenteuses
médicamenteuses
- Etudes
- Recommandations de bonne pratique
- Pharmacovigilance

TAG

PHOBIES

TR PANIQUE

Méthodologie

- RCT
 - Sources 'evidence-based' (Clinical Evidence, Cochrane Library, ...)
 - Revues affiliées à l'International Society of Drug Bulletins (Le Formulier/info, La Revue Prescrire, Geneesmiddelenbulletin, ...)
 - Big six (BMJ, Lancet, JAMA, N Eng J M, Arch Intern Med, Ann Intern Med) et revues donnant des commentaires critiques sur les résultats d'études randomisées (Folia Pharmacotherapeutica, Minerva, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Journal Watch): 5 dernières années
 - Guidelines (NHG,...)
- Informations de base, recommandations de bonne pratique, sécurité
 - NHG, NICE , EBMPracticeNet
 - Répertoire Commenté des Médicaments (sécurité)
 - Geneesmiddelenbulletin (sécurité)
- Expertise interne et externe

Table des matières

Diagnostic

Traitements

Principes généraux

Thérapies cognitivo-comportementales

Médicaments

Antidépresseurs

Benzodiazépines

Autres

Limites à l'interprétation des études

Sécurité

Résumé

Annexe

Diagnostic

Plaintes anxieuses ≠ Trouble anxieux

Trouble anxieux : anxiété disproportionnée ou persistante

- entraînant une souffrance subjective permanente et/ou
 - entravant le fonctionnement de la vie quotidienne
-
- Processus clinique nécessitant souvent plusieurs consultations
 - Signaux d'une problématique anxieuse
 - Consultations fréquentes pour plaintes physiques changeantes,
 - Plaintes persistantes sans cause organique, ...
 - > 65 ans : probabilité d'affection somatique (trouble rythme, infection ...) plus élevée
 - Possibilité de formes mixtes et/ou de tableau incomplet et/ou comorbidité psychique
 - Jugement clinique du médecin ≠ classification DSM

TAG

PHOBIES

TR PANIQUE

SIGNAUX

DSM

Traitement – Principes généraux

Informer = 1^{ère} étape

- **Information du patient**
 - Cercle vicieux → entretien anxiété
 - Diverses possibilités de traitement (avantages et inconvénients)
- **Choix du traitement** fonction
 - Du type et de la sévérité du trouble anxieux
 - Préférences/profil du patient
- **Accompagner**
 - Suivi de l'évolution du patient

CERCLE VICIEUX

NHG

NICE

Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Efficaces – A proposer dans toute problématique anxieuse

- **Les plus étudiées**

Objectif : remplacer, de façon concrète et durable, des réactions problématiques (comportements et pensées) par des conduites et pensées souhaitées, afin de réduire les émotions négatives, notamment l'anxiété

- **En comparaison d'un médicament**

- En fin de traitement
 - Au moins aussi efficace
- A distance de la fin du traitement (peu de données)
 - Effet plus durable après la fin de la thérapie

- **Limites** : liste d'attente, coût

TAG

PHOBIE
SPECIFIQUE

PHOBIE SOCIALE

TR PANIQUE

ACTION TCC SUR
CERCLE VICIEUX

TCC vs R/

+ R/ ?

REMBOURSEMENT

Antidépresseurs

= 1^{er} choix médicamenteux

- **Efficacité démontrée**
 - Pour la plupart des antidépresseurs
 - Surtout des études à court terme
 - En prévention des rechutes (en prolongeant le traitement après réponse)
- **Données insuffisantes pour poser un choix en matière d'efficacité**
- **NHG – NICE : Préférence SSRI**
- **Mauvaise tolérance**

TAG

PHOBIE SOCIALE

TR PANIQUE

NHG
CHOIX SSRI

NICE

NHG

SECURITE

SEVRAGE

ENREGISTREMENT

Kapczinski 2003 (Davidson 1999, Pollack 2001), Gale 2011 (Allgulander 2004, Brawman-Mintzer 2006), NICE 2011, Tonks 2003, Stocchi 2003, Allgulander 2006, Davidson 2008, Rickels 2010, GeBu 2014 (GAD), Gale 2004, Allgulander 2001, Gelenberg 2000, Lenox-Smith 2003, Hansen 2008, Stein 2000, Stein 2004, Stein 2006, Gebu 2014 (angststoorn.), Allgulander 2004, Lader 2004, Liebowitz 2005, Blanco 2013, Mitte 2005, Mavissakalan 1999, Otto 2001, Rapaport 2001, Bakker 2002, Terluin 2004, Kumar 2009, Prescrire 1998, Lecrubier 1997, Prescrire 2004, CBO

Benzodiazépines

Limiter l'usage

- **Efficacité démontrée**
 - Pour quelques benzodiazépines à durée de vie intermédiaire ou longue
 - À court terme
- **Recommandations**
 - Limiter l'usage (dose, durée)
 - Eventuellement en période de crise
 - En début de traitement SSRI (peu de données)
 - En attente d'un traitement non-médicamenteux
 - Idéalement, pas d'association avec traitement non-médicamenteux
- **Risque de dépendance**

TAG

PHOBIE SOCIALE

TR PANIQUE

NHG

NICE

SECURITE

SEVRAGE

ENREGISTREMENT

Autres médicaments

- **β-bloquants**
 - Efficacité démontrée uniquement dans le trac
- **Prégabaline**
 - Étudiée principalement dans le trouble anxieux généralisé
 - NICE : alternative si SSRI ou SNRI non-toléré
 - Risque d'abus
- **Neuroleptiques**
 - Très peu d'études
 - Effets indésirables importants
 - NICE : 2° ligne de soins

B-BLOQUANTS

SECURITE

SEVRAGE

Etudes – Remarques

Limites à l'interprétation des études

- Critères du DSM (forme pure) le plus souvent
- Patients avec comorbidités (ex dépression) souvent exclus
- Pertinence clinique de l'effet douteuse (échelles de symptômes)
- Réponse importante sous placebo
- Surestimation possible de l'effet (méthodologie)
- Rapportage incomplet des effets indésirables et des sorties d'étude
- Majorité des études à court terme (6-8 sem) → quid de l'efficacité à long terme ?

DSM

ECHELLES
EVALUATION

Sécurité

	Antidépresseurs SSRI SNRI DETAILS	Benzodiazépines DETAILS
Généralités	Vertiges et sédation → ! Interactions pharmacodynamiques – Conduite – Personnes âgées ! Symptômes de sevrage → Schéma dégressif ! t1/2 vie court (paroxétine, venlafaxine, ...)	
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Sérotoninergiques • Anticholinergiques (paroxétine) • Troubles sexuels • ↗ anxiété en début de traitement (SSRI) • Risque suicidaire (jeunes adultes) • Gastro-intestinaux dont saignements (SSRI) • Hyponatrémie (surtout SSRI) • ↗ QT (es-citalopram, venlafaxine) (autres SSRI ?) • ↘ seuil convulsif 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance – Dépendance – Abus • Réactions paradoxales <ul style="list-style-type: none"> • ↗ insomnie • ↗ anxiété • A long terme <ul style="list-style-type: none"> • ↗ mortalité • troubles cognitifs persistants à distance de l'arrêt de la benzodiazépine
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Effet tératogène non exclu (! paroxétine) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse et allaitement • IR ou IH sévère, syndrome d'apnées du sommeil,...
Interactions	! Inhibiteurs enzymatiques !	
	<ul style="list-style-type: none"> • (es)citalopram ou sertraline : faible risque pharmacocinétique • Sérotoninergiques (dextrométorphane, tramadol, triptans, bupropion, dapoxétine, millepertuis, ...) • Anticholinergiques • AINS, AAS, antithrombotiques (SSRI) • Diurétiques (SSRI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam, clonazépam, diazépam, triazolam... = substrat du P450

Listes non-exhaustives

Résumé

- **Information du patient** = 1^{ère} étape
- **Thérapies cognitivo-comportementales**
 - Au moins aussi efficaces qu'un médicament
 - Effet plus durable après la fin de la thérapie (versus médicament)
- **Médicaments**
 - Surtout preuves d'efficacité à court terme
 - Antidépresseurs
 - Préférence SSRI
 - Mauvaise tolérance
 - Benzodiazépines
 - Eviter usage chronique (pas d'efficacité démontrée – dépendance)
 - Peu d'études comparatives directes



Annexe

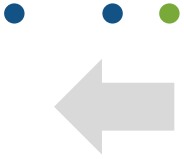
Annexe – Table des matières

Généralités	Sécurité		Recommandations
Signaux	AD	BDZ	NHG
Cercle vicieux	Effets indésirables	Sécurité	SSRI
Cercle vicieux & TCC	Interactions	Arrêt traitement	NICE
DSM	Syndrome sérotonin.	Mortalité	
TAG	R/ sérotoninergiques	Prégabaline	
Phobies	Symptômes anticholin.	Sécurité	
Trouble panique	↗ QT	Arrêt traitement	Résumés
Echelles	↗ QT - FR	AE - Suicide	AD + BDZ
Enregistrement	Risque suicidaire		AD + neuroleptique
Références	Arrêt traitement		TCC vs R/
	$T_{1/2}$		TCC + R/ vs mono
	Posologies		

Annexe – Table des matières – Efficacité

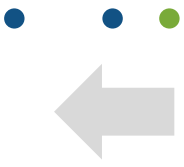
	TAG Résumé		Phobie sociale Résumé		Trouble panique Résumé	
TCC	Résumé		Résumé		Résumé	
	Court	Agé	Online		Court	Online
	Long	Online				
R/	Résumé		Résumé		Résumé	
BDZ	Court Long		Court Long	Prév rechute	Court	Long
AD	Court Long	Venlafaxine Long	SSRI SNRI Court	Venla Mirta Court	ATC SSRI Court	Sertraline Prév rechute
	SSRI SNRI Court	SSRI SNRI Prév rechute	SSRI IMAO Court	SSRI Prév rechute	SSRI Court	Imipramine Prév rechute
Autres	Prégabaline		β-bloquant			
Comparaison	TCC vs R/	TCC vs BDZ	Expo vs SSRI TCC vs SSRI	TCC vs IMAO	TCC vs R/ Court	TCC vs R/ Long
Association	Résumé	TCC + BDZ	Expo + SSRI TCC + SSRI	TCC + IMAO	TCC + BDZ	TCC + AD

Signaux d'une problématique anxieuse

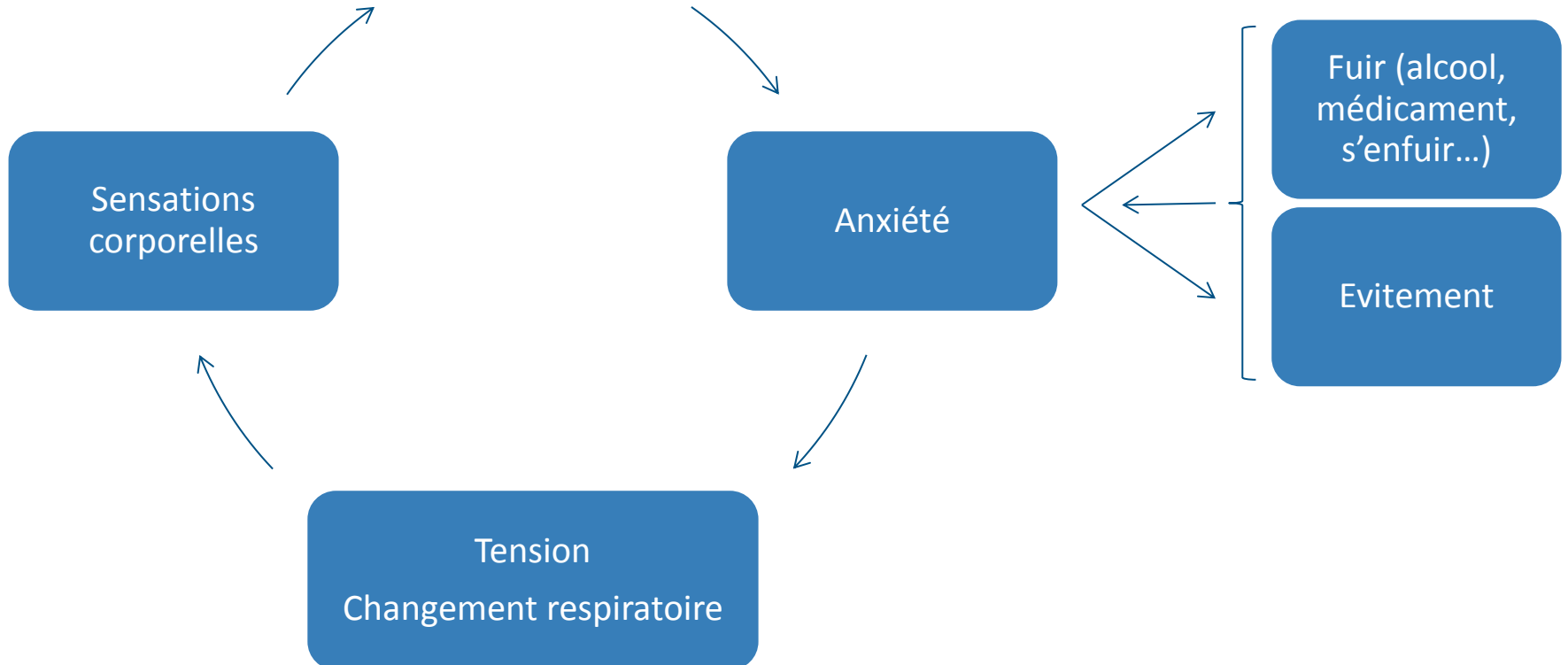


- Consultations fréquentes pour des plaintes somatiques changeantes, souvent sans lien entre elles
- Plaintes ou problèmes aspécifiques persistants tels que tension, irritabilité, humeur labile, difficultés de concentration, apathie ou troubles du sommeil
- Plaintes d'hyperventilation, essoufflement, transpiration, bouche sèche, vertiges, tête qui tourne, fourmillements dans les bras et les jambes
- Plaintes somatiques persistantes sans cause organique apparente et où le patient ne se laisse pas rassurer, ou alors seulement pour une courte période, notamment vertiges et palpitations inexplicables
- Demande de somnifères ou calmants
- Problèmes d'alcool ou de drogue
- Plaintes de dépression ou dépression avérée
- Antécédents personnels ou familiaux de troubles anxieux

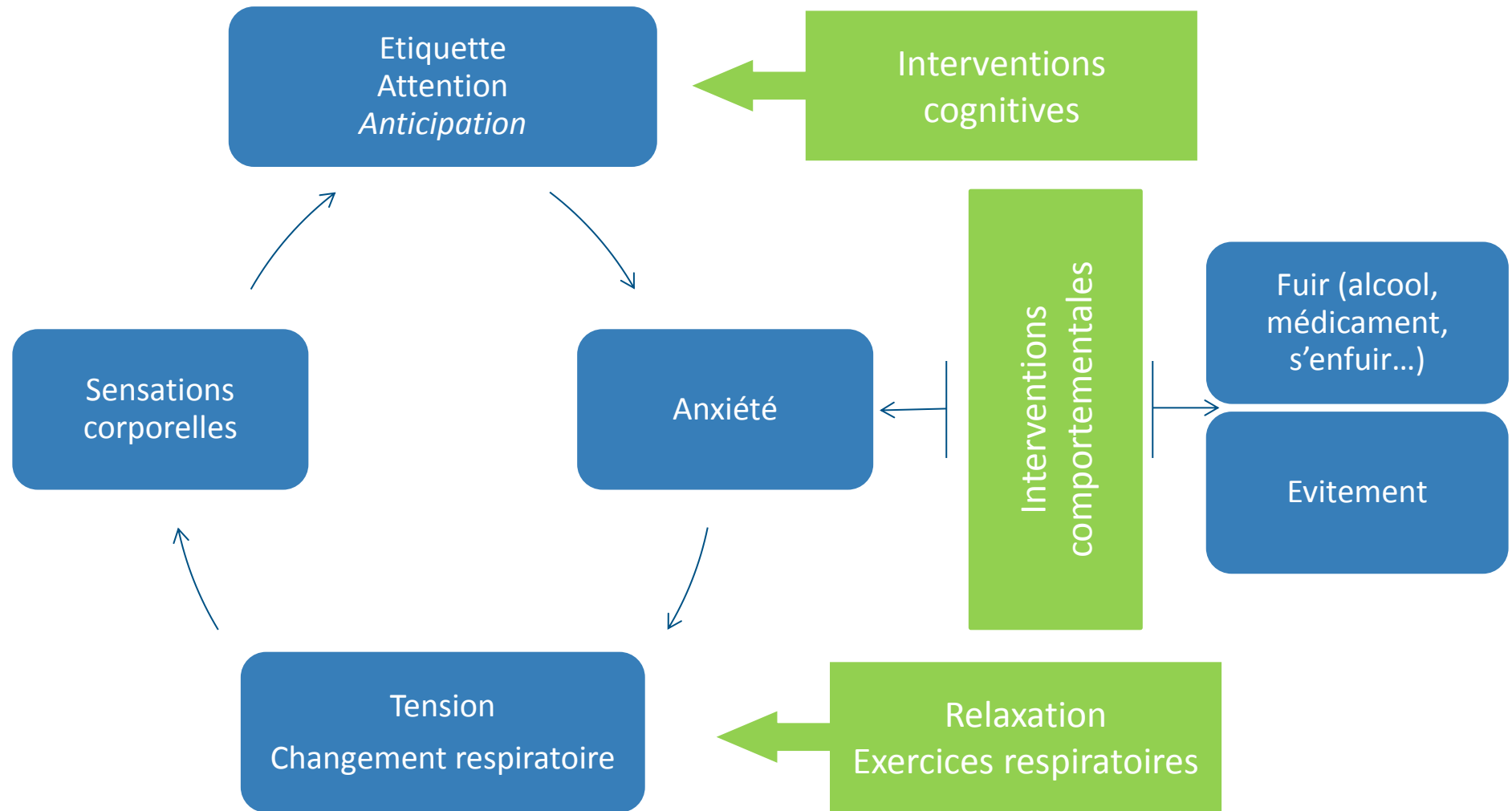
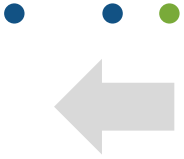
Cercle vicieux → entretien de l'anxiété



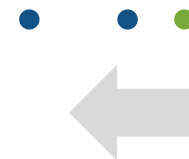
Etiquette (interprétation erronée des sensations corporelles)
Attention focalisée sur les symptômes
Anxiété d'anticipation (avoir peur d'avoir peur et prédire que quelque chose arrive)



Cercle vicieux & TCC



DSM – Classification



DSM-IV	DSM-5 (2013)
Troubles anxieux	Troubles anxieux
1. Trouble panique sans agoraphobie 2. Trouble panique avec agoraphobie 3. Agoraphobie sans attaques de panique 4. Phobie spécifique 5. Phobie sociale (ou anxiété sociale) <ul style="list-style-type: none"> • Généralisée • Spécifique 6. Trouble d'anxiété généralisée 7. Trouble d'anxiété par une cause somatique 8. Trouble d'anxiété induit par une substance 9. Trouble d'anxiété non décrit autrement	1. Trouble panique 2. Agoraphobie 3. Phobie spécifique 4. Trouble d'anxiété sociale Possibilité de préciser 'Uniquement liée à intervention en public' 5. Trouble d'anxiété généralisée 6. Trouble d'anxiété de séparation 7. Mutisme sélectif 8. Trouble d'anxiété induit par une substance ou un médicament 9. Trouble d'anxiété dû à une autre affection médicale 10. Autre trouble d'anxiété spécifié 11. Trouble d'anxiété non spécifié
	Troubles obsessionnel-compulsif et connexes (TOCC)
10. Trouble obsessionnel-compulsif	9 troubles décrits
	Troubles liés aux traumatismes et au stress
11. Trouble de stress post-traumatique 12. Trouble de stress aigu	7 troubles décrits
	Avec ou sans attaque de panique (sauf pour le trouble panique)

Trouble anxieux généralisé – Caractéristiques

CONTENU

DGN

- **Nervosité, soucis, ruminations** au sujet de petits événements et problèmes quotidiens
- **Plus souvent présents qu'absents**, sur une période d'au moins **6 mois**
- **Tension motrice accrue** : fatigue, tremblements, agitation, tension musculaire
- **Hyperactivité autonome** : essoufflement, palpitations, bouche sèche, extrémités froides, vertiges
- **Vigilance accrue** : nervosité et troubles du sommeil

Phobies – Caractéristiques

CONTENU

DGN

Phobie spécifique

- Anxiété disproportionnée et persistante par rapport à des objets ou stimuli (phobogènes) entraînant un évitement (animaux, environnement naturel, sang et blessures, situation, autres)

Trouble d'anxiété sociale

- Anxiété disproportionnée et persistante dans la plupart des situations caractérisées par une interaction sociale où la personne se sent exposée aux regards critiques des autres et a peur de se rendre ridicule. Ces situations sont évitées ou vécues avec une anxiété excessive
- Elle peut être uniquement liée à intervention/performance en public (trac)

Agoraphobie

- Crainte ressentie dans des situations dont le patient pense ne pas pouvoir sortir ou dans lesquelles il lui semble difficile d'obtenir de l'aide en cas de nouvelle attaque de panique ou de malaise.
- Ceci entraîne des tentatives d'évitement calculées (ex. routes chargées ou magasins bondés, voyages en bus, auto ou train).

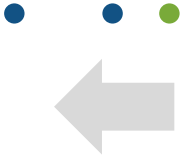
Trouble panique – Caractéristiques

CONTENU

DGN

- **Récurrence** d'attaques de panique
- **Crainte de récurrence** entre les attaques
- **Attaque de panique** (anciennement syndrome d'hyperventilation)
 - Sentiment intense de malaise, pendant une période bien limitée
 - Survenue imprévisible ou dans une situation spécifique
 - Durée : quelques minutes à ½ heure
 - Symptômes somatiques : palpitations, transpiration, tremblements, (impression d'essoufflement, douleur ou sensation désagréable dans la poitrine, nausées ou plaintes gastriques, vertiges, picotements, engourdissements, bouffées de chaleur, frissons
 - Symptômes psychiques : déréalisation, dépersonnalisation, peur de perdre le contrôle, de devenir fou, de mourir

Critères pertinents et échelles d'évaluation



- **Global**

- Clinical Global Impression Scale (CGI)
 - à remplir par le clinicien
 - score 1-7, plus le score est élevé, plus le trouble est sévère
- CGI-Improvement (CGI-I)
 - score 1-7 (1=très fortement amélioré; 2=fortement amélioré)

- **Trouble anxieux généralisé**

- Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS, HAM-A)
 - à remplir par le clinicien
 - 14 items, score 0-56, plus le score est élevé, plus le trouble est sévère
 - Score psychique et somatique

- **Phobie sociale**

- Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)
 - à remplir par le clinicien ou le patient
 - 24 items, score 0-144, plus le score est élevé, plus le trouble est sévère

- **Trouble panique**

- Panic disorder Severity Scale (PDSS)
 - à remplir par le clinicien ou le patient

7 items, score 0-28, plus le score est élevé, plus le trouble est sévère

TAG

PHOBIE SOCIALE

TR PANIQUE



Trouble anxieux généralisé – Résumé

- **Traitements efficaces**

- Thérapie cognitive et comportementale (TCC)
- Médicaments
 - Benzodiazépines
 - Antidépresseurs : certains tricycliques, SSRI*, SNRI*
 - Prégabaline*
 - Aucun médicament ne semble plus efficace ou mieux toléré qu'un autre
- TCC vs médicament
 - À court terme (surtout vs benzo) : TCC au moins aussi efficace
 - 6 mois après la fin du traitement (1RCT vs diazépam) : TCC plus efficace

- **Association TCC + benzodiazépine**

- TCC + diazépam vs TCC vs diazépam
 - Association au moins aussi efficace que diazépam seul
 - Pas de différence entre association et TCC seule

TCC

MÉDICAMENTS
EFFICACES

TCC VS
MÉDICAMENT

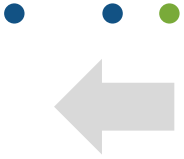
ASSOCIATION

ECHELLES
EVALUATION

Trouble anxieux généralisé – Résumé (suite)

- B-bloquants : pas de données
- Phytothérapie : pas assez de données
- Neuroleptiques : efficaces à court terme, problème de sécurité
- Association antidépresseur + benzodiazépine : pas d'étude

TAG – Traitements non-médicamenteux efficaces



- **Thérapie cognitive et comportementale**

- thérapie cognitive**

- thérapie comportementale**

- relaxation**

- exposition**

- gestion anxiété**

- en association ou en monothérapie

PERSONNE AGEE

- Efficace à court terme

- Efficacité importante sur les symptômes d'anxiété

- Efficace à long terme

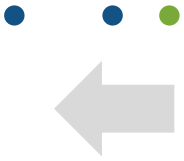
- Efficacité persiste 6 mois après la fin du traitement

- Les symptômes d'anxiété peuvent encore diminuer dans les 6 mois qui suivent la fin de traitement

TCC
COURT

TCC
LONG

TAG – TCC vs contrôle – Court terme



Efficace à court terme

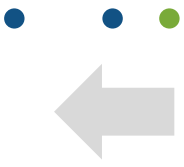
- Efficacité importante sur les symptômes d'anxiété

Hunot 2007

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR +/- MA	GAD	8/334	4w to 6m Median 12w	CBT vs waiting list or treatment as usual*	Clinical response **	46% vs 14% RR for no response =0,64 (95%CI 0,55 to 0,74)
	Outpatients				Anxiety symptoms	SMD=-1,00 (95%CI -1,24 to -0,77)
	Inclusion comorbidity secondary to GAD	12/330			Depression symptoms	SMD=-0,96 (95%CI -1,20 to -0,72)
	18-75 years	11/317			Quality of life	SMD=0,44 (95%CI 0,06 to 0,82)
		3/112			Attrition	RR=1,00 (95%CI 0,65 to 1,54)
		13/483				

- CBT = cognitive behavioral therapy, including exposure, relaxation, and cognitive restructuring
- * In each study, the description of a 'treatment as usual' (TAU) condition was scrutinized to ensure that it did not comprise an active supportive therapy treatment. Within the TAU condition, participants could receive any appropriate medical care during the course of the study on a naturalistic basis, including pharmacotherapy and/or psychological therapy, as deemed necessary by the clinician. Additional treatment(s) received by participants in both the control and active comparisons for each included study were carefully documented
- **Clinical response was based on a clinician-rated composite measure of anxiety severity or clinical diagnostic interviews

TAG – TCC – Persistance de l’effet



Efficace à long terme

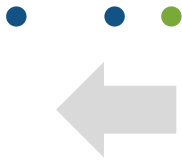
- efficacité sur l’anxiété persiste 6 mois après la fin du traitement
- les symptômes d’anxiété peuvent encore diminuer dans les 6 mois qui suivent la fin de traitement

Gould 1997

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result**
MA	GAD	4/266 *	Follow up ≥ 6 months after end of treatment		Anxiety (change from post treatment to end of follow-up)	
		1/55		CBT		ES=0,10
				Applied relaxation		ES=0,25
		1/57		CBT		ES=0,12
				BT		ES=0,11
		1/45		Anxiety management		ES=0,00
		1/109		CT		ES=0,34
				BT		ES=0,35
				CBT		ES=0,28
		Subconscious training	ES=0,01			

- * Only studies with follow-up >80%
- ** Positive ES means less anxiety at follow-up than at the end of treatment, no p-value reported
- CBT = cognitive behavioral therapy : cognitive restructuring, exposure, systematic desensitization, relaxation training (both with and without biofeedback), and/or anxiety management training
- BT = behavioral therapy; CT = cognitive therapy

TAG – TCC vs contrôle – Personnes âgées



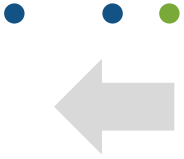
Efficace

- Efficacité modérée sur les symptômes d'anxiété

Gale 2011 (Clinical Evidence)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR Hendrickx 2008	GAD > 60 years 1 study mixed anxiety dis.	4/146	Not reported	CBT vs waiting list control	Change in anxiety scale	SMD=-0,44 (95%CI -0,84 to -0,04) p=0,03 Completer based follow-up 78%
SR Hendrickx 2008	GAD > 60 years 1 study mixed anxiety dis.	5/243	Not reported	CBT vs active ctrl (phone calls, consult on demand, support. psychoth, discussion group)	Change in anxiety scale	SMD=-0,51 (95%CI -0,81 to -0,21) p=0,0009 Completer based follow-up 75%

TAG – Médicaments efficaces



Benzodiazépines (alprazolam*, bromazépam*, clobazam*, clorazépate*, diazépam*, lorazépam*)

- Effet anxiolytique vs placebo après 1-2 sem
- Pertinence clinique pas claire (∇ HAM-A vs placebo)
- Réponse importante au placebo (∇ HAM-A par rapport au départ)
- Efficacité ne semble pas persister à moyen terme

BENZO

Antidépresseurs (imipramine, escitalopram*, paroxétine*, sertraline, duloxétine*, venlafaxine*)

- Effet anxiolytique vs placebo après 6-10 sem
- Pertinence clinique pas claire (∇ HAM-A vs placebo)
- Amélioration importante sous placebo (∇ HAM-A par rapport au départ)
- Très peu d'études de comparaison de doses : pas d'indication d'un effet dose-réponse
- Mauvaise observance, généralement liée aux effets indésirables
- Rechute lors du remplacement par un placebo : +/- 1 patient sur 2
- Prévention des rechutes : escitalopram*, paroxétine*, duloxétine*, venlafaxine*

AD

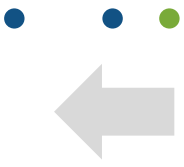
AD
PREVENTION DES
RECHUTES

Prégabaline*

- Pertinence clinique pas claire (∇ HAM-A vs placebo)
- Amélioration importante sous placebo (∇ HAM-A par rapport au départ)
- Prévention des rechutes

PREGABALINE

TAG – Benzodiazépine vs placebo



Court terme

Gould 1997 (from Clinical Evidence)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD, adults	17/2044	2 to 9w	BZD vs placebo	Anxiety symptoms	ES=0,70 CI not reported

Rickels 2000 (from Clinical Evidence)

RCT	GAD, ~HAM-A 25	1/310	6w	Diazepam 21mg vs placebo	Response*	64% vs 49% (Dropout 25%)
					Change in HAM-A	-15 vs -11, p<0,001

BZD = benzodiazepines: alprazolam, bromazepam, diazepam, estazolam, etizolam; * HAM-A score ≥50% ∩

Long terme

- 6 RCT de plus de 4 sem (surtout pour évaluer la sécurité ou le sevrage)
- 2 RCT ont également évalué l'efficacité

Mahe 2000

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	GAD - Adults	5/486	2,5 to 5,5 m	Benzodiazepines	Dropout	18 to 59%
	GAD - Adults	1/200	4 m	Alprazolam 3,3mg/d vs lorazepam 5,4mg/d vs placebo	Change in HAM-A	SS vs placebo High dropout : 43% vs 59% vs 93%*
	GAD - Adults Mean HAM-A ~18	1/101	2,5 m	Diazepam 15mg/d vs placebo	Change in HAM-A	-8,2 vs -4,9 NS Dropout 18%

- Benzodiazepines: alprazolam, lorazepam, diazepam, clorazepate
- The Systematic Review also included studies with buspirone and alpidem; only the results for the benzodiazepine studies are reported
- * Results presented in the LOCF analysis do not adequately take account that only 3 patients in the placebo group remained in the study

TAG – Antidépresseur vs placebo

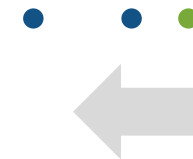


Kapczinski 2003 (cochrane)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
MA	GAD Adults	8/2058					
		4/1217	8 to 28 w	Antidepressants vs placebo	No treatment response*	RR=0,70 (95%CI 0,60 to 0,82)	
	Exclusion: any significant psychiatric disorder other than GAD	6/1951	3 RCT 8w	Imipramine Paroxetine venlafaxine	Imipramine mean 143mg/d	Dropped out	NS
		1/174				Drowsiness	RR=4,89 (95%CI 2,41 to 9,90)
		5/1623				Dizziness	RR=1,84 (95%CI 1,26 to 2,69)
		1/174	1 RCT 28w venlafaxine	Paroxetine mean 27mg/d Venlafaxine 75 to 150 mg/d	Confusion	RR=12,02 (95%CI 1,67 to 86.30)	
		5/1623			Dry mouth	RR=2,96 (95%CI 2,19 to 4,01)	
		4/1290			Constipation	RR=3,48 (95%CI 2,10 to 5,78)	
		5/1773			Nausea	RR=2,83 (95%CI 2,16 to 3,72)	
		1/350			Insomnia	RR=1,94 (95%CI 1,15 to 3,28)	
		3/922			Somnolence	RR=2,59 (95%CI 1,85 to 3,64)	
		3/981			Asthenia	RR=1,89 (95%CI 1,33 to 2,70)	
		2/601			Anorexia	RR=9,04 (95%CI 2,57 to 31,77)	
		1/922			Sexual dysfunction	RR=5,66 (95%CI 2,98 to 10,73)	
		2/792			Sweating	RR=2,92 (95%CI 1,46 to 5,86)	

- *Response : no symptoms, or, CGI-I 1 or 2 (much or very much improved)
- Tremor, nervousness, flatulence, infection, paresthesia : not statistically significant

TAG – Antidépresseur vs placebo – Court terme



Davidson 1999 (in Kapczinski 2003)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD Outpatients Mean age 38y HAM-A ~19	405	8 w	Venlafaxine 75 or 150 mg/d vs placebo	Response	48% vs 37% RR no response= 0.82 (95%CI 0.67 to 0.99)
					Change HAM-A	-5,9 vs -5,4 vs -4,3 NS

Pollack 2001 (in Kapczinski 2003)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD Outpatients Mean age 40y (range 19-80) HAM-A ~24	331	8 w	Paroxetine vs placebo	Response	62% vs 47% RR no response= 0.72 (95%CI 0.56 to 0.92)
					Change HAM-A	-12 vs -10 (p<0,01)

- Treatment response was defined as a score of 1 or 2 (much or very much improved) on the Clinical Global Impression scale
- No patients with significant other psychiatric disorders included in these studies

Gale 2011

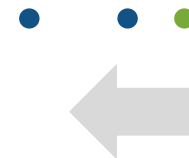
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA*	GAD HAM-A ~23	3/856	8w	Escitalopram vs placebo	Response	52% vs 37% (p<0,001)
					Change HAM-A	-10,1 vs -7,6 (p< 0,001)

Gale 2011

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD	3/?	9-10w	Duloxetine vs placebo	Normalised SDS	47% vs 28% (p<0,001)

- * pooled analysis from 3 RTC's in non-systematic review
- Response on the Clinical Global Impression scale
- SDS= Sheehan Disability Scale score

TAG – Antidépresseur vs placebo – Court terme



Allgulander 2004 (in Gale 2011)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD HAM-A ~26,5	373	12w	Sertraline (50-150mg) vs placebo	Change CGI	-1,56 vs -0,90 p<0,001
					Response HAM-A*	55% vs 32% p=0,001
					Change HAM-A	-11,7 vs -8,0 p< 0,001

Brawman-Mintzer 2006 (in Gale 2011)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD HAM-A ~24	326	10w	Sertraline (50-200mg) vs placebo	Change HAM-A	-12,7 vs -11,5 p=0,032

- *Response: at least 50% reduction in Hamilton Anxiety Rating Scale

TAG – Antidépresseur vs placebo – Long terme



Venlafaxine*

Efficacité à long terme démontrée mais de pertinence clinique douteuse

Allgulander 2001

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD – Outpatients Exclusion : major depression; other psychiatric disorder Mean age 45y Mean total HAM-A ~26	541	24 w	Venlafaxine 37,5 mg/d vs venlafaxine 75 mg/ vs venlafaxine 150 mg/d vs placebo	Change HAM-A	-12,0 vs -13,8 75 and 150mg SS vs -14,5 vs -10,1
					Dropout	38% vs 33% vs 31% vs 45% NS

Gelenberg 2000

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD – Outpatients Exclusion : major depression; other psychiatric disorder Mean age 38 to 41y Mean total HAM-A 25	251	28 w	Venlafaxine 75-150 mg/d vs placebo	Response*	62% vs 31% RR no response =0.55 (95%CI 0.43 to 0.71)
					Dropout	47% vs 35%

Lenox-Smith 2003 in Clinical Evidence 2004

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD +/- depression General practice	244	24 w	Venlafaxine 75-150 mg/d vs placebo	Response*	65% vs 46% SS
					Response**	53% vs 48% NS
					Remission***	28% vs 19% NS

* defined as a score of 1 or 2 (improved) on the Clinical Global Impression scale

**Response: at least 50% reduction in Hamilton Anxiety Rating Scale

***Remission: ≤7 on HAM-A

SS: statistically significant

NS: not statistically significant

TAG – Antidépresseur vs placebo – Prév. rechutes



Paroxétine* - Escitalopram*

En cas de réponse après 2-3 mois de traitement, poursuivre le traitement pendant min 6 mois permet de réduire le risque de rechute

Stocchi 2003

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label paroxetine 20-50 mg/d for 8 weeks (=start treatment n=652)	566 (87%)	24 w	Paroxetine 20-50 mg/d vs placebo	Risk of relapse	HR=0,21 (95%CI 0,1 to 0,3) ~5 times higher for placebo
					Patients who relapsed (I)	11 % vs 40% p<0,001
					Withdrawal due to AE	7% vs 8%

Relapse: ≥ 2 point increase of CGI-S to a score ≥ 4 , or withdrawal resulting from a lack of efficacy

Allgulander 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label escitalopram 20mg/d for 12 weeks (=start treatment n=491)	375 (77%)	24-76 w	escitalopram 20 mg/d vs placebo	Risk of relapse	4 times higher for placebo p<0,001
					Patients who relapsed	19% vs 56% p<0,001
					Withdrawal due to AE	7% vs 8%

Relapse= either an increase in HAM-A total score ≥ 15 , or lack of efficacy, as judged by the investigator

TAG – Antidépresseur vs placebo – Prév. rechutes



Duloxétine* – Venlafaxine* LP

En cas de réponse après 6 mois de traitement, poursuivre le traitement pendant min 6 mois permet de réduire le risque de rechute

Davidson 2008

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label duloxetine 60-120 mg/d for 26 weeks (=start treatment n=887) Excl : other psychiatric disorder	429 (79%)	26 w	Duloxetine 60-120 mg/d vs placebo	Time to relapse (I)	Longer with duloxetine p<0,001
					Patients who relapsed	14% vs 42% p<0,001

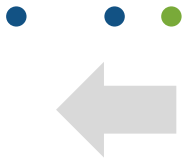
Relapse: ≥ 2 point increase in illness severity ratings or by discontinuation due to lack of efficacy

Rickels 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD - Responders to open-label venlafaxine XR 75-225 mg/d for 6 months (=start treatment n=168) Excl : depression	136	6 m	Venlafaxine XR 75-225 mg/d vs placebo	Patients who relapsed	9,8% vs 53,7% p<0,001
RCT	Responders to 6 m double-blind treatment with venlafaxine	49	6 m	Venlafaxine XR 75-225 mg/d vs placebo	Patients who relapsed	32,4% vs 53,7% HR=2,34 p<0,03

Relapse : Meeting GAD DSM-IV criteria and HAM-A ≥ 16 and CGI-S ≥ 4 and CGI-I ≥ 6 , present for 2 successive visits

TAG – Prégabaline* vs placebo – Court terme & Prév. rechutes



Court terme

Boschen 2011 (search date : December 2010)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD Adults	7/1352	4 to 8 w	Pregabalin 150 to 600 mg vs placebo	HAM-A Total Score (I)	-11,8 to -14,5 vs -8,4 to -11,7 ES=0,36 (95%CI 0,26 to 0,47)
		4/913			HAM-A Psychic anxiety subscale	ES=0,35 (95%CI 0,26 to 0,47)
		4/913			HAM-A somatic anxiety subscale	ES=0,24 (95%CI 0,11 to 0,37)

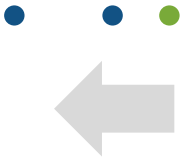
In studies using a range of different doses, only the largest dose of pregabalin was included in the analysis to reduce the potentially confounding effect of suboptimal dosing → possible overestimation of effect

Prévention des rechutes

Feltner 2008

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD ≥ 1 y Responders to open-label pregabalin 450 mg/d for 8 weeks (=start treatment n=624)	338	24 w	Pregabalin 450 mg/d vs placebo	Patient relapse	42% vs 65% p<0,001
					Total attrition	21,4% vs 15,3% no p-value given
					Attrition due to AE	6,0% vs 2,4% no p-value given AE: infection, headache, somnolence

TAG – TCC vs médicament (surtout benzo)



En fin de traitement

- Effet sur l'anxiété : pas de différence
- Sortie d'étude : pas de différence

Gould 1997 (search date January 1996)

Design	Population	N	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD	3	Short term (<4 months)	CBT vs pharmacotherapy	Anxiety	NS
					Dropout rate	11% vs 15% NS

- Cognitive-behavioral: cognitive restructuring, situational exposure, interceptive exposure, systematic desensitization, relaxation training (both with and without biofeedback), and/or anxiety management training
- Pharmacotherapy : clonazepam, lorazepam, flupenthixol, diazepam, ipsapirone, alprazolam, clobazam, ritanserin, buspirone, alpidem, bromazepam, chlorprothixene, imipramine, trazodone, clorazepate

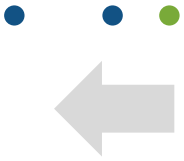
- Effet sur l'anxiété : comparable
- Sortie d'étude : moins sous TCC

Mitte 2005

Design	Population	N	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	GAD Adults Mean age:37y	6	?	(C)BT vs pharmacotherapy	Anxiety (Random effects)	ES=0,33 (95%CI -0,02 to 0,67)
					Anxiety (Fixed effects)	ES=0,33 (95%CI 0,04 to 0,61)
					Dropout rate	9% vs 25% p< 0,01

- (C)BT = (cognitive) behavioral therapy
- Pharmacotherapy : minimum duration of 14 days, benzodiazepines (N= 4) and pharmacotherapy (N=2)

TAG – TCC vs benzodiazépine



En fin de traitement

- Amélioration globale : TCC plus efficace que diazépam
- Réponse (HAM-A) : pas de différence

6 mois après la fin du traitement

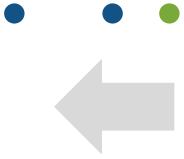
- Recours à un psychotrope : pas de différence
- Référence à un psychologue ou psychiatre : moins après TCC que après diazépam
- Réponse (HAM-A) : TCC plus efficace que diazépam

Power 1990 (from Mitte 2005)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD General practice 18-65 y (mean: 36-43 y) HAM-A ~ 18	113	10 w	Diazepam (5mg 3x/d) vs CBT (vs diazepam + CBT vs CBT + placebo vs placebo)	Response CGI-I	45% vs 86%
					Change HAM-A	-8,2 vs -13,3
					Response HAM-A	68% vs 86%
					Dropout	32% vs 13%
Follow-up		94	6 m		Psychotropic medication use	33% vs 16%
					Psychological or psychiatric referral	57% vs 35% p<0,001
					Response HAM-A	41% vs 71%

- Diazepam treatment (6w), followed by gradual withdrawal (2w), placebo (1w), no medication (1w)
- Response CGI-I = score of 1 or 2 (much or very much improved) on CGI-I scale
- Response HAM-A = difference ≥ 2 standard deviations from pretreatment on Hamilton Anxiety Rating Scale

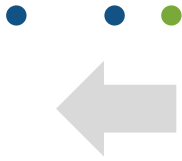
TAG – Associations de traitements



- **Antidépresseur + benzodiazépine ?**
 - Pas d'étude
- **Antidépresseur + neuroleptique ?**
 - Ajout d'un neuroleptique atypique en cas de non-réponse sous antidépresseur : NS
- **Non-médicamenteux + médicamenteux ?**
 - TCC + diazépam vs TCC vs diazépam
 - En fin de traitement (10 sem)
 - Association au moins aussi efficace que diazépam seul
 - Pas de différence entre association et TCC seule
 - 6 mois après la fin du traitement
 - Association plus efficace que diazépam seul
 - Pas de différence entre association et TCC seule

TCC + DIAZEPAM

TAG – TCC + benzodiazépine vs monothérapie



En fin de traitement

- Amélioration globale et amélioration de l'anxiété (HAM-A) : association plus efficace que diazépam, mais pas de différence vs TCC
- Réponse (HAM-A) : pas de différence

6 mois après la fin du traitement

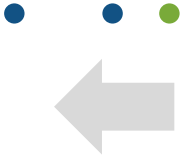
- Recours à un psychotrope : pas de différence
- Référence à un psychologue ou psychiatre : moins après association qu'après diazépam, mais pas de différence vs TCC
- Réponse (HAM-A) : association plus efficace que diazépam, mais pas de différence vs TCC

Power 1990 (from Mitte 2005)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	GAD General practice Mean age 36-43y HAM-A ~ 18	113	10 w	CBT + diazepam vs diazepam (5mg 3x/d) vs CBT (vs CBT + placebo vs placebo)	Response CGI-I	86% vs 45% vs 86%
					Change HAM-A	-14,9 vs -8,2 vs -13,3
					Response HAM-A	90,5% vs 68% vs 86%
					Dropout	5% vs 32% vs 13%
Follow-up	HAM-A ~ 18	94	6 m		Psychotropic medication	11% vs 33% vs 16%
					Psychol/psychiatric referral	16% vs 57% vs 11%
					Response HAM-A	71% vs 41% vs 71%

- Diazepam treatment (6w), followed by gradual withdrawal (2w), placebo (1w), no medication (1w)
- Response CGI-I = score of 1 or 2 (much or very much improved) on CGI-I scale
- Response HAM-A = difference ≥ 2 standard deviations from pretreatment on Hamilton Anxiety Rating Scale

Phobie spécifique – Résumé



- **Traitements efficaces**
 - Thérapie cognitive et comportementale (exposition)
Pas de données à long terme
- **Médicaments**
 - Pratiquement pas d'études
 - Médication d'urgence (ex benzodiazépine), peut empêcher le processus d'apprentissage lors d'une thérapie d'exposition

Phobie sociale – Résumé

- **Traitements efficaces**

- Thérapie cognitive et comportementale (TCC)

- Médicaments

- Benzodiazépines

- Sauf dans le trac

- Antidépresseurs : certains SSRI*, SNRI*, IMAO*

- pas de preuve claire qu'un AD soit plus efficace qu'un autre

- Pas d'études comparatives directes entre groupes

- TCC vs antidépresseur

- En fin de traitement : effet (réponse ou amélioration) : pas de différence

- 6 mois après la fin du traitement

- Plus d'amélioration sous TCC

- **Association TCC + antidépresseur vs monothérapie**

- A court terme : pas de différence

- Plus d'amélioration avec la thérapie d'exposition 6 mois après la fin de la thérapie

- vs sertraline

- vs association

TCC

MÉDICAMENTS
EFFICACES

ECHELLES
EVALUATION

TCC vs AD

ASSOCIATION

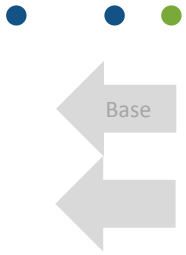
Phobie sociale – Résumé (suite)

- B-bloquants : pas efficaces
- Phytothérapie : pas de données
- Antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) : peu de données, semblent efficaces, pertinence clinique ?
- Neuroleptiques : peu de données, pas efficaces
- Association antidépresseur + benzodiazépine : 1 RCT, pas de différence vs antidépresseur seul
- Association antidépresseur + β -bloquant : 1 RCT, pas de différence vs antidépresseur seul

β -BLOQUANT

Phobie sociale – Traitements non-méd. efficaces

- **Thérapie cognitive et comportementale**
 - Nombreuses techniques dont l'exposition in vivo**
 - Dans la plupart des études : sessions de groupe
 - Efficace à court terme
 - Efficace à long terme (données limitées)



Phobie sociale – Médicaments efficaces

Benzodiazépines (alprazolam*, bromazépam*, clonazépam)

- Peu d'études
- Efficacité à court terme
- Pas d'étude comparative directe en aveugle
- Prévention des rechutes : clonazépam

Antidépresseurs (moclobémide*, citalopram, escitalopram*, fluvoxamine, paroxétine*, sertraline, venlafaxine*, mirtazapine)

- Efficaces à court terme
 - ∟ LSAS : différence moyenne 10-16 pts vs placebo
 - Pas de preuve claire qu'un médicament soit plus efficace qu'un autre (1RCT moclobémide < SSRI)
- Mirtazapine : 2 petites études, dont une seule est statistiquement significative
- Rechute lors du remplacement par un placebo : +/- 1 patient sur 2
- Prévention des rechutes : escitalopram*, paroxétine*, sertraline

Pas de preuve claire qu'un médicament soit plus efficace qu'un autre

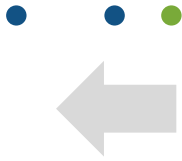
BENZO

PREVENTION DES
RECHUTES

AD

PREVENTION DES
RECHUTES

Phobie sociale – Benzodiazépine vs placebo



Court terme

Blanco 2013, Blanco 2003

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR +/- MA	Generalised social anxiety disorder Age or setting not reported	3/200	6 to 14 w			
		2/130		BZD* vs placebo	Response	OR= 16,61 (95%CI 10,18 to 27,39)
		1/75		Clonazepam vs placebo	Response	78% vs 20%
				Change in LSAS score	ES= 0,25 (95%CI 0,12 to 0,39)	
		1/65	12 weeks	Alprazolam** vs placebo	Response	38% vs 23% NS

- * BZD: clonazepam (0,5-3mg), bromazepam (3-27mg)
- Response rates were determined by means of the Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) –in which responders are defined as having a change item score of 1=“very much” or 2=“much” improved
- LSAS: Liebowitz social anxiety scale
- ** the study with alprazolam (2,1-6,3mg) did not include LSAS or CGI as an outcome measure, and is not included in the meta-analysis
- NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Long terme

- Clonazépan : 2 études observationnelles montrent toujours un effet
 - chez 85% des personnes à 1 an
 - chez 56% des personnes à 2 ans

Phobie sociale – Antidépresseur vs placebo



Hansen 2008

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Social anxiety disorder (DSM-IV) Mean age between 35 and 45 y (1 study in children and adolescents) Some studies included patients with coexisting psychiatric conditions. Mean baseline LSAS from 74 to 97 Setting ?	18/5172	12 to 28 w	Escitalopram vs placebo	Response*	RR=1,31 (95%CI 1,17 to 1,46)
		2/?			Anxiety**	WMD= -10,3 (95%CI -14,6 to -5,9)
		8/?		Paroxetine vs placebo	Response	RR=1,85 (95%CI 1,49 to 2,29)
		3/?		Sertraline vs placebo	Anxiety	WMD= -16,1 (95%CI -19,1 to -13,1)
					Response	RR=1,78 (95%CI 1,45 to 2,16)
		3/?		Fluvoxamine vs placebo	Anxiety	WMD= -9,3 (95%CI -14,5 to -14,1)
		1/?		Fluoxetine vs placebo	Anxiety	WMD= 0,77 (95%CI -11,3 to 12,8)
		4/?		Venlafaxine vs placebo	Response	RR=1,68 (95%CI 1,47 to 1,93)
Anxiety	WMD= -14,8 (95%CI -19,0 to -10,6)					

- *Response: rating of 1 (very much improved) or 2 (much improved) on the CGI-I (Clinical Global Impression- Improvement)
- **Anxiety severity : based on Liebowitz social anxiety score (range 0-144)
- No information on dropout rates

Phobie sociale – Antidépresseur vs placebo



Stein 2000 - Stein 2004

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
MA	Social phobia (DSM-IV) Comorbid disorders allowed Mean age ? Setting ?	36/ 4268	26 trials < 14 w	SSRI vs placebo	Response	40-70% vs 8-39%	
		11/2031				Symptom severity	WMD= -14,09 (95%CI -24,1 to -3,9)
					5/1063	Moclobemide vs placebo	Response
		Symptom severity					WMD= -3,5 (95%CI -8,8 to 1,7)
		Dropout					11-30% vs 27-39%
							RR=0,76 (95%CI 0,57 to 1,00)

- SSRI = escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline
- Response: Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) score of 1=“very much” or 2=“much” improved
- Symptom severity was assessed using standardised rating scales such as the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)
- Strong possibility of publication bias

Phobie sociale – Antidépresseur vs placebo



Blanco 2013

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Generalised social anxiety disorder Age and setting not reported	5/1812	12-28w (median 12w)	Venlafaxine (75 to 225mg) vs placebo	Response rate*	44 to 69% vs 30 to 36% “five large trials supported the efficacy” no statistical test reported
		2/126	10-12w	Mirtazapine (30-45mg) vs placebo	Response rate*	13 to 26% vs 5 to 13% (1 study SS, 1 study NS)

- * not defined in the systematic review
- Symptom severity was assessed using standardised rating scales such as the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS)
- SS: statistically significant, NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Phobie sociale – Méd. vs placebo – Prév. rechutes



Stein 2004

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Social phobia (DSM-IV) Responders to open-label paroxetine (N=2), sertraline (N=1), clonazepam (N=1), for 11 to 24 w Comorbid disorders allowed Mean age ? Setting ?	4/425	12 to 24w	Medication vs placebo	Relapse	0-14% vs 21-62% RR= 0,33 (95%CI 0,22 to 0,49)

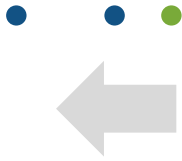
- Relapse (if defined in study): CGI-S increase of 2 points to a score 4 or higher, or withdrawal due to lack of efficacy/clinical worsening

Stein EBMH 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalised social anxiety disorder (DSM-IV) Responder* to acute open label escitalopram for 12 weeks (=start treatmentn=517)	371 (72%)	24 w	Escitalopram (10 or 20mg) vs placebo	Relapse	22% vs 50% HR (plac vs escit)=2,8 p<0,001

- *Responders: CGI-I 1 or 2
- Relapse was defined as either an increase in Liebowitz Social Anxiety Scale ≥ 10 or withdrawal due to lack of efficacy

Phobie sociale – β -bloquant vs placebo



Phobie sociale généralisée

Blanco 2003

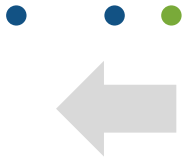
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Generalized social anxiety disorder Age or setting not reported	2/95	8-12 w	Atenolol vs placebo	Response*	Graphical presentation NS
					Change in LSAS	ES= 0,10 (95% -0,44 to 0,64) NS

- * determined by the Clinical Global Impressions Improvement scale (CGI-I) –in which responders are defined as having a change item score of 1=“very much” or 2=“much” improved
- LSAS: Liebowitz social anxiety scale
- NS: not statistically significant
- No information on dropout rates

Phobie sociale spécifique – Trac

- 11 études vs placebo dont 8 montrent une meilleure efficacité du β -bloquant

Phobie sociale – Exposition vs SSRI



En fin de traitement

- Effet (réponse globale, anxiété) : pas de différence

6 mois après la fin du traitement

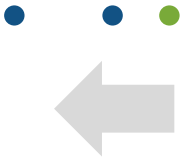
- Effet (phobie) : seuls les patients ayant reçu l'exposition continuent de s'améliorer (pas de test stat.)
- Effet (qualité de vie) : les patients ayant reçu l'exposition s'améliorent plus que ceux ayant reçu la sertraline

Blomhoff 2001 and Haug 2003 (from Walker 2003)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalized social phobia (DSM-IV) Mean age 40y No other anxiety disorders (except specific phobia) or major depressive disorder General practice	387	52w	Sertraline 50-150mg (24w) vs exposure (12W)	Response w0-24	40% vs 33% NS
					Dropout w0-24	35% Diff. between groups not reported
Follow-up					SPS w24-w52	Further improvement only after exposure (NT)
					SF-36 w24-w52***	More improvement after exposure vs sertraline
					Dropout w24-w52	5% No diff. between groups

- Response was defined as $\geq 50\%$ reduction on the SPS (Social Phobia Scale), 1 or 2 (no to mild mental illness) on the CGI-SP (Clinical Global Impression Social Phobia scale – severity score), and CGI-SP overall improvement score much or very much improved
- SF-36: MOS-36 Short Form Health Survey, measuring general functioning, by patient. No specificity for anxiety.
- NT: no statistical test for comparison between treatments

Phobie sociale – TCC vs SSRI



En fin de traitement

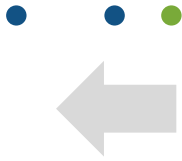
- Effet (amélioration globale et diminution de l'anxiété) : pas de différence

Davidson 2004 (in NICE)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalized social phobia Outpatients Mean age 37y	295	14 w	Fluoxetine (10-60mg/d) vs CBT (vs CBT + fluoxetine vs CBT + placebo vs placebo)	Response*	51% vs 52% NS
					Change in BSPS	-17,6 vs -18,6 NS
					Dropout	32% vs 20%

- CBT: group cognitive behavioral therapy that combines in vivo exposure, cognitive restructuring and social skills training
- * reponse was defined as much or very much improved according to Clinical Global Impression – Improvement
- BSPS: Brief Social Phobia Scale

Phobie sociale – TCC vs IMAO



En fin de traitement

- Effet (réponse anxiété) : pas de différence

6 mois après la fin du traitement, chez des patients ayant répondu à un traitement par IMAO ou par TCC de groupe

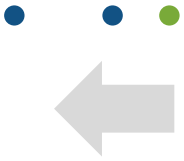
- Rechute : tendance à plus de rechute sous IMAO (p=0,09)

Heimberg 1998, Liebowitz 1999

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Phase 1: RCT	Social phobia Age 19-61y Setting ?	133	12w	Phenelzine (15-90mg) vs GCBT (vs placebo non-medical treatment* vs placebo)	Response (acute treatment)	65% vs 58% NS
Phase 2: maintenance	Responders to phenelzine or GCBT	28	6m	Continuation of phenelzine or GCBT	Relapse	21% vs 14% NS
Phase 3: follow-up study	who entered maintenance		6m	Follow-up after end of treatment with phenelzine or GCBT		50% vs 17% p=0,09

- GCBT: group cognitive behavior therapy
- *supportive group therapy
- Response was defined as a score of 1 or 2 on the 7-point rating from the Social Phobic Disorders Severity and Change Form
- SS : statistically significant
- NS: not statistically significant

Phobie sociale – TCC vs IMAO



En fin de traitement

- Effet (réponse en termes d'amélioration globale) : pas de différence
- Sorties d'étude : pas de différence

Blanco 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Social anxiety disorder (DSM-IV) Outpatients No psychiatric comorbidity Age 18-65y	128	12 weeks	Phenelzine vs GCBT (vs GCBT+phenelzine vs placebo)	Response	54% vs 47% NS
					Discontinuation rates	37% vs 35% NS
					Adverse effects	Phen: constipation and anorgasmia (p<0,01)

- Phenelzine mean dose 62-66mg
- GCBT: group cognitive behavior therapy
- Response was defined as CGI-I score 1 or 2; LSAS

Phobie sociale – Exposition + SSRI vs monothérapie



En fin de traitement

- Effet (réponse globale, anxiété) : pas de différence

6 mois après la fin du traitement

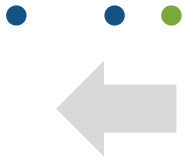
- Effet (phobie) : seuls les patients ayant reçu l'exposition continuent de s'améliorer
- Effet (qualité de vie) : les patients ayant reçu l'exposition seule s'améliorent plus que ceux ayant reçu l'association

Blomhoff 2001 and Haug 2003

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalised social phobia Age 18-65y (mean 40y) No comorbidity of other anxiety disorders (except specific phobia)	387	52w	Sertraline 50-150mg (24w) + exposure (12w) vs sertraline 50-150mg (24w) vs exposure (12W)	Response w0-24	46% vs 40% vs 33% NS
				(vs placebo)	Dropout w0-24	35% Diff. between groups not reported
Follow-up	or major depressive disorder General practice				SPS w24-w52	Further improvement only with exposure (NT)
					SF-36 w24-w52	More improvement after exposure vs combination
					Dropout w24-w52	5% No diff. between groups

- Response was defined as $\geq 50\%$ reduction on the Social Phobia Scale (SPS), CGI-SP (clinical global impression social phobia scale – severity score) 1 or 2= no to mild mental illness , and CGI-SP much or very much improved; SF-36: MOS-36 Short Form Health Survey, measuring general functioning; NS: not statistically significant; NT: no statistical test for comparison between treatments

Phobie sociale – TCC + SSRI vs monothérapie



En fin de traitement

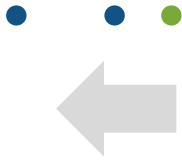
- Effet (amélioration globale ou diminution de l'anxiété) : pas de différence
- Sorties d'études : pas de différence

Davidson 2004 (in NICE)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Generalized social phobia Outpatients Mean age 37y	295	14 w	Fluoxetine (10-60mg/d) vs CBT vs CBT + fluoxetine vs CBT + placebo (vs placebo)	Response*	51% vs 52% vs 54% vs 51% NS
					Change in BSPS	-17,6 vs -18,6 vs -17,5 vs -17,1 NS
					Dropout	32% vs 20% vs 29% vs 22% NS

- CBT: group comprehensive cognitive behavioral therapy that combines in vivo exposure, cognitive restructuring and social skills training
- * reponse was defined as much or very much improved according to Clinical Global Impression – Improvement
- BSPS: Brief Social Phobia Scale

Phobie sociale – TCC + IMAO vs IMAO



En fin de traitement

- Effet (réponse en termes d'amélioration globale) : pas de différence
- Sorties d'étude : pas de différence

Blanco 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Social anxiety disorder (DSM-IV) Outpatients No psychiatric comorbidity Age 18-65y	128	12 weeks	Phenelzine vs GCBT vs GCBT+phenelzine (vs placebo)	Response	54% vs 47% vs 72% NS
					Discontinuation rates	37% vs 35% vs 28% NS
					Adverse effects	Phen + GCBT: insomnia, dry mouth, and weight gain ($p < 0,01$) Phen: constipation and anorgasmia ($p < 0,01$)

- Phenelzine mean dose 62-66mg
- GCBT: group cognitive behavior therapy
- Response was defined as CGI-I score 1 or 2
- NS: no statistically significant difference

Trouble panique – Résumé

- **Traitements efficaces**

- Thérapie (cognitive et) comportementale
- Médicaments
 - Benzodiazépines
 - Antidépresseurs : certains tricycliques, SSRI*, SNRI*
 - Aucun médicament ne semble plus efficace qu'un autre
- TCC vs médicament (surtout antidépresseur)
 - En fin de traitement
 - Effet sur l'anxiété : pas de différence
 - Plus d'arrêt de traitement sous médicament
 - 6 mois après la fin du traitement
 - Effet (maintien de la réponse préalable) comparable ou tendance à plus de maintien après TCC

TCC

MÉDICAMENTS
EFFICACES

TCC VS
MÉDICAMENT

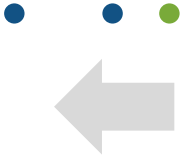
ECHELLES
EVALUATION

Trouble panique – Résumé (suite)

- **Antidépresseur + benzodiazépine vs antidépresseur** (peu de données)
 - Amélioration plus rapide sous association
 - Aggravation initiale de l'anxiété pas forcément évitée (1 étude)
- **TCC + benzodiazépine vs monothérapie**
 - Efficacité comparable
- **TCC + antidépresseur vs monothérapie**
 - En fin de traitement
 - Association plus efficace que l'antidépresseur seul
 - Association pas plus efficace que la TCC seule
 - A distance de la fin du traitement : pas de différence
- B-bloquants : pas efficaces
- Phytothérapie : pas de données
- Gabapentine : une étude, pas efficace

ASSOCIATION

Tr. panique – Non-médicamenteux efficaces



- **Thérapie cognitive et comportementale**

- Thérapie comportementale**

- Relaxation**

- Exposition in vivo si agoraphobie**

- Auto-traitement, notamment via internet**

- Gestion de la panique**

La relaxation peut déclencher des attaques de panique

- Amélioration apparaît après 3-6 semaines

- Faible pourcentage de rechute (5-16%)

- **Thérapie cognitive et comportementale**

- Efficace à court terme

- Efficacité modérée à importante sur les symptômes d'anxiété

- Schéma intensif : effet plus rapide

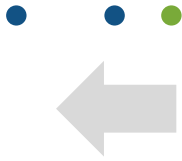
- **Gestion de la panique**

- Efficace à long terme

- Efficacité (diminution des attaques de panique) persiste pendant minimum 1 an

TCC

Tr. panique – TCC vs contrôle – Court terme



Efficace

- Efficacité modérée à importante sur les symptômes d'anxiété

Mitte 2005						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	47/ 7725	Average length (C)BT: 16 hours	(C)BT vs no treatment	∩ anxiety	ES=0,87 (95%CI 0,71 to 1,03)
					∩ depression	ES=0,72 (95%CI 0,54 to 0,90)
					↗ quality of life	ES=0,85 (95%CI 0,48 to 1,21)
					Drop-out rate	(C)BT=15,1%
					∩ anxiety	ES=0,80 (95%CI 0,29 to 1,30)
					∩ depression	ES=0,62 (95%CI 0,03 to 1,21)
		Drop-out rate		Not reported		
		8/?		Self-help vs no treatment	∩ anxiety	ES=0,51 (95%CI 0,30 to 0,72)
					∩ depression	ES=0,27 (95%CI -0,02 to 0,56)
					↗ quality of life	ES=0,42 (95%CI -0,11 to 0,94)
					Drop-out rate	Not reported
					13	(C)BT vs placebo control
∩ depression	ES=0,27 (95%CI -0,02 to 0,56)					
↗ quality of life	ES=0,42 (95%CI -0,11 to 0,94)					
Drop-out rate	Not reported					

Trouble panique – Médicaments efficaces

Benzodiazépines (alprazolam*, clonazépam, diazépam*, lorazépam*)

- Effet anxiolytique modéré à court terme
- Réponse importante sous placebo
- Très peu d'études à long terme

BENZO COURT

BENZO LONG

Antidépresseurs (imipramine, clomipramine, citalopram*, escitalopram*, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine*, sertraline*, venlafaxine*)

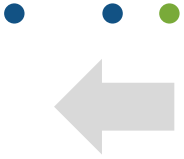
- Efficacité modérée sur les symptômes d'anxiété
- Résultats forts différents d'une étude à l'autre
- Réponse importante sous placebo dans quelques études
- Rechute lors du remplacement par un placebo : +/- 1 patient sur 3-4
- Prévention des rechutes : imipramine, sertraline*

AD

AD
PREVENTION DES
RECHUTES

Pas de preuve claire qu'un médicament soit plus efficace qu'un autre

Tr. panique – Benzodiazépine vs placebo



Court terme

- Efficacité modérée sur les symptômes d'anxiété
- Patients sans attaque de panique : entre 46 et 75% (vs entre 14 et 44% sous placebo)

Gould 1995

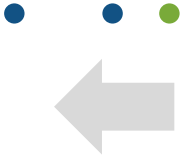
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder with or without agoraphobia Adults No information on age or setting	11/2433	Median 8w	BZD vs placebo	Overall effect*	ES= 0,40 p<0,001
					Dropout rate	13% vs 32% No statistical test

- BZD= benzodiazepines: all studies examined alprazolam, 2 comparative studies also examined diazepam or clonazepam
- * effect averaged over all efficacy outcomes reported

Feijo De Mello 2006 (from Clinical evidence)

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Details not reported	8/1669	Not reported	Alprazolam vs placebo	Proportions of people free from panic attacks	64% vs 41% RR=0,61 (95%CI 0,52 to 0,71)
		14/2284			Proportion of people withdrawing (reasons not defined)	15% vs 44% RR=0,22 (95%CI 0,18 to 0,27)

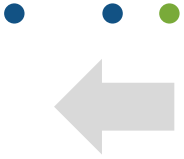
Tr. panique – Benzodiazépine vs placebo



Long terme

- Très peu d'études contrôlées
 - 1 RCT : 85 patients ayant bien réagi après 2 mois de traitement (69 sous alprazolam, 16 sous placebo) sont suivis pendant 6 mois sous traitement d'entretien (poursuite alprazolam ou placebo)
 - Efficacité du traitement (alprazolam ou placebo) maintenue
 - Pas de tolérance
- Etudes non-contrôlées
 - Tolérance : résultats contradictoires
- Rechutes : pas d'études

Tr. panique – Antidépresseur vs placebo



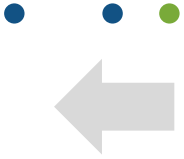
Court terme

- Efficacité modérée sur les symptômes d'anxiété

Mitte 2005						
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	53/1811	Mean 8 w	Pharmacotherapy vs placebo	Anxiety	ES=0,38 (95%CI 0,31 to 0,45)
					Depression	ES=0,34 (95%CI 0,21 to 0,47)
					Clinical significance	ES=0,51 (95%CI 0,40 to 0,61)
					Quality of life	ES=0,35 (95%CI 0,22 to 0,48)
					Dropout rate	20,4%
		TCA vs placebo		Anxiety	ES*= 0,41	
				Depression	ES*= 0,34	
				Dropout rate	23,5%	
		SSRI vs placebo		Anxiety	ES*= 0,41	
				Depression	ES*=0,50	
				Dropout rate	23,1%	
	?/?					

- Smaller studies showed larger differences between drug and placebo: indication of publication bias
- * significance and p value not reported

Tr. panique – Antidépresseur vs placebo



Court terme

- Efficacité modérée sur les symptômes d'anxiété

Otto 2001						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder with or without agoraphobia Age and setting not reported	12/1741	Not reported	SSRI vs placebo	Overall effect*	ES = 0,55
		9/1372			Panic free	19 to 69% vs 14 to 61% Difference between treatments and placebo 5% - 39%
		8/1299			Panic frequency	ES= 0,38
		12/1741			Dropout rate	20 % vs 22 %

- SSRI = fluvoxamine, paroxetine, citalopram, sertraline
- *effect at post-treatment, computed with all efficacy outcomes reported except measures of depression symptoms
- Larger studies were associated with lower effect sizes: indication of publication bias

Tr. panique – AD vs placebo – Prév. rechutes



Sertraline*

En cas de réponse après 1 an de traitement, poursuivre le traitement pendant 6 mois permet de réduire le risque de rechute et/ou aggravation des symptômes

Rapaport 2001 (from Clinical evidence)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Panic disorder with or without agoraphobia Adults Mean age = 41 years Responders to open label sertraline (max 200mg/d) for 1 year (n=398) HAM–A score ≥ 18 No major depression	183	28 w	Sertraline vs placebo*	Discontinuation	32% vs 51% SS
					Relapse rate	1% vs 6% NS
					Discontinuation due to relapse or insufficient clinical response	12% vs 24% SS
					Proportion of patients who had exacerbations of symptoms	13% vs 33% SS
					Discontinuation due to adverse events	3% vs 10% SS
					Dizziness	4% vs 17% SS
					Insomnia	4% vs 16% SS

- *immediate discontinuation of sertraline treatment in the placebo group
→ abrupt discontinuation of sertraline was not associated with a marked emergence of withdrawal side effects (according to the comment in the study) but more patients in the placebo group suffered from insomnia and dizziness and more patients withdrew due to adverse events)
- Relapse rate was defined as: 1) CGI Improvement score ≥3 at three consecutive visits at 2 week intervals; 2) meeting criteria for DSM-III-R panic disorder by the third visit; and 3) reporting more full symptom panic attacks during the previous 4 weeks than during the last 4 weeks of open-label treatment.

Tr. panique – AD vs placebo – Prév. rechutes



Imipramine

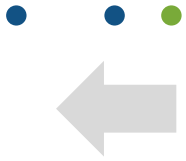
En cas de réponse après 6 mois de traitement, poursuivre le traitement pendant 6 mois permet de réduire le risque de 'rechute' (aggravation des symptômes)

Mavissakalan 1999 (from Clinical Evidence)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Panic disorder with agoraphobia Responder to open label imipramine (2,25mg/kg/d) for 24 weeks (=start treatment n=110) HAM-D ≥18 No major depression	56	24 w	Imipramine vs placebo*	Drop-out	31% vs 63%
					Drop out due to relapse	3% vs 37%

*discontinuation of imipramine was achieved by 25% decrements in dose each week, 0 mg imipramine was reached at day 22 after randomisation.

Tr. panique – TCC vs médicament – Court terme



En fin de traitement

- Effet sur l'anxiété : pas de différence
- Plus d'arrêt de traitement sous médicament

Mitte 2005

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder and/or agoraphobia Adults Mean age 36y Different settings (not described)	11/ ?	Pharmacotherapy: average 12 w (C)BT: average 14 hours	Pharmacotherapy* vs (C)BT	Anxiety	ES=0,27 (95%CI -0,07 to 0,62)
					Depression	ES=0,21 (95%CI -0,34 to 0,75)
					Drop-out rate	20% vs 15% SS

* Drug classes most frequently studied: TCA and SSRI

Tr. panique – TCC vs antidépresseur – Long terme



6 mois après la fin du traitement

- maintien de la réponse préalable comparable en cas de traitement ayant duré 3 mois
- tendance à un maintien plus durable de la réponse préalable après TCC ayant duré 9 mois (vs après traitement antidépresseur ayant duré 9 mois)

Nadiga 2003 (from CRD 2005)

Design	Population	n	Duration	Interventions	Outcome	Result*
RCT (Sharp 1996)	Panic disorder Adults Primary care	190	Follow-up 6m after the end of 12w acute treatment	Fluvoxamine vs CBT (vs fluvoxamine + CBT vs placebo + CBT vs placebo)	Maintaining treatment response on HAM-A	31% vs 35% p=? (vs 47% vs 50% vs 22%)
RCT (Barlow 2000)	Panic disorder Adults Comorbidity of depression allowed Anxiety research clinic	312	Follow-up 6m after discontinuation of a 6m maintenance treatment (=15 months after treatment was initiated)	Imipramine vs vs CBT (vs Imipramine + CBT vs CBT + placebo vs placebo)	Maintaining treatment response on CGI	20% vs 32% p=0,09 (vs 26% vs 41% vs 13%)

*dropouts were treated as treatment failures in the intent-to-treat analysis

Treatment response on CGI: score of 1 or 2 on the Clinical Global Impression (CGI) of Improvement Scale and a CGI Severity score ≤ 3

Treatment response on HAM-A: clinically significant change in HAM-A according to the investigators

Tr. panique – TCC + BZD vs monothérapie



En fin de traitement

- Réponse (amélioration globale ou anxiété) : comparable

7 mois après la fin du traitement

- Réponse (amélioration globale ou anxiété) : pas de différence

Watanabe 2009 (Cochrane review)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Panic disorder (DSM IV) +/- agoraphobia Mean age: ± 40 y	2/166	8 - 16 w	TCC + BZD* vs TCC	Response before tapering	RR = 1,25 (95% 0,78 tot 2,03)
		3/216	12 - 18 w		Drop-outs	RR = 0,91 (95% 0,57 to 1,47)
		2/166	12 - 18 w		Response after tapering	RR = 0,78 (95%CI 0,45 to 1,35)
		2/166	> 7 m follow-up		Response at last time of follow-up	RR = 0,62 (95%CI 0,36 to 1,07)
		1/77	8 w	TCC + alprazolam vs alprazolam	Response during intervention	RR = 1,57 (95%CI 0,83 to 2,98)
		1/77	16 w		Drop-outs	RR = 1,85 (95%CI 0,50 to 6,87)
		1/77	16 w		Response after tapering	RR = 3,39 (95%CI 1,03 to 11,21)
		1/77	> 7 m follow-up		Response at last time of follow-up	RR = 2,31 (95%CI 0,79 to 6,74)

- Response = 'very much' or 'much' improved by CGI (Clinical Global Impression) Change Scale, 'no or minimal symptoms' according to CGI Severity Scale or Panic Disorder Severity Scale (PDSS) score of 7 or below.
- Intervention treatment was completely stopped after tapering
- * Alprazolam (> 4 mg/d), diazepam (> 5mg/d)

Tr. panique – TCC + tricyclique vs tricyclique

En fin de traitement

- Réponse (amélioration globale ou anxiété) : association plus efficace

6 à 24 mois après la fin du traitement

- Réponse et/ou rémission : pas de différence



Furukawa 2007						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder +/- agoraphobia +/- other physical or mental disorders Mean age 34- 42y	5/336	Acute phase treatment (2 to 4 m)	CBT+AD vs AD	Response	RR=1,46 (95%CI 1,05 to 2,02)
		3/252			Remission	RR= 1,40 (95%CI 0,92 to 2,14)
		4/174			Anxiety	SMD= -0,51 (95%CI -1,20 to 0,18)
		3/103			Depression	SMD= -0,65 (95%CI -1,10 to -0,20)
		5/336			Dropouts for any reason	RR= 0,77 (95%CI 0,55 to 1,08)
					Dropouts due to AE	RR= 0,81 (0,25 to 2,68)
		1/148	Continued treatment		Response/remission	RR= 1,52 (95%CI 1,07 to 2,16)
		1/148			Dropouts for any reason	RR=0,73 (95% CI 0,22 to 2,39)
		3/240			6-24 m after discontinuation	Response/remission

- AD = clomipramine or imipramine
- Response was defined as $\geq 40\%$ \searrow on Panic Disorder Severity Survey/Clinical Global Impression score, or $\geq 50\%$ \searrow in panic frequency, or score 1 or 2 on Clinical Global Impression of Improvement scale
- Remission: as defined by global judgement of the original investigators (e.g. panic free and no or minimal symptoms according to the Clinical Global Impression Severity Scale)

Tr. panique – TCC + AD vs TCC



En fin de traitement

- Réponse ou rémission (amélioration globale ou anxiété): pas de différence

6 à 24 mois après la fin du traitement

- Réponse et/ou rémission : pas de différence

Furukawa 2007

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
MA	Panic disorder +/- agoraphobia +/- other physical or mental disorders. Mean age 34-38y	4/307	Acute phase treatment (2 to 4 m)	CBT + AD vs CBT	Response	RR= 1,09 (95%CI 0,90 to 1,31)
		2/223			Remission	RR= 1,22 (95%CI 0,98 to 1,52)
		2/93			Anxiety	SMD= -0,09 (95%CI -0,32 to 0,49)
		2/74			Depression	SMD= -0,31 (95%CI -1,12 to 0,49)
		3/263			Dropouts for any reason	RR= 1,06 (95%CI 0,65 to 1,72)
		3/263			Dropouts due to AE	RR= 8,82 (95%CI 1,64 to 47,37)
		1/142	Continued treatment	Response/remission	RR= 1,37 (95%CI 0,98 to 1,92)	
		1/142		Dropouts for any reason	RR= 0,68 (95%CI 0,21 to 2,21)	
		3/223	6-24 m after discontinuation		Response/remission	RR= 0,84 (95%CI 0,62 to 1,13)

- AD= antidepressant (imipramine, clomipramine, lofepramine, moclobemide, paroxetine, fluvoxamine)
- AE= adverse events
- Response was defined as $\geq 40\%$ \searrow on Panic Disorder Severity Survey/Clinical Global Impression score, or $\geq 50\%$ \searrow in panic frequency, or score 1 or 2 on Clinical Global Impression of Improvement scale

TAG – TCC online



Amberg 2014

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	GAD Adults Mean age 42y	4/ 271	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety (PSWQ)	Internet CBT superior to waiting list SMD = 0,84 (95%CI 0,45 to 1,23)
		1/ 99		Internet CBT with non-clinical support (technician) vs waiting list	Anxiety (PSWQ)	Internet CBT superior to waiting list No data

- PSWQ: Penn State Worry Questionnaire

Phobie spécifique – TCC online



Arnberg 2014

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Spider phobia Adults Mean age 26y	1/ 30	4w	Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (BAD)	NS

- BAT: Behavioral approach test

Phobie sociale – TCC online

Arnberg 2014

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Social Phobia Adults Mean age: 36y	1/ 126	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (LSAS)	ES = 0,4 (95%CI 0,03 to 0,78) Internet CBT at least non-inferior
		8/709		Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety (SIAS)	Internet CBT > waiting list SMD = 0,85 (95%CI 0,66 to 1,05)
		1/66		Internet CBT without therapist support vs waiting list	Anxiety (SPS, SIAS)	NS

- LSAS: Liebowitz Social Anxiety Scale
- SPS: Social Phobia Scale
- SIAS: Social Interaction Anxiety Scale

Trouble panique - TCC online

Arnberg 2014

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR	Panic disorder Adults Mean age 37-42y	3/151	8 to 12 w	Internet CBT with therapist support vs waiting list	Anxiety	I-CBT > Waiting list No data
		1/49		Internet CBT with therapist support vs individual CBT	Anxiety (BSQ)	NS
		1/93		Internet CBT with therapist support vs group CBT	Anxiety (PDSS)	NS

- BSQ: Body Sensation Questionnaire
- PDSS: Panic Disorder Severity Scale - Self -report

Antidépresseur + benzodiazépine vs antidépresseur

Très peu de données

- **TAG**

- Pas d'étude

TAG
RESUME

- **Phobie sociale**

- Pas de différence (1 RCT n=28)

PHOBIE SOCIALE
RESUME

- **Trouble panique**

- Amélioration plus rapide sous association (3 RCT n=48 n=50 n=60)
- Aggravation initiale de l'anxiété pas forcément évitée (1 RCT n=48)

TROUBLE
PANIQUE
RESUME

Antidépresseur + neuroleptique ?

- **TAG**

Ajout d'une neuroleptique atypique en cas de non-réponse sous antidépresseur:

Pas de différence statistiquement significative

TAG
RESUME

TCC vs médicament



TCC au moins aussi efficace qu'un médicament

- **TAG**
 - TCC au moins aussi efficace qu'un médicament (BDZ surtout étudiées)
- **Phobie sociale**
 - Pas de différence entre TCC et antidépresseur
 - Thérapie d'exposition plus efficace qu'un antidépresseur (SSRI) (à distance de la fin du traitement)
- **Trouble panique**
 - TCC au moins aussi efficace qu'un médicament (AD surtout étudiés)

TAG
RESUME

PHOBIE SOCIALE
RESUME

TROUBLE
PANIQUE
RESUME

Association TCC + médicament vs monothérapie



Si traitement médicamenteux, l'ajout d'une TCC apporte ou n'apporte pas de plus-value

Si TCC, l'ajout d'un médicament n'apporte pas de plus-value, et peut même s'avérer moins avantageux en cas de phobie sociale dans le cadre d'une thérapie d'exposition

TAG
RESUME

- **TAG**

- Si R/ BDZ, l'ajout d'une TCC peut apporter une plus-value en fin de traitement, et certainement à distance du traitement
- Si TCC, l'ajout d'une BDZ n'apporte pas de plus-value

- **Phobie sociale**

- Si R/ AD, l'ajout d'une TCC n'apporte pas de plus-value
- Si TCC, l'ajout d'un antidépresseur n'apporte pas de plus-value;

L'ajout d'un antidépresseur peut même s'avérer moins avantageux dans le cadre d'une thérapie d'exposition (à distance de la fin du traitement)

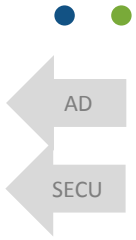
PHOBIE SOCIALE
RESUME

- **Trouble panique**

- Si R/ AD, l'ajout d'une TCC apporte une plus-value (en fin de traitement, mais pas à distance du traitement)
- Si TCC, l'ajout d'un antidépresseur n'apporte pas de plus-value

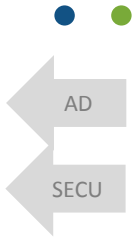
TROUBLE
PANIQUE
RESUME

Antidépresseurs – Effets indésirables



Tous antidépresseurs	<ul style="list-style-type: none">• Troubles sexuels fréquents (érection, éjaculation, libido, orgasme) (surtout SSRI, duloxétine, venlafaxine)• \searrow seuil convulsif (surtout ATC, surtout à dose élevée, surtout si ATCD épilepsie)• Tremblements et sudation exagérée• Hépatotoxicité• Hyponatrémie (surtout SSRI, chez les personnes âgées, avec risque d'agitation et de confusion)• Pensées et comportements suicidaires (surtout SSRI)• Symptômes de sevrage (attention court temps de demi-vie: paroxétine, venlafaxine)• Effets anticholinergiques (surtout ATC et apparentés, paroxétine, mirtazapine)• Risque d'épisode maniaque chez patients atteints d'un trouble bipolaire (surtout ATC et venlafaxine)• Effet tératogène ne peut être exclu. Paroxétine : suspicion risque de malformations cardiaques majeures chez le fœtus
Inhibiteurs de recapture sélectifs	SSRI <ul style="list-style-type: none">• Effets gastro-intestinaux fréquents (nausées, diarrhée ...)• Effets indésirables centraux fréquents (céphalées, vertiges, agitation, insomnie, sédation ...).• Syndrome sérotoninergique• Manifestations extrapyramidales (ex tremblements)• Hémorragies, p. ex. au niveau du système gastro-intestinal, de la peau et des muqueuses• Paroxétine: effets anticholinergiques• (Es)citalopram : allongement de l'intervalle QT, avec risques de torsades de pointes

Antidépresseurs – Effets indésirables



Inhibiteurs de recapture non-sélectifs	ATC et apparentés	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de poids • Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées
	Duloxétine et venlafaxine (noradrénaline et sérotonine)	<ul style="list-style-type: none"> • Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline et l'imipramine) • Sédation (surtout amitriptyline, doxépine, maprotiline). D'autres antidépresseurs sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline); ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie
Agissant sur les neurorécepteurs		<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME ANTICHOLINERGIQUE • Duloxétine : surtout nausées, sécheresse de bouche, somnolence, céphalées, syndrome sérotoninergique • ↗ tension artérielle , ↗ fréquence cardiaque • Allongement de l'intervalle QT et trouble du rythme (venlafaxine) • Dépersonnalisation (venlafaxine) • Effets anticholinergiques • Miansérine, mirtazapine et trazodone: sédation • Mirtazapine et trazodone: effets anticholinergiques • Trazodone: priapisme • Miansérine et mirtazapine: prise de poids (fréquent), risque d'agranulocytose

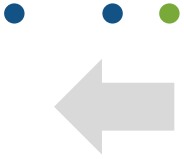
Antidépresseurs – Interactions



Inhibiteurs de recapture sélectifs	SSRI	<ul style="list-style-type: none"> • P450, en tant que substrat ou inhibiteurs NB (es)citalopram et sertraline n'inhibent pas de façon notable • Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques • Risque accru d'hémorragie (certainement avec la fluoxétine et la fluvoxamine (inhibition du 2C9), probablement aussi avec les autres SSRI) avec les antithrombotiques • Aggravation des effets indésirables extrapyramidaux des antipsychotiques • Risque accru d'hémorragie gastro-intestinale avec les AINS et l'AAS • Risque accru d'hyponatrémie avec les diurétiques
Inhibiteurs de recapture non-sélectifs	ATC et apparentés	<ul style="list-style-type: none"> • P450, surtout en tant que substrats • Autres anticholinergiques • √ effet des antihypertenseurs à action centrale • Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés p. ex. comme décongestionnants • Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques
Agissant sur les neuro-récepteurs	Duloxétine Venlafaxine Trazodone	<ul style="list-style-type: none"> • P450 (inhibition 2D6) • Syndrome sérotoninergique en cas à d'autres substances à action sérotoninergique • Substrat CYP3A4 • Syndrome sérotoninergique si association à d'autres substances sérotoninergiques

MEDICAMENTS SEROTONINERGIQUES

Syndrome sérotoninergique

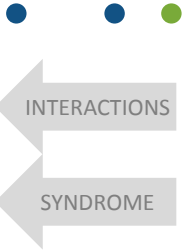


- Pas de définition consensuelle précise,
Série de symptômes diversement associés d'un patient à l'autre
Surtout sous SSRI ou IMAO, en association avec au moins un autre médicament sérotoninergique

Apparition	Symptômes
<ul style="list-style-type: none">• (éventuellement brutale)• simultanée ou séquentielle• de symptômes<ul style="list-style-type: none">• pouvant nécessiter hospitalisation• voire entraîner le décès	<ul style="list-style-type: none">• psychiques: agitation, confusion, hypomanie, voire coma• végétatifs: hypotension, hypertension, tachycardie, frissons, hyperthermie, sudation• moteurs: myoclonies, tremblements, hyperréflexie, rigidité, hyperactivité• digestifs: diarrhée

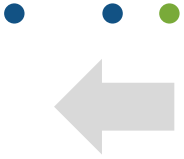
MEDICAMENTS SEROTONINERGIQUES

Médicaments à action sérotoninergique



Antitussifs	Dextrométhorphane
Certains analgésiques morphiniques	Fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, tramadol
Certains antipsychotiques	
Antidépresseurs	SSRI
	IMAO
	ATC : amitriptyline, clomipramine, imipramine
	Duloxétine, trazodone, venlafaxine
	Lithium
	Miansérine, mirtazapine, millepertuis
Triptans et dérivés de l'ergot	
Linézolide	
Bupropion	
Atomoxétine	
Antiémétiques	Sétrons
Dapoxétine	

Syndrome anticholinergique



Effets anticholinergiques centraux

- Confusion, désorientation, troubles amnésiques, hallucinations visuelles
- Délire, agitation, irritabilité, agressivité

Effets anticholinergiques périphériques

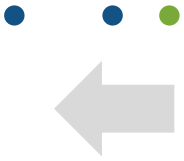
- Mydriase, vision trouble (accommodation), parfois glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen
- Bouche sèche, nausées, constipation, reflux gastro-œsophagien
- Difficulté à uriner
- \searrow transpiration
- Bradycardies transitoires suivies de tachycardies

Patients à risque

- Agés: plus sensibles aux effets centraux
- Prédisposés à rétention urinaire (hypertrophie prostate, ...)
- Troubles du transit intestinal
- Angle iridocornéen étroit
- Reflux gastro-œsophagien
- Troubles de conduction cardiaque

Attention à l'addition de plusieurs médicaments anticholinergiques

Allongement de l'intervalle QT – Arythmie



- ATC
 - Allongement du QT et autre influence sur le rythme
- SSRI
 - Citalopram, escitalopram
 - Effet de classe ?
- Venlafaxine
- Arythmie généralement si plusieurs facteurs de risque
 - Facteur de risque médicamenteux + non-médicamenteux
 - Plusieurs médicaments pouvant allonger l'intervalle QT
 - Un médicament allongeant l'intervalle QT + un médicament inhibiteur enzymatique, bradycardisant (ivabradine, inhibiteurs des cholinestérases, sotalol), ou à l'origine de troubles électrolytiques

FACTEURS DE
RISQUE

Allongement de l'intervalle QT – Arythmie

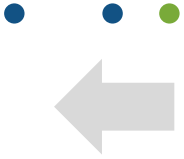


Facteurs de risque

> 65ans, femme, pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, ischémie, bradycardie, bloc AV 2° et 3° degré), troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie), allongement congénital de l'espace QT

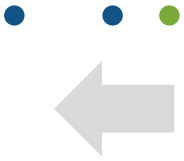
Antiarythmiques	Surtout disopyramide, sotalol, et moins fréquemment flécaïnide
Antiémétique	Dompéridone (prudence > 30 mg/j), ondansétron (surtout doses élevées IV)
Antipsychotiques	Surtout déhydrobenzépéridol, pimozide, sertindol et halopéridol à doses élevées
Antidépresseurs	Tricycliques (surtout en cas de surdosage), (es)citalopram, venlafaxine
Anti-infectieux	Erythromycine (surtout par voie IV), azithromycine, clarithromycine, télithromycine, moxifloxacine (dans une moindre mesure également la lévofloxacine et l'ofloxacine), chloroquine, hydroxychloroquine, artéméter + luméfantine, arténimol + pipéraquline, pentamidine, inhibiteurs de la protéase virale (atazanavir, lopinavir, saquinavir)
Antitumoraux	
Méthadone	

Antidépresseurs – Risque suicidaire



- **Critères d'évaluation variés** dans les études (idées, comportements, suicide, ...)
 - **Effets indésirables** des antidépresseurs
 - ↗ anxiété, ...
 - **Données factuelles**
 - MA 372/99231 RCT double aveugle antidépresseur vs placebo – Adultes – Toute indication
 - **Risque âge-dépendant en cas de pathologie psychique**
 - < 25 ans : risque de comportement suicidaire OR 2,30 (IC95% 1,04 à 5,09)
 - 25-64 : effet neutre sur les comportements suicidaires et peut-être protecteur sur les idées suicidaires
 - ≥ 65 ans : ↘ risque de pensées et comportements suicidaires
- **attention si adulte jeune**

Antidépresseur – Arrêt traitement



Symptômes de sevrage

Généralement légers et auto-limitants au bout d'une semaine

- Symptômes grippaux
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles de l'équilibre
- Troubles extrapyramidaux
- Symptômes neuropsychiques: insomnie

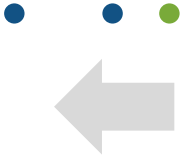
! Paroxétine – Venlafaxine !

Recommandation

- Sevrage progressif en 4 semaines conseillé; période plus longue si paroxétine ou venlafaxine
- Si symptômes de sevrage
 - Légers : surveiller et rassurer
 - Sévères : envisager de réintroduire l'antidépresseur à la dose qui était efficace (ou un autre antidépresseur de la même classe à $t_{1/2}$ vie plus long), et réduire progressivement en observant les symptômes

TEMPS DEMI VIE

Antidépresseurs – Temps de demi-vie



- **Court**
 - Paroxétine : +/- 24h
 - Fluvoxamine : 17-22h
 - Venlafaxine : 5 ± 2 h (métabolite actif 11 ± 2 h)
 - Probabilité plus élevée de symptômes de sevrage et/ou de leurs gravités
 - Importance de diminuer progressivement lors de l'arrêt
- **Très long**
 - Fluoxétine : 4-6 jours (métabolite actif 4-16 jours)
 - Eviter chez les sujets âgés

Benzodiazépines – Sécurité

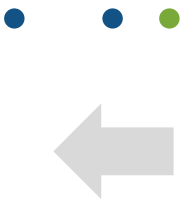
BDZ

SECU

Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">• Somnolence, \searrow capacités de conduite d'un véhicule, troubles de la mémoire et de la concentration• Confusion, ataxie et chute, surtout chez les personnes âgées• Sensations vertigineuses, dysarthries, tremblements, dépression• Dépression respiratoire• Faiblesse musculaire• Trouble de la déglutition• Réactions paradoxales avec aggravation de l'insomnie, angoisse, agitation, agressivité, conduites automatiques et amnésies• A long terme : \nearrow mortalité, tr cognitifs persistants à distance de l'arrêt de la benzo• Effet résiduel pendant la journée (hangover) en cas d'utilisation comme hypnotique• Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables après 1 à 2 sem de traitement• Dépendance psychique et physique après 1 à 2 semaines de traitement• Manifestations de sevrage à l'arrêt: angoisse, insomnie, troubles de la perception allant jusqu'à des phobies, des réactions maniaques et d'autres manifestations psychotiques, rarement des convulsions
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Conduite d'un véhicule ou certaines situations dangereuses (ex cadre du travail)• Sédation exagérée et de longue durée, surtout si doses élevées, chez les personnes âgées, en présence d'affections hépatiques• Syndrome d'apnées du sommeil
CI	<ul style="list-style-type: none">• Grossesse et allaitement• Myasthénie grave, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnées du sommeil, IH sévère
Interactions	<ul style="list-style-type: none">• Alprazolam, midazolam et triazolam : substrats du CYP3A4• Diazépam : substrat du CYP2C19• Sédation exagérée si prise concomitante d'alcool ou d'autres médicament sédatifs

\nearrow MORTALITE

Benzodiazépines – Mortalité

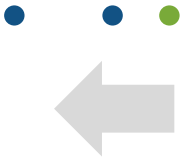


Weich 2014

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Retrospective cohort	Age > 16y UK Primary care	104145	Average 7,6y	Anxiolytic or hypnotic drug prescription* vs control	All cause mortality	HR = 3,32 (95%CI 3,19 to 3,45)
				Benzodiazepines		HR = 3,68 (95%CI 3,52 to 3,85)
				Benzodiazepines (different DDD)		Doses-response relation

- *64% benzodiazepines, 23% Z-drugs and 23% others (melatonin, hydrozine, barbiturates excluded)
- Dose-response pattern for all the three classes of study drug
- After excluding deaths in the first year, there were about four excess deaths linked to drug use per 100 people followed for an average of 7,6 years

Benzodiazépine – Arrêt traitement



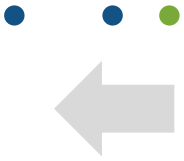
Symptômes de sevrage

- **Angoisse**, insomnie
- Troubles de la perception allant jusqu'à des phobies
- Réactions maniaques et autres manifestations psychotiques
- Rarement des convulsions

Recommandation

- Réduction graduelle préférable à arrêt brutal
- Sevrage progressif en 10 semaines conseillé
- Pas indiqué de changer de type de benzodiazépine (demi vie courte versus longue) avant de réduire progressivement les doses
- Ajout d'un médicament (propranolol, progestérone ou hydroxyzine) non-indiqué
- Carbamazépine : pourrait être prometteuse chez les patients recevant des doses quotidiennes élevées mais ses conditions d'utilisation doivent encore être précisées

Prégabaline – Sécurité



Effets indésirables

• Neuropsychiques

• Très fréquents (>1/10) : somnolence, vertiges

• Fréquents (>1/100 à <1/10) : ataxie, tr de la coordination, tremblements, dysarthrie, tr de la mémoire, de l'attention, paresthésies, sédation, tr de l'équilibre, léthargie, céphalée; humeur euphorique, confusion, irritabilité, \searrow libido, désorientation, insomnie

• Peu fréquents (>1/1000 à <1/100) : syncope, stupeur, myoclonie, hyperactivité psychomotrice, agueusie, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, tr cognitif, trouble du langage, hyporéflexie, hypoesthésie, amnésie, hyperesthésie, sensation de brûlure; hallucinations, attaques de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, \nearrow libido, anorgasmie, apathie

• Rares (>1/10 000 à <1/1 000) : hypokinésie, parosmie, dysgraphie; désinhibition, excitation psychique

• Fréquence indéterminée : perte de connaissance, altération fonction mentale, convulsions; agression

• Autres

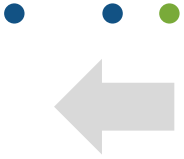
• Fréquents : vision trouble, diplopie; vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences; tr de l'érection; \nearrow poids; tr de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème

• Peu fréquents : anorexie, hypoglycémie, tr visuels dont anomalie du champ visuel et \searrow acuité, tachycardie, BAV 1^{er} ; bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypotension, hypertension; dyspnée; éruption papuleuse, hyperhydrose; plaintes musculo-squelettiques, incontinence urinaire, dysurie; dysfonction sexuelle; chutes; \nearrow CPK, \nearrow GOT, \nearrow GPT, \searrow plaquettes

• Rares : neutropénie; perte de la vision périphérique, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, photopsie; tachy- brady- arythmie sinusale; ascite, pancréatite; rhabdomyolyse; IR; œdème généralisé, hyperthermie; \nearrow glycémie, \searrow K⁺, \searrow GB, \nearrow créat

• Fréquence indéterminée : Hypersensibilité, Quincke; perte de la vue; IC congestive, \nearrow QT, œdème pulmonaire; Stevens-Johnson; rétention urinaire

Prégabaline – Sécurité



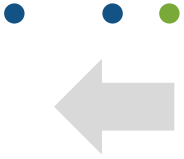
Précautions d'utilisation	<ul style="list-style-type: none">• Diabétique (prise de poids)• Personnes âgées (chutes liées à somnolence, vertiges)• Fonction cardiovasculaire altérée• Insuffisance rénale: \searrow posologie• Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines• Surveiller pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires• Toxicomanie (risque d'abus)
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité à la substance• Grossesse (sauf nécessité absolue) et allaitement
Interactions	<ul style="list-style-type: none">• Non-métabolisée, ni inductrice ni inhibitrice du cytochrome P450 → Laisse prévoir assez peu d'interactions pharmacocinétiques• Éliminée par voie rénale sous forme inchangée → ! Médicaments pouvant provoquer une IR (ex. diurétiques ou AINS)• Addition d'effets neuropsychiques avec de nombreux médicaments• Médicaments pouvant entraîner une constipation tels que les analgésiques opioïdes

Antiépileptiques – Risque suicidaire

Risque accru de pensées ou de comportements suicidaires

- **x2** (0.43%) que sous placebo (0.22%)
- N=199; n=27863 principe actif; n=16 029 contrôles
- Indications concernées : épilepsie, **troubles psychiatriques**, et autres dont migraine et douleur neuropathique
- Traitements concernés : carbamazépine, felbamate, **gabapentine**, lamotrigine, lévétiracetam, oxcarbazépine, **prégabaline**, tiagabine, topiramate, valproate, and zonisamide
- Une semaine après le début et tout au long du traitement

Prégabaline – Arrêt traitement



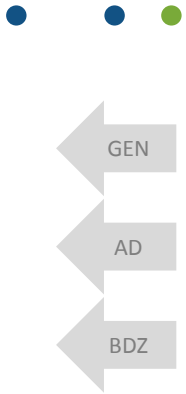
Symptômes de sevrage

- Syndrome grippal, céphalée, douleurs
- Insomnie, **anxiété**, nervosité, dépression
- Nausées, diarrhée
- Convulsion
- Hyperhidrose
- Etourdissements

Recommandation

- Diminution graduelle sur période minimale d'une semaine

Troubles anxieux – Recommandation



	Toujours tenir compte des préférences du patient		
	1 ^{ère} étape	2 ^{ème} étape	3 ^{ème} étape
Trouble anxieux généralisé	Informer	TCC (auto-traitement)	TCC (par thérapeute) ou antidépresseur (SSRI)
Phobie sociale			
Trouble panique +/- agoraphobie			
Phobie spécifique	Informer	TCC (auto-traitement)	TCC (par thérapeute)

Peu de souffrance et peu de dysfonctionnement social

Informer + auto-traitement (sur base techniques TCC) avec accompagnement par généraliste ou à distance (ex. internet)

Souffrance sévère et/ou dysfonctionnement social important, ou comorbidité psychique

TCC ou antidépresseur (légère préférence SSRI) (durée R/ 6-12 mois après rémission)

Monothérapie par benzodiazépine non-souhaitée

Dépression majeure sévère

Antidépresseur +/- ajouter TCC lorsque dépression suffisamment amendée

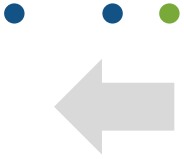
Monothérapie insuffisante

TCC + antidépresseur

Trac

Propranolol* 10 à 40 mg, 1/2h à 2h avant la prestation

Trouble anxieux – SSRI – Choix



- Trouble anxieux généralisé : pas de preuve claire qu'un médicament soit plus efficace ou mieux toléré qu'un autre
- Phobie sociale et trouble panique : études comparatives directes non-significatives en termes d'efficacité
- A prendre en considération
 - Médecin : expérience avec l'une ou l'autre molécule
 - Patient
 - Anticipation des effets indésirables
 - Comorbidité(s)
 - Précédentes expériences
 - Réponse positive chez un membre de la famille au premier degré
 - Interactions potentielles (moins de risque avec (es)citalopram et sertraline)
 - Enregistrement

	Trouble anxieux généralisé	Trouble panique	Phobie
Citalopram (Cipramil®)	-	trouble panique +/- agoraphobie	-
Escitalopram (Sipralaxa®)	trouble d'anxiété généralisée	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Paroxétine (Seroxat®)	trouble d'anxiété généralisée	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Sertraline (Serlain®)	-	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale

TAG – Trouble panique – Recommandation



Trouble anxieux suspecté ou diagnostiqué → étape 1 :

Informer, observer l'évolution des symptômes et du fonctionnement

Trouble anxieux diagnostiqué non-amélioré après étape 1 → étape 2 :

Intervention psychologique de faible intensité (y compris online) (auto-traitement avec ou sans assistance, psychoéducation en groupe, entraînement à la relaxation)

Trouble anxieux + dysfonctionnement social important, ou, non-amélioré après étape 2 → étape 3 :

- Intervention psychologique individuelle de haute intensité : TCC ou relaxation appliquée, ou
- Traitement médicamenteux
 - SSRI
 - Benzodiazépine : à ne pas proposer sauf à court terme pendant les crises
 - Antipsychotiques : pas en 1^{ère} ligne de soins

En fonction des préférences du patient, sur base d'information (effet probable/ risques des options thérapeutiques, notamment effets indésirables et sevrage des traitements médicamenteux)

Référer si

- Risque d'auto-mutilation ou de suicide
- Mésusage ou abus de produits, trouble de la personnalité, problèmes physiques complexes
- Auto-négligence
- Réponse inadéquate à étape 3

Posologies – Antidépresseurs

	Posologie pour médicaments enregistrés (mg/j), selon spécialité originale		
	Trouble anxieux généralisé	Trouble panique +/- agoraphobie	Anxiété sociale
Citalopram (Cipramil®)	-	1 ^{ère} sem 10 Ensuite 20 Optimale 20 à 30 Max 40	-
Escitalopram (Sipralexa®)	Initiale 10 Fonction réponse : ↗ Max 20	1 ^{ère} sem 5 Ensuite 10 Max 20	Usuelle 10 Après 2-4 sem : ↘ à 5 ou ↗ Max 20
Paroxétine (Seroxat®)	Recommandée 20 Fonction réponse : ↗ par 10 Max 50	Initiale 10 Fonction réponse : ↗ par 10 Recommandée 40 Max 60	Recommandée 20 Fonction réponse : ↗ par 10 Max 50
Sertraline (Serlain®)	-	1 ^{ère} sem 25 Ensuite 50 Fonction réponse : ↗ par 50/min 1 sem Max 200	
Moclobémide (Aurorix®)	-	-	3 1 ^{ers} jours 300 J ₄ 600 (en 2x)
Duloxétine (Cymbalta®)	Initiale 30 Entretien 60 Max 120	-	-
Venlafaxine (Efexor®)	Initiale 75 Palier de min 2 sem Max 225	1 ^{ère} sem 37,5 Ensuite 75 Palier de min 2 sem Max 225	Recommandée 75 Palier de min 2 sem Max 225

Médicaments enregistrés

	Trouble anxieux généralisé	Trouble panique	Phobie
Alprazolam (Xanax®)	anxiété	trouble panique +/- agoraphobie	-
Bromazépam (Lexotan®)	états d'anxiété	-	-
Clobazam (Frisium®)	états d'anxiété	-	-
Chlorazépate (Tranxene®)	états d'anxiété	-	-
Clotiazépam (Clozan®)	états d'anxiété	-	-
Cloxazolam (Akton®)	états d'anxiété	-	-
Diazépam (Valium®)	états d'anxiété	-	-
Loflazépate d'éthyle (Victan®)	anxiété généralisée	-	-
Lorazépam (Temesta®)	troubles de l'anxiété	-	-
Nordazépam (Calmday®)	troubles de l'anxiété	-	-
Oxazépam (Oxazepam EG®)	états d'anxiété	-	-
Prazépam (Lysanxia®)	anxiété	-	-
Citalopram (Cipramil®)	-	trouble panique +/- agoraphobie	-
Escitalopram (Sipralexa®)	trouble d'anxiété généralisée	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Paroxétine (Seroxat®)	trouble d'anxiété généralisée	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Sertraline (Serlain®)	-	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Moclobémide (Aurorix®)	-	-	trouble d'anxiété sociale
Duloxétine (Cymbalta®)	trouble d'anxiété généralisée	-	-
Venlafaxine (Efexor®)	trouble d'anxiété généralisée	trouble panique +/- agoraphobie	trouble d'anxiété sociale
Sulpiride (Dogmatil®)	traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété		
Prégabaline (Lyrica®)	trouble d'anxiété généralisée	-	-
Hydroxyzine (Atarax®)	traitement symptomatique de l'anxiété	-	-
Propranolol (Inderal®)	traitement des palpitations dans l'anxiété	-	-



Références



- (AEMTC 2015) <http://www.aemtc.ulg.ac.be/accueil/therapies-cognitivo-comportementales/definition-des-tcc.html>
- (Allgulander 2001) Allgulander et al. Venlafaxine extended release in the treatment of generalised anxiety disorder. Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22.
- (Amberg 2014) Amberg FK, Linton SJ, Hultcrantz M, et al. Internet-delivered psychological treatments for mood and anxiety disorders: a systematic review of their efficacy, safety, and cost-effectiveness. *PLoS One*. 2014 May 20;9(5):e98118. doi: 10.1371/journal.pone.0098118. eCollection 2014.
- (Amir 2009) Amir N, Beard C, Cobb M, Bomyea J. Attention modification program in individuals with generalized anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* 2009;118:28-33.
- (ANAES 2001) ANAES. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. Mars 2001.
- (Australian Prescriber 2013) Duloxetine and serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2013;36 December.
- (Azermai 2012) Azermai M, Bourgeois J. Efficacité et utilité comparées des antipsychotiques utilisés hors indication chez des adultes. *Minerva* 2012;10:75-76. Analyse de: Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.

- (Bagby 2006) Bagby RM and Quilty LC. Review: Cognitive-behavioural therapy is more effective than control and similarly effective to pharmacotherapy for generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:43. Commentary on: Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95.
- (Bakker 2002) Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta- analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:163-7.
- (Baldwin 2011) Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199 doi:10.1136/bmj.d1199.
- (Barlow 2000) Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2529-36.
- (Bartholomeeusen 2001) Bartholomeeusen S, Buntinx F, De Cock L, Heyrman J. Het voorkomen van ziekten in de huisartspraktijk. Intego, Leuven 2001.
- (Bernstein 1998) Bernstein GA et al. Cognitive behavioural therapy improved symptoms in children with anxiety disorders. *Evidence-Based Mental Health* 1998;1:43. Comment on: Kendall PC, Flannery-Schroeder E, Panichelli-Mindel DSM et al. Therapy for youths with anxiety disorders: a second randomized clinical trial. *Consult Clin Psychol* 1997;65:366-80.
- (Bijl 2004) Bijl D. SSRI's en kinderen met depressie: verhoogd risico van suïcidaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:81-4.
- (Blanco 2003) Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, et al. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depression and Anxiety* 2003;18:29-40.

- (Blanco 2010) Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, et al. A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:286-95.
- (Blanco 2013) Blanco et al. The evidence-base pharmacotherapy of social anxiety disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:235-49.
- (Blomhoff 2001) Blomhoff et al. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
- (BMJ 2007) BMJ updates. Second generation antidepressants should remain an option for children and adolescents with depression or anxiety. *BMJ* 2007;335:607. Comment on: Bridge et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. *JAMA* 2007;297:1683-96.
- (Boettcher 2014) Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
- (Bögels 2007) Bögels SM. Bibliotherapy is more effective than waiting list for reducing childhood anxiety disorder, but not as effective as group cognitive behavioural therapy. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:22. Commentary on: Rapee RM, Abbott MJ, Lyneham HJ. Bibliotherapy for children with anxiety disorders using written materials for parents: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:436-44.
- (Brett 2003) Brett AS. Paroxetine for generalized anxiety. *Journal Watch*, april 29, 2003. Commentary on: Rickels K et al. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003;160:749-56.

- (Bruffaerts 2004) Bruffaerts R, Bonnewyn A, Van Oyen H, Demarest S, Demyttenaere K. Zorggebruik voor mentale stoornissen in België. *Tijdschr voor Geneeskunde* 2004;60:790-9.
- (Burrows 1993) Burrows GD, Judd FK, Norman TR. Long-term drug treatment of panic disorder. *J Psychiatr Res* 1993;27(suppl 1):111-25.
- (Carbon 2011) Carbon M, Correll CU. Review: quetiapine monotherapy improves response and remission compared with placebo in generalised anxiety disorder. *EBMH* 2011;14:109. Comment on: LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:326-33.
- (CBIP 2015) CBIP 2015. Répertoire Commenté des Médicaments online. www.cbip.be Consulté en 01/2015
- (CBO 2003) CBO. Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen 2003. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, CBO en het Trimbos-instituut.
- (Clark 1986) Clark DM. A cognitive approach to panic. *Behav Res Ther* 1986;24:461-70.
- (Coyle 2001) Coyle JT. Drug treatment of anxiety disorders in children. *N Engl J Med* 2001;344:1326-7.
- (CRD 1998a) Centre for Reviews and Dissemination. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications (structured abstract). CRD database number: DARE-981749. Original article: Casacalenda N, Boulenger JP. Pharmacologic treatments effective in both generalized anxiety disorder and major depressive disorder: clinical and theoretical implications. *Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43:722-30.

- (CRD 1998b) Centre for Reviews and Dissemination. The treatment of social phobia a critical assessment. Original article Stravynski A, Greenberg D. The treatment of social phobia a critical assessment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;98:171-181. CRD database number DARE-981694.
- (CRD 2000) Centre for Reviews and Dissemination. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder (structured abstract). Original article: Mahe V, Balogh A. Long-term pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2000;15:99-105. CRD database number: DARE-20003680.
- (CRD 2002) Centre for Reviews and Dissemination. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination (structured abstract). Original article: Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination. *Biological Psychiatry* 2002;52:987-997. DARE-20026727.
- (CRD 2005) Centre for Reviews and Dissemination. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder (structured abstract). CRD database number: DARE 31/07/2005.
- (CRD 2006) CRD Summary 31/07/2006. Comment on: Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 2005;88(1):27-45. DOI 10.1016/j.jad.2005.05.003
- (CRD 2012). LaLonde CD, Van Lieshout RJ. Treating generalized anxiety disorder with second generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. DARE 22/01/2012.
- (Davidson 1999) Davidson JR et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:528-35.
- (Davidson 2004) Davidson JR et al. Fluoxetine, comprehensive cognitive behavioral therapy, and placebo in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1005-13.

- (De Meyere 2001a) De Meyere M. Cognitieve gedragstherapie of imipramine bij paniekstoornissen. *Huisarts Nu* (Minerva) 2001;30:464-7.
- (De Meyere 2001b) De Meyere M. Venlafaxine bij gegeneraliseerde angst. *Huisarts Nu* (Minerva) 2001;30:468-71.
- (Depping 2010) Depping AM, Komossa K, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.
- (Devi 2012) Devi S. Antidepressant-suicide link in children questioned. *Lancet* 2012;379:791.
- (Dodd 2011) Dodd HF, Hudson JL. Parent-child CBT reduces anxiety disorders among children aged 4-7 years. *Evidence-Based Mental Health* 2011;14:18. Commentary on: Hirshfeld-Becker DR, Masek B, Henen A, et al. Cognitive behavioral therapy for 4- to 7-year-old children with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:498-510.
- (Donovan 2010) Donovan MR, Glue P, Kolluri S, Emir B. Comparative efficacy of antidepressants in preventing relapse in anxiety disorders – A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2010;123:9-16.
- (DSM-5) American Psychiatric Association. Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5). Nederlandse vertaling van Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Uitgeverij Boom, Amsterdam 2014. 1211 pagina's, isbn 978-90-895-3222-0.
- (DTB 1993). Psychological treatment for anxiety – an alternative to drugs? *Drug and Therapeutics Bulletin* 1993;31:73-5.
- (DTB 1997). Stopping panic attacks. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1997;35:58-62.

- (Dugas 2010) Dugas MJ, Brillon P, Savard P, et al. A randomized clinical trial of cognitive-behavioral therapy and applied relaxation for adults with generalized anxiety disorder. *Behav Ther* 2010;41:46-58.
- (Farmacotherapeutisch Kompas 2012) Farmacotherapeutisch Kompas. Centraal zenuwstelsel (psychische aandoeningen). www.fk.cvz.nl. Consulté le 20.03.2012
- (FDA 2008)
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>
- (Foa 2002) Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987-97.
- (Folia 2001). Traitement médicamenteux du trouble anxieux généralisé. *Folia Pharmacotherapeutica* 2001;28:88-90. www.cbip.be
- (Folia 2002a) CBIP. Kava-Kava et hépatotoxicité. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002a;29:27. www.cbip.be
- (Folia 2002b). Usage rationnel des benzodiazépines. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002b;29:82-90. www.cbip.be
- (Folia 2004a). Utilisation d'antidépresseurs chez les enfants et les adolescents souffrant de dépression: état de la question. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004a;31:100-3. www.cbip.be
- (Folia 2004b) CBIP. Avertissement à propos de certains antidépresseurs utilisés chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* 2004b;31:7. www.cbip.be
- (Folia 2015) CBIP. Le syndrome sérotoninergique et le syndrome neuroleptique malin. *Folia Pharmacotherapeutica* 02/2008. www.cbip.be

- (Frazier 2011) Frazier JA. Review: limited evidence for use of second-generation antipsychotics in anxiety disorders. *Evidence-Based Mental Health* 2011;14:76. Comment on: Depping AM, Komossa K, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008120. DOI: 10.1002/14651858.CD008120.pub2.
- (Fricchione 2004) Fricchione G. Generalized anxiety disorder. *N Eng J Med* 2004; 351:675-82.
- (Furukawa 2007) Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI: 10.1002/14651858.CD004364.pub2.
- (Furukawa 2007) Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI: 10.1002/14651858.CD004364.pub2.
- (Furukawa 2011) Furukawa TA. Drug treatment for generalised anxiety disorder. More head to head trials are needed to confirm apparent differences in effectiveness. *BMJ* 2011;342:608-9.
- (Gale 2003) Gale C. Commentary: Putting research into practice. *BMJ* 2003;326:702.
- (Gale 2004) Gale C, Oakly-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2004;12:1435-57.
- (Gale 2006) Gale C, Oakley-Browne M. Generalised anxiety disorder. *Clin Evid* 2006;15:1407-23.
- (Gale 2007) Gale C, Millichamp J. Generalised anxiety disorder. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited Dec 20]. www.clinicalevidence.com
- (Gale 2007) Gale C. Escitalopram 10 mg daily is more effective than paroxetine and placebo for generalised anxiety disorder. *Evid Based Ment Health* 2007;10:45. Commentary on: Baldwin DS, Huusom AKT, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder—randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264–72.

- (Gaudiano 2006) Gaudiano BA. Review: cognitive behavioural therapy is an effective treatment for depression, panic disorder, and generalised anxiety disorder, but may be less effective in severe cases. *Evidence-based Mental Health* 2006;9;80. Commentary on: Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;40:9-19.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Furukawa TA, Watanabe N, Churchill R. Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004364. DOI : 10.1002/14651858.CD004364.pub2.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:170-9.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Hedges DW, Brown BL, Shwalb DA, Godfrey K, Larcher AM. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in adult social anxiety disorder: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 102-11.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005;88:27-45.
- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull* 2005;131:785-95. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:43.

- (Gebu 2014) Gebu 2014 au sujet de Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD001206.pub2.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van angststoornissen bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:110-6.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90 au sujet de Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 2011;56:558-66.
- (Gebu 2014) Gebu 2014. De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48:83-90 au sujet de Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:142-50.
- (Geddes 2004) Geddes JR, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors. *BMJ* 2004;329:809-10.
- (Geddes 2009) Geddes JR. Risk of suicidal behaviour in adults taking antidepressants. *BMJ* 2009;339:411-12.
- (Geller 2014) Geller B. Long-term outcome in children with anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* 2015, February 20. Comment on: Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.418610.1001/jamapsychiatry.2013.4186.

- (Gibbons 2012) Gibbons RD, Brown CH, Davis JM, et al. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment. Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012;doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2048
- (Ginsburg 2014) Ginsburg GS, Becker EM, Keeton CP, et al. Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4186.
- (Gould 1995) Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clinical Psychology Review* 1995;15:819-44.
- (Gould 1997) Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioural and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behaviour Therapy* 1997;28:285-305
- (Guaiana 2010) Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD006815. DOI: 10.1002/14651858.CD006815.pub2.
- (Hansen 2008) Hansen RA, Gaynes BN, Gartlehner G, Moore CG, Tiwari R, Lohr KN. Efficacy and tolerability of second-generation antidepressants in social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:170-79.
- (Hassink-Franke 2012) Hassink-Franke Lieke, Terluin Berend, van Heest Florian, Hekman Jan, van Marwijk Harm, van Avendonk Mariëlle. *NHG Standaard Angst M62 (herziening versie 2004)*, Nederlands Huisartsen Genootschap 2012. <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-angst>

- (Hazell 2001) Hazell P. Fluvoxamine reduced symptoms of social phobia, separation anxiety disorder, and generalised anxiety disorder in children. *Evidence-Based Mental Health* 2001;4:116. Commentary on: The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Engl J Med* 2001;344:1279-85.
- (Heimberg 2001) Heimberg RG. Current status of psychotherapeutic interventions for social phobia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl1):36:42.
- (Heyrman 2008) Heyrman J, Declercq T & Rogiers R. Depressie bij volwassenen: aanpak door de huisarts. *Huisarts Nu* 2008;37,284-317.
- (Hudson 2009) Hudson JL. Short term CBT and sertraline, alone or in combination, reduce anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2009;12:88. Comment on: Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioural therapy, sertraline or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753-66.
- (Hunot 2007) Hunot V, Churchill R, Teixeira V, Silva de Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001848. DOI: 10.1002/14651858.CD001848.pub4.
- (Ipser 2009) Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD005170. DOI: 10.1002/14651858.CD005170.pub2
- (James 2013) James A, Soler A, Weatherall R. Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD004690. DOI:10.1002/14651858.CD004690.pub3.

- (Kapczinski 2003) Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Cunha A, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003592. DOI:10.1002/14651858.CD003592.
- (Katon 2006) Katon WJ. Panic disorder. *N Engl J Med* 2006;354:2360-7.
- (KCE 2014) <http://kce.fgov.be/news/internet-delivered-psychological-treatments-for-mood-and-anxiety-disorders>
- (KCE 2014) <https://kce.fgov.be/fr/news/traitements-psychologiques-des-troubles-de-l%E2%80%99humeur-et-des-troubles-anxieux-%C3%A9valuation-de-la-th#VHSNLGPzhXk>
- (Kennard 2011) Kennard B. Twelve weeks' sertraline and CBT in young people with anxiety disorders increases likelihood of no longer having the diagnosis compared with placebo or monotherapy, but residual symptoms remain. *EBMH* 2011;15:71. Comment on: Ginsburg GS, Kendall PC, Sakolsky D, et al. Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: findings from the CAMS. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:806-13.
- (Kumar 2004) Kumar S, Oakley-Browne M. Panic disorder. *Clin Evid* 2004;12:1474-81.
- (Kumar 2005) Kumar S. Coordinated care consisting of cognitive behavioural therapy plus medication improves panic disorder. *Evidence-based Mental Health* 2005;8:110. Commentary on: Roy Byrne PP, Craske MG, Stein MB, et al. A randomized effectiveness trial of cognitive-behavioral therapy and medication for primary care panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:290-8.
- (Kumar 2009) Kumar S, Malone D. Panic Disorder. *BMJ Clin Evid* [online] 2009 [cited sept 4]. <http://clinicalevidence.bmj.com>

- (Lecrubier 1997) Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R and the Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997;95:145-52.
- (Lenox-Smith 2003) AJ, Reynolds A. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 2003;53:772–7.
- (Lenze 2009) Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:295-303.
- (Liebowitz 2014) Liebowitz MR, Salman E, Nicolini H, et al. Effect of an acute intranasal aerosol dose of PH94B on social and performance anxiety in women with social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:675-82, Jun 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.12101342.
- (Maher 2011) Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.
- (Manassis 2005) Manassis K. Paroxetine improves social anxiety disorder in children and adolescents. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:43. Commentary on: Wagner KD, Berard R, Stein MB, et al. A multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1153-62.
- (March 2000) March JS. Imipramine plus cognitive behavioural therapy (CBT) was more effective than placebo plus CBT in adolescents with comorbid anxiety and depression who refused to attend school. *Evidence-Based Mental Health* 2000;3:107. Comment on: Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:276-83.

- (Mavissakalian 1999) Mavissakalian MR, Perel JM. Long term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:821-7.
- (Merry 2011) Merry SN. 'Timid to Tiger' group parenting training reduces anxiety diagnoses in 3-9-year-olds. *Evid Based Ment Health* 2011;14:74. Comment on: Cartwright-Hatton S, McNally D, Field AP, et al. A new parenting-based group intervention for young anxious children: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:242-51.e6.
- (Mitte 2005) Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *J Affect Disord* 2005;88:27-45.
- (Mitte 2005) Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25:141-50.
- (Mitte 2005) Mitte K. A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* 2005;88:27-45.
- (Mitte 2006) Mitte K. Review: psychotherapy plus antidepressant therapy increases response rate in people with panic disorder more than either treatment alone. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:98. Commentary on Furakawa TA et al. Psychotherapy plus antidepressants for panic disorder with or without agoraphobia. *British Journal of Psychiatry* 2006;188:305-12.
- (Miyasaka 2006) Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004515. DOI: 10.1002/14651858.CD004515.pub2.
- (Miyasaka 2007) Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. Passiflora for anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004518. DOI: 10.1002/14651858.CD004518.pub2.

- (Montgomery 2008) Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2008;193:389-94.
- (Mortberg 2006) Mortberg E. Mirtazapine reduces social anxiety and improves quality of life in women with social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:75. Commentary on: Muehlbacher M, Nickel MK, Nickel C, et al. Mirtazapine treatment of social phobia in women – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:580-3.
- (Nadiga 2003) Nadiga DP et al. Review of the long-term effectiveness of cognitive behavioral therapy compared to medications in panic disorder. *Depression and Anxiety* 2003;17:58-64.
- (Newall 2012) Newall C, Hudson JL. Online cognitive-behaviour therapy is similarly effective to clinic-based CBT for reducing adolescent anxiety. *EBMH* 2012;15:49. Comment on: Spence SH, Donovan CL, March S, et al. A randomized controlled trial of online versus clinic-based CBT for adolescent anxiety. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:629-42.
- (NICE 2004) NICE. Clinical guidelines for the management of panic disorder and generalized anxiety disorder. Draft for second consultation, January 2004.
- (NICE 2009) Depression in adults: The treatment and management of depression in adults. NICE 10.2009.
- (NICE 2011) NICE. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. NICE clinical guideline 113, January 2011.
- (NICE 2013) NICE. Social anxiety disorder. Recognition, assessment and treatment. National Clinical Guideline Number 159. National Institute for Health and Care Excellence 2013, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>.

- (Otto 2001) Otto MW, Tuby KS, Gould RA, McLean RYS, Pollack MH. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1989-92.
- (Otto 2003) Otto MW. Cognitive therapy vs. fluoxetine for social phobia. *Journal Watch Psychiatry* December 23, 2003. Commentary on: Clark DM et al. Cognitive therapy versus fluoxetine in generalized social phobia: a randomised placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2003;71:1058-67.
- (Otto 2004) Otto MW. A cost to playing safe! *Journal Watch Psychiatry*, June 24, 2004. Commentary on: Powers MB et al. Disentangling the effects of safety-behavior utilization and safety-behavior availability during exposure-based treatment: a placebo-controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:448-54.
- (Patton 2014) Patton GC, Coffey C, Romaniuk H, et al. The prognosis of common mental disorders in adolescents: a 14-year prospective cohort study. *Lancet* 2014. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)62116-9.
- (Pieters 2001) Pieters G. Sertraline was effective and well tolerated for generalised social phobia. *EBMH* 2001;4:91. Commentary on: Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR et al. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatr* 2001;158:81.
- (Pollack 2001). Pollack et al. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder : results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:350-7.
- (Pollack 2014) Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.

- (Power 1990)
 - Power K et al. A controlled comparison of cognitive-behaviour therapy, diazepam, and placebo, alone and in combination, for the treatment of generalised anxiety disorder. *Journal of Anxiety Disorders* 1990;4:267-92.
 - Power K, Simpson R, Swanson V et al.: Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *British Journal of General Practice* 1990;40,289-94.
- (Prescrire 1991) Rédaction Prescrire. Les psychothérapies comportementales. *La Revue Prescrire* 1991;11:251-7.
- (Prescrire 1992) Rédaction Prescrire. Trouble panique. *La Revue Prescrire* 1992;12:572.
- (Prescrire 1993a) Rédaction Prescrire. Le trouble panique. *La Revue Prescrire* 1993a;13:37-8.
- (Prescrire 1993b) Rédaction Prescrire. Propranolol et troubles anxieux: un bilan décevant. *La Revue Prescrire* 1993b;13:320.
- (Prescrire 1997) Rédaction Prescrire. Paroxétine. *La Revue Prescrire* 1997;17:153-5.
- (Prescrire 1998) Rédaction Prescrire. Citalopram dans les attaques de panique. *La Revue Prescrire* 1998;18:493-6.
- (Prescrire 2001a) Rédaction Prescrire. Venlafaxine et anxiété généralisée. *La Revue Prescrire* 2001a;21:325-9.
- (Prescrire 2001b) Rédaction Prescrire. L'anxiété généralisée en bref. *La Revue Prescrire* 2001b;21:328-9.
- (Prescrire 2003a) Rédaction Prescrire. La phobie sociale. *La Revue Prescrire* 2003a;23:214-6.

- (Prescrire 2003b) Rédaction Prescrire. Paroxétine. Nouvelle indication dans la phobie sociale: une évaluation à minima. *La Revue Prescrire* 2003b;23:167-170.
- (Prescrire 2003c) Rédaction Prescrire. Paroxétine dans l'anxiété généralisée: une efficacité trop incertaine. *La Revue Prescrire* 2003c;23:328-31.
- (Prescrire 2004) Rédaction Prescrire. Escitalopram. Un isomère du citalopram sans aucun avantage thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2004;24:325-8.
- (Prescrire 2006) Rédaction Prescrire. Venlafaxine. Phobie sociale: pas mieux que la paroxétine. *La Revue Prescrire* 2006;26:7.
- (Prescrire 2007) Rédaction Prescrire. Prégabaline. Anxiété généralisée: en rester à une benzodiazépine. *La Revue Prescrire* 2007;27:5.
- (Prescrire 2015) Rédaction Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Le guide 2015, Prescrire.
- (Rapaport 2001) Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, Hackett E, Pollack M, Ota KY. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:289-98.
- (Rickels 2000) Rickels K et al. A double-blind, placebo-controlled trial of abecarnil and diazepam in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20:12-8.
- (Rogiers 2002) Rogiers R. De niet-medicamenteuze aanpak van angst- en stemmingsstoornissen door de huisarts. *Academia Press* 2002.
- (Roy-Byrne 1999) Roy-Byrne P. Treating social phobia with gabapentin. *Journal Watch Psychiatry* October 1, 1999. Commentary on: Treatment of social phobia with gabapentin. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.

- (Roy-Byrne 2009a) Roy-Byrne P. Does chamomile calm your nerves? *Journal Watch Psychiatry* September 14, 2009. Comment on: Amsterdam JD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:378.
- (Roy-Byrne 2009b) Roy-Byrne P. Primary-care CBT for GAD in adults older than age 60. *Journal Watch Psychiatry* April 7, 2009. Comment on: Stanley MA, Wilson NL, Novy DM. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009;301:1460-7.
- (Roy-Byrne 2014) Roy-Byrne P. Internet-delivered mindfulness treatment for anxiety disorders. *NEJM Journal Watch* 2014, January 15. Comment on: Boettcher J, Astrom V, Pahlsson D, et al. Internet-based mindfulness treatment for anxiety disorders: a randomized controlled trial. *Behav Ther* 2014;45:241-53, Mar. DOI: 10.1016/j.beth.2013.11.003.
- (Rynn 2001) Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trials of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:2008-14.
- (Schneier 2003) Schneier FR. Social anxiety disorder. *BMJ* 2003;327:515-6.
- (Schneier 2006) Schneier FR. Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006;355:1029-36.
- (Schuermans 2010) Schuurmans J. CBT, SSRI or both are similarly effective for panic disorder 1-year post-treatment. *Evid Based Ment Health* 2010;13:125. Comment on: van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy of selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2010;71:574-86.
- (Semmekrot 1999) Semmekrot BA, Schlooz WAJM. Farmacotherapie bij psychiatrische aandoeningen op de kindereleeftijd. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33:115-22.

- (Sharp 1996) Sharp DM, Power KG, Simpson RJ et al. Fluvoxamine, placebo, and cognitive behavior therapy in combination in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Journal of anxiety disorders* 1996;10:219-42.
- (Shear 2009) Shear MK. Attention training for anxiety disorders. *Journal Watch Psychiatry* April 27, 2009. Comment on: Amir N et al., *J Abnorm Psychol* 2009 Feb; 118:28 and Schmidt NB et al., *J Abnorm Psychol* 2009 Feb; 118:5.
- (Spence 2011) Spence SH, Donovan CL, March S, et al. A randomized controlled trial of online versus clinic-based CBT for adolescent anxiety. *J Consult Clin Psychol* 2011;79:629-42.
- (SSMG 2009) Chevalier P, Debauche M, Dereau P, Duray D, Gailly J, Paulus D, Vanhalewy M. Assuétudes aux médicaments. SSMG 2009.
- (Stallard 2013) Stallard P. School-based interventions for depression and anxiety in children and adolescents. *Evid Based Ment Health* 2013;16:60-1, Aug. DOI: 10.1136/eb-2013-101242.
- (Stanley 2009) Stanley MA, Wilson NL, Novy DM. Cognitive behavior therapy for generalized anxiety disorder among older adults in primary care. A randomized clinical trial. *JAMA* 2009;301:1460-7.
- (Stein 2000) Stein DJ, Ipser JC, van Balkom AJ. Pharmacotherapy for social phobia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001206.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub2.
- (Stein 2006) Stein DJ. Continued escitalopram reduces risk of relapse in people with generalised social anxiety disorder. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:52. Commentary on: Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebocontrolled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270-8.

- (Stein 2007) Stein DJ. Pregabalin and venlafaxine improve symptoms of generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Mental Health* 2007;10:23. Commentary on: Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771–82.
- (Stein 2008) Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-25.
- (Stein 2014) Stein MT. Treatment of anxiety in children: long-term follow-up. *J Watch* 2014, April 22. Comment on: Piacentini J, Bennett S, Compton SN, et al. 24- and 36-week outcomes for the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:297-310, Mar. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.11.010.
- (Stocchi 2003) Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, Iyengar MK; Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:250-8.
- (Stone 2009) Stone MB, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults : analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.
- (Stotland 2001) Stotland NL. Faster relief for panic disorder. *Journal Watch Psychiatry*, October 2001. Commentary on: Goddard AW et al. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:681-6
- (Sutherland 1996) Sutherland SL, Tupler LA, Colket JT, Davidson JRT. A 2-year follow-up of social phobia. Status after a brief medication trial. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:731-8.

- (Taylor 2004) Taylor S. What is the efficacy of cognitive therapy or fluoxetine in people with generalised social phobia? *Evidence-Based Mental Health* 2004;7:75. Commentary on: Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia. Clark DM, Ehlers A, McManus F et al. Cognitive therapy is more effective than fluoxetine in people with generalised social phobia.
- (Terluin 2004) Terluin B, Van Heest FB, Van der Meer K, Neomagus GIH, Hekman J, Aulbers LPI, Starreveld JS, Grol MH. NHG-Standaard Angststoornissen. *Huisarts Wet* 2004;47:26-37.
- (Therapeutics Letter 1997). Management of anxiety disorders in primary care. *Therapeutics Letter*, 18, March/April 1997.
- (Thyer 1999) Thyer BA. Cognitive behavioural group therapy and phenelzine were both effective in social phobia. *Evidence- Based Mental Health* 1999;2:80. Comment on: Heimberg RG, Liebowitz MR, Hope DA et al. Cognitive behavioural group therapy vs phenelzine therapy for social phobia. 12 week outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1133-41.
- (Tonks 2003) Tonks A. Treating generalised anxiety disorder. *BMJ* 2003;326:700-2.
- (Trimbos 2013) Trimbos 2013 au sujet de Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2008; 23:18-28.
- (Trimbos 2013) Trimbos 2013 au sujet de Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Doyle AL, Peters P, Toshkov F, Otto MW. Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *Journal Of Psychopharmacology (Oxford, England)* 2003;17(3):276-82.
- (Tyrer 2006) Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. *Lancet* 2006;368:2156-66.

- (van Apeldoorn 2010) van Apeldoorn FJ, Timmerman ME, Mersch PP, et al. A randomized trial of cognitive-behavioral therapy of selective serotonin reuptake inhibitor or both combined for panic disorder with or without agoraphobia: treatment results through 1-year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2010;71:574-86.
- (van Balkom 2013) Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, Bockting CLH, Spijker J, Hermens MLM, Meeuwissen JAC namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie (2013). Multidisciplinaire richtlijn Angststoornissen (Derde revisie). Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een angststoornis. Utrecht: Trimbos-instituut.
- (van Balkom 2014) van Balkom AJLM, Gabriëls L, Van Den Heuvel OA. Angst, obsessieve-compulsieve stoornis en trauma in de DSM-5. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2014;3:177-81.
- (Walker 2000) 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. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-44.
- (Walker 2003) Walker JR. The benefits of exposure therapy alone may last longer than sertraline alone or sertraline plus exposure therapy in social phobia. *Evidence-Based Mental Health* 2003;6:90. Commentary on: Haug TT, Blomhoff S, Hellstrom K et al. Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1-year follow up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;182:312-8.
- (Walkup 2001) Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, et al. for the Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *N Eng J Med* 2001;344:1279-85.

- (Walkup 2008) Walkup JT, Albano AM, Piacentini J. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med* 2008;359:2753-66.
- (Watanabe 2009) Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005335. DOI: 10.1002/14651858.CD005335.pub2
- (Weich 2014) Weich S, Pearce HL, Croft P et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
- (Weich 2014) Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996. DOI: 10.1136/bmj.g1996.
- (Wenzel-Seifert 2011) Wenzel-Seifert K et al. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(41):687-93.
- (Westen 2001) Westen D, Morrison K. A multidimensional meta-analysis of treatments for depression, panic and generalized anxiety disorder. An empirical examination of the status of empirically supported therapies. *J Consult Clin Psychol* 2001;69:875-99.
- (Wetherell 2013) Wetherell JL, Petkus AJ, White KS, et al. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry* 2013;170:782-9.
- (Wilson 2000) Wilson SA. Paroxetine was effective for reducing symptoms in social phobia. *Evidence Based Medicine* 2000;5:86. Commentary on: Baldwin D, Bobes J, Stein J et al, on behalf of the Paroxetine Study Group. Paroxetine in social phobia/social anxiety disorder. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1999;175:120-6.

- (Yager 2009a) Yager J. Dosing CBT for Panic Disorder: "Massed" Treatment vs. Usual Scheduling. *Journal Watch Psychiatry* September 14, 2009. Comment on: Bohni MK et al. A randomized study of massed three-week cognitive behavioural therapy schedule for panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Sep; 120:187.
- (Yager 2009b) Yager J. Which psychotherapy works for patients with generalized anxiety disorder? *Journal Watch Psychiatry* August 3, 2009. Comment on: Leichsenring F et al. Short-term psychodynamic psychotherapy and cognitive-behavioral therapy in generalized anxiety disorder: A randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2009 Jul 1; [e-pub ahead of print]. (<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030441>)
- (Yager 2013) Yager J. Adding CBT to SSRIs for older patients with generalized anxiety disorder. *Journal Watch Psychiatry* June 3, 2013. Comment on: Wetherell JL, et al. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry* 2013;170:782-91,2.
- (Yager 2014a) Yager J. Intranasal Pherines for social anxiety disorder? *NEJM Journal Watch* 2014, Apr 18.
- (Yager 2014b) Yager J. Next steps for patients with social anxiety disorders who don't respond to pharmacotherapy. *J Watch* 2014, January 9. Comment on: Pollack MH, Van Ameringen M, Simon NM, et al. A double-blind randomized controlled trial of augmentation and switch strategies for refractory social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2014;171:44-53, Jan 1. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.12101353.