

THÉRAPEUTIQUE

Efficacité et tolérance de l'escitalopram dans les troubles anxieux : revue de la littérature

Efficacy and tolerability of escitalopram in anxiety disorders: A review

A. Pelissolo*

Service de psychiatrie adulte et CNRS centre Émotion, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 6 février 2008 ; accepté le 1^{er} avril 2008
Disponible sur Internet le 15 août 2008

MOTS CLÉS

Escitalopram ;
Phobie sociale ;
Troubles anxieux ;
Trouble anxiété généralisée ;
Trouble obsessionnel-compulsif

Résumé Les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des médicaments de référence des troubles anxieux. L'escitalopram a la spécificité et la puissance d'effet ISRS des plus élevées, permettant d'envisager une action particulièrement intéressante dans ces pathologies. Des résultats d'essais cliniques sont disponibles depuis peu dans quatre indications de troubles anxieux chroniques. Dans le traitement du trouble panique, une étude contrôlée comparant les effets de l'escitalopram, du citalopram et du placebo sur dix semaines a conclu à l'efficacité de l'escitalopram (10 mg/j) dans cette indication. Dans le trouble anxieux généralisé (TAG), plusieurs essais ont montré l'efficacité de l'escitalopram pour des traitements d'attaque sur huit semaines mais aussi à 24 semaines. Une étude de prévention des rechutes sur une période allant jusqu'à 76 semaines avec une taille d'effet importante permet d'obtenir plus de 80% de maintien de la réponse à 24 semaines. L'escitalopram (10–20 mg/j) est également indiqué dans les phobies sociales généralisées, trois essais contrôlés ayant montré sa supériorité face au placebo, avec notamment une étude de prévention des rechutes à 24 semaines et des résultats comparables au TAG. L'efficacité clinique de l'escitalopram dans les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) a été étudiée récemment dans une étude réalisée sur 466 patients comparant trois groupes pendant 24 semaines: l'escitalopram 10–20 mg/j, la paroxétine 40 mg/j, le placebo. Les résultats montrent que l'escitalopram, notamment à la dose de 20 mg/j, est significativement plus efficace que le placebo et présente des avantages par rapport à la paroxétine: efficacité plus rapide (dès 6 semaines), pourcentage de patients répondeurs et en rémission plus élevé, meilleure tolérance, en particulier sexuelle. Une étude contrôlée a montré l'efficacité de l'escitalopram pour la prévention des rechutes de TOC à 24 semaines, avec un taux de rechute de 52% lors du passage sous placebo contre seulement 23% en cas de maintien de l'escitalopram.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.pelissolo@psl.aphp.fr.

KEYWORDS

Anxiety disorders;
Escitalopram;
Generalized anxiety
disorder;
Obsessive compulsive
disorder;
Panic disorder;
Social anxiety
disorder

Ces résultats confirment l'intérêt de l'escitalopram dans le traitement des quatre troubles anxieux principaux, en termes d'efficacité, de tolérance à court et long terme et de prévention des rechutes pour les patients répondeurs à 12 semaines pour le TAG, les phobies sociales ou les TOC. L'efficacité pour la prévention des rechutes sur 24 à 76 semaines est particulièrement bien documentée avec une taille d'effet importante.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

Summary

Introduction. – Anxiety disorders are highly prevalent and disabling disorders, for which selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants are an effective treatment. Escitalopram is the most selective SSRI available. Beyond its well-established efficacy in depression with or without anxiety, preclinical studies have demonstrated that escitalopram has a broad spectrum of anxiolytic activity.

Aim of the review. – This review focuses on the therapeutic use and the tolerability issues of escitalopram in the treatment of adult patients with panic disorder, generalized anxiety disorder (GAD), social anxiety disorder, and obsessive-compulsive disorder (OCD), on the basis of numerous recent short-term and long-term controlled studies in these disorders. In a 10-week randomised, double-blind trial in patients with panic disorder, escitalopram (flexible doses 5–10 mg/d) was significantly more effective than placebo in reducing the panic attack frequency, with a faster onset of action than citalopram. Fifty percent of escitalopram recipients and 38% of placebo recipients experienced no panic attacks, with a similar incidence of the most common adverse events for both groups.

Literature findings in PD. – In an open-label study in elderly (> 65 years) patients with panic disorder, improvement in panic attack frequency and secondary efficacy variables occurred more rapidly in escitalopram than citalopram recipients.

Literature findings in GAD. – In four double-blind, comparative, eight- to 12-week studies in patients with GAD, escitalopram was more effective than placebo and at least as effective as paroxetine in reducing the mean Hamilton Rating Scale for Anxiety total score. Escitalopram 10–20 mg/d demonstrated continued efficacy in a 24-week extension study of short double-blind trials and in a placebo-controlled, double-blind, 24/76-week relapse-prevention study. In this trial, escitalopram recipients showed a significantly longer time to relapse and reduced risk of relapse than placebo recipients, and the risk of relapse was 4.04 times higher in the placebo group than in the escitalopram group. Escitalopram was well tolerated and only 7% patients withdrew, due to adverse events in the escitalopram group, versus 8% in the placebo group.

Literature findings in social phobia. – In two randomised, double-blind, 12- and 24-week studies in patients with social anxiety disorder (social phobia), escitalopram 10–20 mg/d was generally more effective than placebo and at least as effective as paroxetine in reducing the mean Liebowitz Social Anxiety Scale total scores. In a 24-week double-blind, placebo-controlled relapse-prevention study, escitalopram recipients had a longer time to relapse and reduced risk of relapse compared with placebo recipients, and significantly fewer escitalopram than placebo recipients relapsed (22% versus 50%). In these studies, the treatment effects of escitalopram were independent of gender, symptom severity and chronicity, and comorbid depressive symptoms, and the drug was tolerated well.

Literature findings in OCD. – Finally, in patients with OCD, escitalopram 20 mg/d for 12 weeks was more effective than placebo, and at least as effective as paroxetine 40 mg/day, with respect to a mean reduction from baseline in the Yale-Brown Obsessive Scale total score. In a 24-week, randomised, placebo-controlled relapse-prevention study, the proportion of patients who relapsed in the escitalopram group (23%) was 2.74 times lower than in the placebo group (52%). In both groups, the majority of adverse events reported were mild to moderate.

Conclusion. – On the whole, numerous clinical data indicate that escitalopram, 10–20 mg/d, is an effective and well-tolerated first-line treatment option for the management of panic disorder, GAD, social anxiety and OCD. Beyond short-term demonstrations of efficacy in these disorders, several controlled relapse-prevention studies showed the necessity and utility of maintaining the treatment six months or more after the remission has been obtained.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

Introduction

En nombre de sujets concernés, les troubles anxieux représentent les pathologies neuropsychiatriques les plus fréquentes en Europe, devant la migraine et la dépression [3]. Ils touchent environ une personne sur dix en France d'après l'étude en population générale la plus récente [21], et jusqu'à 22,4% si l'on considère les diagnostics sur l'ensemble de la vie. Même si ces chiffres recouvrent des réalités très variées, notamment en termes de sévérité, toutes les évaluations montrent que les troubles anxieux sont associés à des niveaux de handicap fonctionnel, de difficultés socioprofessionnelles et d'altération de la qualité de vie significatifs. Comparativement à la dépression, par exemple, la perturbation de qualité de vie occasionnée par les troubles anxieux sévères est du même niveau d'intensité, mais nettement plus prolongée dans le temps, du fait de la grande chronicité de la plupart de ces pathologies qui s'étalent souvent sur des années, voire des dizaines d'années [12,25]. À ces conséquences directes s'ajoutent également les conséquences indirectes que représentent les troubles psychiatriques comorbides que l'on sait, en fait souvent des complications des troubles anxieux, à savoir surtout les troubles dépressifs (environ un patient sur deux) et les addictions (environ un patient sur cinq). Toutes ces raisons incitent au dépistage le plus précoce possible des pathologies anxieuses et à leur traitement à court et long terme.

Le recours aux traitements médicamenteux dans les troubles anxieux sévères est désormais une nécessité reconnue, en complément des approches psychothérapeutiques [15]. Les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de recapture de la sérotonine (ISRS) font partie des traitements de première ligne des troubles anxieux et dépressifs et l'escitalopram présente un profil pharmacologique particulièrement intéressant, en raison de la puissance et de la sélectivité de son action sur la recapture de la sérotonine [27]. Bien établie dans le traitement de la dépression [5], l'efficacité de l'escitalopram a été explorée récemment dans plusieurs études de grande envergure dans quatre troubles anxieux principaux : le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble anxiété sociale (ou phobie sociale) et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC). L'objectif de cet article est d'analyser les principales données issues de ces études afin d'en tirer des conclusions pour la pratique clinique concernant l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram dans les troubles anxieux.

Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique est un trouble anxieux chronique dont la prévalence vie-entière est d'environ 3% dans la population générale française [21], cette prévalence étant deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Les premiers symptômes apparaissent en général entre 20 et 30 ans et le trouble évolue sur de nombreuses années avec une alternance de phases d'accentuation et de rémission temporaires, compliquées souvent de dépression, d'alcoolodépendance et parfois de conduites suicidaires [23]. Les traitements médicamenteux étaient initialement

dominés par les antidépresseurs imipraminiques, puis certaines benzodiazépines ont pu se montrer efficaces, mais les effets secondaires de ces deux classes limitent grandement leur utilisation. À partir des années 1990, l'intérêt des antidépresseurs ISRS s'est imposé progressivement avec un rapport bénéfice/risque qui en fait le traitement de première ligne. L'objectif du traitement du trouble panique est à la fois de supprimer, si possible complètement, les attaques de panique, mais aussi de contrôler l'anxiété anticipatoire et les évitements agoraphobiques.

L'efficacité de l'escitalopram dans le trouble panique a été explorée dans l'étude de Stahl et al. [29] qui a inclus au total 366 patients, dont 69% avec une agoraphobie associée. Les sujets étaient répartis en trois groupes par tirage au sort, pour recevoir pendant dix semaines en double insu soit l'escitalopram ($n=128$), soit le citalopram ($n=119$) comme traitement de comparaison de référence, soit du placebo ($n=119$). Les doses d'escitalopram prescrites étaient initialement de 10 mg/j et pouvaient être augmentées à 20 mg/j par l'investigateur selon les effets cliniques à la quatrième semaine (celles du citalopram étaient, sur le même principe, fixées à 20 ou 40 mg/j).

À la fin de la dixième semaine de traitement, et dans le cadre d'une analyse en « intention de traiter » (tous les patients randomisés sont pris en compte, même en cas de sortie en cours d'étude), l'efficacité de l'escitalopram apparaît de manière significative ($p \leq 0,05$) par rapport au placebo sur différentes variables de sévérité ou de retentissement du trouble panique : l'échelle *Panic and Agoraphobia Scale* (Fig. 1), les échelles d'Impression Clinique Globale (ICG), l'échelle *Patient Global Evaluation*, l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) et un questionnaire de qualité de vie et de satisfaction. Le nombre de patients ne présentant plus aucune attaque de panique atteint 50% chez les patients sous escitalopram, contre 38% dans le groupe placebo ($p=0,051$). Le groupe des sujets ayant reçu le citalopram obtient globalement des résultats positifs comparables, quoique moins significatifs pour certaines variables comme le score d'anxiété anticipatoire ou le nombre de patients sans aucune attaque de panique. La tolérance générale de l'escitalopram n'a posé aucun problème durant tout l'essai avec une fréquence d'effets secondaires (6,3%) du même ordre que dans le groupe placebo (7,6%).

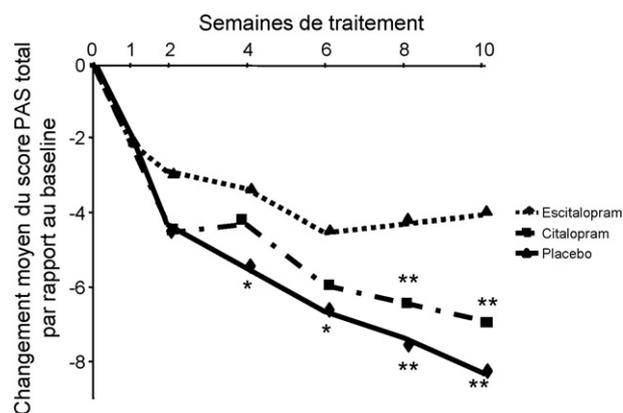


Figure 1 Changements moyens par rapport à l'évaluation initiale (baseline) du score total de l'échelle *Panic and Agoraphobia Scale* (PAS) pour les trois groupes de patients [29].

Les résultats confirment l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram dans le traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie, avec un effet positif global sur les attaques de panique mais aussi sur les autres dimensions cliniques de ce trouble invalidant. À signaler également une étude en ouvert ayant étudié l'efficacité de l'escitalopram à la dose de 10 mg/j chez des sujets âgés souffrant d'un trouble panique, avec un résultat positif et, notamment, une réponse plus rapide qu'avec le citalopram [26].

TAG

Le TAG est défini, dans le DSM-IV, avant tout comme une pathologie des inquiétudes, envahissantes et incontrôlables la plupart du temps pendant au moins six mois ; ce trouble anxieux chronique touche 4,8% des hommes et 7% des femmes à un moment ou un autre de leur vie [21]. Souvent associé à d'autres troubles anxieux ou encore à la dépression, le TAG peut être pourtant en lui-même source d'une altération significative de la qualité de vie et de perturbations sensibles dans la vie quotidienne [2,25]. Le traitement du TAG vise à réduire l'ensemble des symptômes psychiques et physiques présents chez les patients, et l'outil le plus utilisé pour évaluer cette efficacité reste l'échelle HAM-A. En raison de l'évolution naturelle de ce trouble, dont la durée minimale est fixée à six mois mais s'avère beaucoup plus longue dans la réalité, il est essentiel de vérifier que les traitements étudiés conservent leur efficacité sur des durées longues, d'au moins six mois en pratique.

L'efficacité à court terme, sur huit à 12 semaines, de l'escitalopram dans le TAG a été étudiée dans quatre études contrôlées, incluant au total plus de 1500 patients [4,10,11]. Elles montrent que l'escitalopram, à des doses de 10 ou 20 mg/j, est significativement supérieur au placebo et au moins aussi efficace que la paroxétine 20 mg/j si l'on en juge sur les critères principaux et secondaires choisis. Trois de ces études ont été regroupées dans une analyse poolée réalisée par Goodman et al. [14], qui porte au total sur 856 sujets. Sur l'échelle HAM-A, l'efficacité de l'escitalopram par rapport au placebo apparaît dès la première semaine de traitement et s'accroît ensuite progressivement jusqu'à la dixième semaine, avec une réduction de 10,1 points sous escitalopram contre 7,6 points dans le groupe placebo ($p < 0,001$). On note également des taux de réponses (47,6% versus 28,6%; $p < 0,001$) et de rémissions (26,4% versus 14,1%) plus élevés sous escitalopram que sous placebo. Des analyses secondaires de ces données confirment que différentes mesures complémentaires de l'anxiété et de la qualité de vie sont améliorées sur le plan statistique ($p < 0,01$) et avec une taille d'effet cliniquement significative (supérieure à 0,3), et cela quels que soient l'âge des patients, leur sexe, la chronicité du trouble et d'éventuelles comorbidités dépressives [14,31]. Aucun problème de tolérance n'est apparu dans ces études. Dans l'analyse poolée de Goodman et al. [14], les taux de sorties d'essais rapportés sous escitalopram et sous placebo n'étaient, respectivement, que de 8 et de 4%. Les cinq effets indésirables signalés chez plus de 5% des patients et au moins deux fois plus que sous placebo étaient les nausées, les troubles de l'éjaculation, l'insomnie, la fatigue et l'anorgasmie.

En plus de ces démonstrations d'efficacité à court terme, trois études ont concerné des traitements à long terme, jusqu'à 76 semaines [2,7,9]. Celle de Davidson et al. [9] a consisté à évaluer, pendant 24 semaines supplémentaires, 521 patients répondeurs à la fin des trois premières études à court terme précédemment citées. Sous escitalopram à doses flexibles (10 ou 20 mg/j), l'amélioration se maintient dans le temps et continue même à s'accroître avec un score final à l'échelle d'Hamilton diminué d'environ cinq points en moyenne. Sur une période également de 24 semaines, l'étude contrôlée de Bielski et al. [7] a montré aussi une stabilité durable de l'amélioration obtenue sous escitalopram 10–20 mg/j sur l'anxiété généralisée, avec une efficacité comparable à celle de la paroxétine 20–50 mg/j et avec un profil de tolérance similaire, voire meilleur sur plusieurs dimensions.

Enfin, l'étude de prévention des rechutes d'Allgulander et al. [1] complète ces données d'efficacité à long terme, sur une période encore plus longue. Dans cette étude, 375 patients ayant répondu à une phase initiale de traitement d'attaque de 12 semaines en ouvert ont été randomisés en deux groupes, les uns continuant à recevoir l'escitalopram (20 mg/j), les autres recevant un placebo en double insu afin d'étudier la prévention des rechutes. Les traitements ont été poursuivis pendant 24 à 76 semaines, jusqu'à une rechute éventuelle, définie soit par un score total à l'échelle d'Hamilton supérieur ou égal à 15, soit par une perte d'efficacité selon le jugement clinique de l'investigateur. Au total, 189 patients ont poursuivi l'étude pendant 24 semaines au moins et 31 patients pendant 56 semaines au moins. Le résultat de l'analyse de survie montre la supériorité de l'escitalopram par rapport au placebo ($p < 0,001$), avec un risque environ quatre fois plus élevé de rechute dans le groupe placebo (Fig. 2). La tolérance globale de l'escitalopram dans cette étude s'avère très bonne, avec notamment peu de sorties d'essai pour effets secondaires durant la phase de double insu : 7% à comparer à 8,5% dans le groupe placebo. Certains symp-

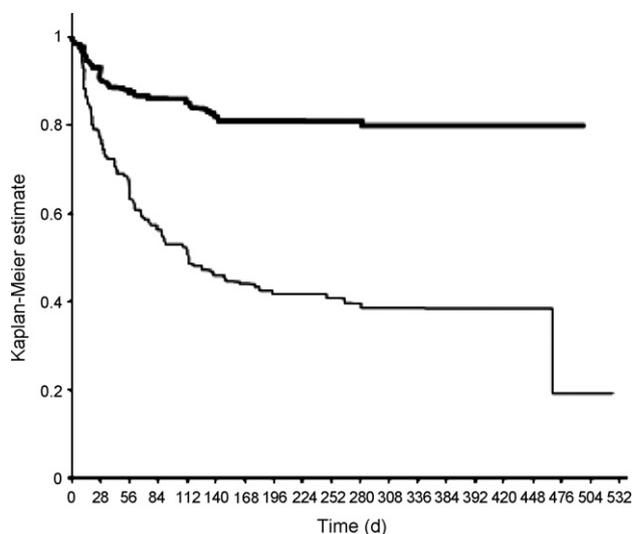


Figure 2 Courbe de « survie » (analyse de Kaplan-Meier) des rechutes sur 76 semaines au maximum des sujets traités par escitalopram ou placebo pour trouble anxieux généralisé [1].

tômes apparaissent transitoirement plus souvent lors de l'arrêt de l'escitalopram que du placebo sur deux semaines (vertiges : 9,5% ; nervosité 6%), mais sans problème de sevrage cliniquement significatif. Une évaluation de la qualité de vie et des perturbations fonctionnelles liées au TAG au cours de cette étude a montré que le traitement par escitalopram permettait de supprimer le retentissement des troubles dans la vie quotidienne [2].

Au total, les très nombreuses données désormais disponibles confirment l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram à court terme (8–12 semaines), mais également à long terme (24–76 semaines) dans le TAG. L'étude de prévention des rechutes d'Allgulander et al. [1] est le premier essai pharmacologique contrôlé à dépasser les six mois de suivi dans cette indication, et ses résultats sont clairement en faveur d'un maintien d'efficacité de l'escitalopram à long terme, avec un taux de rechutes quatre fois moins élevé que chez les patients recevant un placebo après la réponse initiale. Un indice intéressant de la « satisfaction » des patients sous escitalopram est la proportion élevée de ceux qui ont accepté de continuer l'étude jusqu'à son terme (116 sur 187), malgré les contraintes pratiques d'un essai clinique contrôlé.

Trouble anxiété sociale

La phobie sociale (ou trouble anxiété sociale) est un trouble anxieux chronique dont la prévalence vie-entière s'élève à 4,7% en France [21] et dont la forme généralisée peut être à l'origine d'une souffrance et d'un retentissement fonctionnel nécessitant un traitement médicamenteux au long cours. Les perturbations de la vie quotidienne liées à la phobie sociale se reflètent notamment dans des indices socioprofessionnels (fréquences plus élevées de sujets vivant seuls, au chômage, ou n'ayant pas atteint le niveau professionnel attendu), ainsi que dans des complications dépressives et addictives [12,20,24]. Il a notamment été montré dans une étude prospective en population générale que le risque dépressif sur sept à dix ans d'adolescents présentant une phobie sociale était plus du double de celui des sujets sans phobie sociale, ce qui incite au traitement précoce et actif de cette pathologie [6]. La démonstration d'un effet thérapeutique d'un médicament dans la phobie sociale passe par l'étude à court et long terme de ses effets sur une échelle

exhaustive et validée d'anxiété sociale, comme celle de Liebowitz qui explore le niveau d'anxiété et d'évitement du sujet dans 24 situations sociales différentes. L'évaluation du résultat à court terme est en général effectuée à la douzième semaine car les changements comportementaux sont plus longs à observer que dans d'autres pathologies.

L'efficacité et la tolérance de l'escitalopram dans la phobie sociale généralisée à court terme et long terme ont été explorées dans trois études contrôlées réalisées sur de grands effectifs [16,17,22], résumées dans le Tableau 1.

La première étude [17], ayant inclus 839 patients souffrant de phobie sociale généralisée selon les critères du DSM-IV, a comparé l'efficacité et la tolérance de trois doses d'escitalopram (5, 10 et 20 mg/j) au placebo et à la paroxétine (20 mg/j) sur 24 semaines au total. L'analyse effectuée à la douzième semaine en fonction de l'amélioration des scores de l'échelle de Liebowitz a montré l'efficacité de l'escitalopram à court terme et l'analyse réalisée en fin d'essai à la vingt-quatrième semaine a confirmé l'efficacité des trois doses d'escitalopram par rapport au placebo. Les taux de réponse obtenus se situent aux alentours de 70% à la douzième semaine et proches ou supérieurs à 80% à la vingt-quatrième semaine, avec une réduction du score de l'échelle de Liebowitz entre 30 et 60 points selon les posologies et les temps d'évaluation. La différence par rapport au placebo apparaît à partir de la deuxième ou de la quatrième semaine selon la posologie. Cette étude a par ailleurs montré une supériorité de l'escitalopram 20 mg/j par rapport à la paroxétine 20 mg/j à la vingt-quatrième semaine, en ce qui concerne l'amélioration des scores de l'échelle de Liebowitz (−60,8 versus −53,1 ; $p < 0,01$).

L'étude de Kasper et al. [16] a confirmé, sur un effectif total de 358 patients, la supériorité de l'escitalopram par rapport au placebo lors d'un traitement de 12 semaines ($p = 0,005$). Les doses utilisées dans cette étude étaient initialement de 10 mg/j et pouvaient être augmentées par l'investigateur à 20 mg/j en fonction des effets cliniques à partir de la quatrième semaine. Les taux de répondeurs observés à la douzième semaine étaient de 54% dans le groupe escitalopram et de 39% dans le groupe placebo. Les analyses secondaires montrent l'efficacité du traitement sur les mesures de retentissement professionnel et social de l'échelle de gêne de Sheehan. Par ailleurs, les effets indésirables signalés sous escitalopram sont dans l'ensemble

Tableau 1 Résumé des études d'efficacité à court et long terme de l'escitalopram dans la phobie sociale.

Auteurs	Nbre de patients	Traitement	Posologie	Répondeurs S12 (%)	Répondeurs S24 (%)
Montgomery et al. [22]	517 (1 ^{re} phase)	Escitalopram	10–20	72	
Kasper et al. [16]	177	Escitalopram	10–20	54*	
	176	Placebo		39	
Lader et al. [17]	166	Escitalopram	5	69*	79*
	162	Escitalopram	10	66*	76
	162	Escitalopram	20	71*	88*
	166	Paroxétine	20	72*	80*
	164	Placebo		50	66

Les sujets répondeurs sont définis par un score à l'échelle ICG-amélioration inférieur ou égal à 2.

* $p < 0,05$ par rapport au groupe placebo.

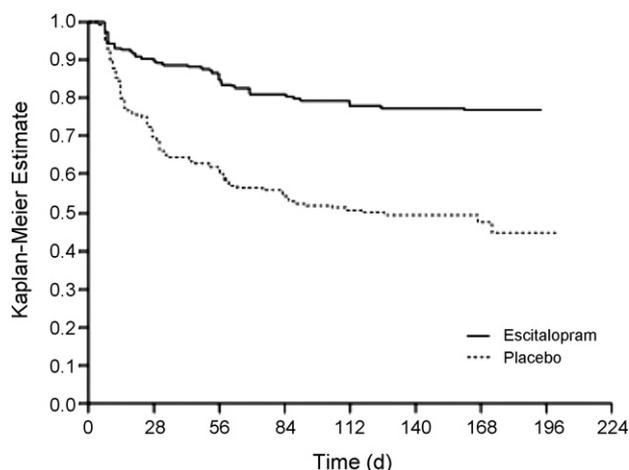


Figure 3 Courbe de « survie » (analyse de Kaplan-Meier) des rechutes chez les patients recevant l'escitalopram ou le placebo pour phobie sociale [22].

proches de ceux signalés sous placebo, avec des fréquences un peu plus élevées concernant les nausées (22% versus 12%) et la fatigue (14% versus 9%).

L'efficacité à long terme de l'escitalopram dans la phobie sociale généralisée a, quant à elle, été confirmée dans l'étude de prévention des rechutes menée par Montgomery et al. [22]. Après une première phase de traitement de 12 semaines par escitalopram 10 ou 20 mg/j, 371 (72%) patients répondeurs ont été répartis au hasard en deux groupes recevant, en double insu, l'escitalopram ou un placebo pendant 24 semaines supplémentaires. Les taux de rechutes du trouble anxieux social au cours de ces 24 semaines ont été clairement différents dans les deux groupes, avec une supériorité pour l'escitalopram dans l'analyse de survie concernant la fréquence et le délai des rechutes ($p < 0,001$). Les taux de rechutes étaient de 22% dans le groupe traité par escitalopram contre 50% dans le groupe placebo (Fig. 3). Les délais médians de rechutes étaient de 144 jours dans le groupe escitalopram contre 407 jours dans le groupe placebo. Comme dans les autres études portant sur le trouble anxieux social, la tolérance de l'escitalopram dans cette étude s'est révélée très bonne, avec seulement 2,6% d'arrêt de traitement pour cause d'effet secondaire. Les symptômes liés à l'arrêt de l'escitalopram lors de la randomisation ou lors de la fin de l'étude, mesurés par l'échelle Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) étaient modérés et transitoires.

Au total, ces trois études contrôlées démontrent l'efficacité et la tolérance de l'escitalopram, à des doses de 10 ou 20 mg/j, dans la phobie sociale généralisée, à court terme mais aussi clairement à long terme, avec une très nette démonstration de l'intérêt clinique d'un maintien du traitement pendant au moins neuf mois au total. Une analyse globale des études d'efficacité à court terme, sur 1197 patients au total, a permis de montrer que l'efficacité de l'escitalopram était similaire chez les hommes et les femmes, les sujets âgés ou jeunes, chez ceux présentant des symptômes dépressifs ou non et quelles que soient la sévérité, la nature et la chronicité de la phobie sociale [33].

Troubles obsessionnels-compulsifs

La prévalence des TOC dans la population générale est d'environ 3% et leur retentissement en termes de handicap et d'altération de la qualité de vie est très documenté [30]. Même si la démonstration de l'efficacité d'antidépresseurs tricycliques, de la clomipramine en particulier, a été faite il y a plus de 15 ans [8], les TOC restent une pathologie insuffisamment dépistée et traitée, notamment du fait de la difficulté de mise en œuvre des traitements classiques et de la résistance d'une proportion importante des patients [30]. L'évaluation des traitements se fait en général à l'aide de l'échelle de sévérité des obsessions et des compulsions de Yale, dite Y-BOCS.

L'efficacité de l'escitalopram dans les TOC a été étudiée dans deux essais récents : l'un comportant une comparaison avec la paroxétine et un placebo à 12 puis 24 semaines de traitement [32], l'autre consistant en une étude de prévention des rechutes sur 24 semaines [13].

La première étude a concerné 466 patients souffrant de TOC et répartis aléatoirement en quatre groupes pour recevoir en double insu l'escitalopram 10 mg, l'escitalopram 20 mg, la paroxétine 40 mg et un placebo [32]. Une première évaluation, basée sur le score de l'échelle Y-BOCS, a montré à 12 semaines une efficacité significative de l'escitalopram et de la paroxétine par rapport au placebo, efficacité maintenue et même accentuée à la vingt-quatrième semaine de traitement. Globalement l'escitalopram, surtout à la dose de 20 mg/j, semble présenter certains avantages par rapport à la paroxétine : délai de réponse plus court (dès 6 semaines), meilleure tolérance, en particulier sexuelle, et pourcentages de patients répondeurs et en rémission plus élevés. Sur la base d'un score à l'échelle ICG – sévérité inférieur ou égal à 2, l'escitalopram permet d'obtenir un taux de réponses supérieur au placebo à partir de la douzième semaine de traitement, alors que la paroxétine 40 g/j ne se différencie pas du placebo sur cette variable (Fig. 4). En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables les plus souvent signalés sous escitalopram étaient les nausées (19–27%), les céphalées (17–22%) et la fatigue (12–19%), mais avec des taux peu accentués par rapport aux patients sous placebo. Par rapport à la paroxétine, le profil d'effets secondaires était assez similaire, à l'exception d'un plus grand nombre de sorties d'étude pour effets sexuels sous

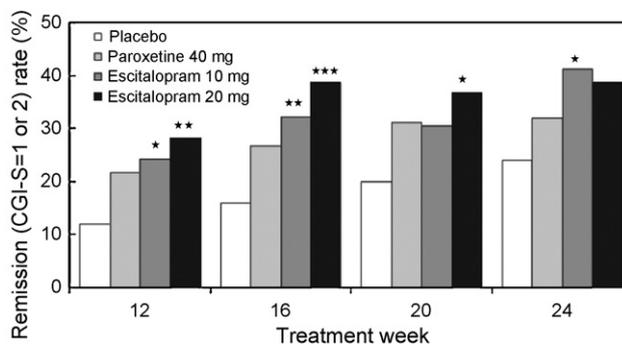


Figure 4 Taux de rémissions (échelle ICG-sévérité cotée 1 ou 2) dans les quatre groupes de traitement à long terme dans le TOC [32].

paroxétine ($n=7$) que sous escitalopram ($n=1$ à 10 mg/j et $n=2$ à 20 mg/j).

L'étude de prévention des rechutes de Fineberg et al. [13] a porté sur 320 patients souffrant d'un TOC et initialement répondeurs à un traitement de 16 semaines par escitalopram 10 ou 20 mg/j (doses flexibles) en ouvert. Sur la base d'une amélioration d'au moins 25 % à l'échelle Y-BOCS, le taux de réponse dans cette première phase de l'étude s'élevait à 69 %. Les patients répondeurs ont ensuite été randomisés en deux groupes, recevant en double insu soit l'escitalopram à la même dose, soit un placebo. L'analyse de la courbe de survie concernant le délai de rechute montre une supériorité de l'escitalopram par rapport au placebo ($p < 0,001$), avec des taux de rechutes, respectivement, de 23 et 52 %. Le risque de rechute est environ 2,7 fois plus élevé chez les patients recevant le placebo, ce qui signifie une taille d'effet importante. Les deux posologies possibles de l'escitalopram (10 et 20 mg/j) s'avèrent efficaces dans les analyses complémentaires, de même qu'aucun effet particulier de l'âge, du sexe, de la sévérité initiale ou de la chronicité du TOC et de l'historique des traitements antérieurs n'est observé par rapport à l'efficacité finale. Seulement deux patients sur 163, dans le groupe escitalopram, ont interrompu l'essai en raison d'effets secondaires durant la phase en double insu, contre trois sur 157 dans le groupe placebo.

Au total ces études, portant sur 786 patients au total, montrent l'efficacité de l'escitalopram 10 à 20 mg/j dans le traitement des TOC, aussi bien pour le traitement d'attaque dès les premières semaines que pour la prévention des rechutes à long terme. La tolérance de ce traitement n'a pas posé de problème particulier dans ces études, même à 20 mg/j, de même que la sécurité d'utilisation.

Discussion

L'escitalopram a fait l'objet, au cours des dernières années, de nombreuses études d'efficacité et de tolérance dans les troubles anxieux principaux, ce qui a permis de voir la gamme de ses indications s'élargir. Les principales qualités de ces études sont de porter sur de grands effectifs (au moins 100 patients par groupe de traitement), sur des périodes de traitement prolongées, d'au moins 24 semaines et jusqu'à 76 semaines dans certains cas et d'avoir procédé à des comparaisons avec des traitements de référence comme la paroxétine. Les traitements prolongés sont essentiels dans les troubles anxieux dont on connaît la chronicité et s'assurer de l'efficacité maintenue et de l'innocuité d'un médicament prescrit dans ces troubles est essentiel, alors que cela n'avait été que peu réalisé jusqu'à présent pour les autres molécules.

L'efficacité à court terme de l'escitalopram dans les quatre troubles anxieux principaux est clairement démontrée dans ces études, avec une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo dans tous les cas, et surtout une taille d'effet importante le plus souvent. Cette efficacité se maintient toujours dans les études à long terme ou de prévention des rechutes sur de longues périodes, ce qui confirme l'intérêt et la nécessité de poursuivre le traitement sur plusieurs mois (au moins 6, voire 12), comme cela est mentionné dans les recommandations actuelles [15]. Les taux de rechutes sont élevés, en général deux

à quatre fois plus que sous escitalopram, en cas d'arrêt du traitement après les 24 premières semaines. Ces observations sont importantes car elles sont homogènes quels que soient les troubles anxieux étudiés, alors que les données de la littérature ne permettaient pas jusqu'à présent de connaître les performances à long terme des autres molécules de manière comparable dans les différentes indications.

De même, de nombreuses analyses ont été menées dans les diverses indications pour vérifier que l'efficacité de l'escitalopram était retrouvée quels que soient le sexe des patients, leur âge, la sévérité initiale et l'ancienneté de leur trouble anxieux. De même, la question de la comorbidité dépressive est importante car on sait la fréquence de l'association entre troubles anxieux et troubles dépressifs en population générale et clinique [19,23]. Comme dans la plupart des essais cliniques, les patients inclus dans les études analysées ne présentent pas d'état dépressif au moment de leur sélection, pour que l'effet thérapeutique observé ne puisse pas être imputé à un effet antidépresseur. Cependant, des analyses secondaires montrent souvent que les antécédents dépressifs ou que des symptômes dépressifs a minima n'influent pas sur la réponse thérapeutique. De même, les données d'autres études sont disponibles pour montrer que, dans la dépression, l'escitalopram produit des effets proprement anxiolytiques en parallèle de l'effet antidépresseur [18,28].

La tolérance de l'escitalopram dans les quatre troubles anxieux étudiés n'a pas posé de problème particulier, avec souvent des profils d'effets indésirables meilleurs que ceux observés sous paroxétine. Les taux de nausées (10–20 %), d'asthénie (10–15 %) et d'effets secondaires sexuels (5–10 %) sont plus élevés que sous placebo mais pas de manière très prononcée et ils ne justifient pas de plus de sorties d'étude pour effets indésirables que sous placebo dans la plupart des études. Dans aucune des études effectuées ne sont apparus des problèmes de sécurité d'emploi, sur la base des constantes biologiques, des électrocardiogrammes et d'autres examens complémentaires. Enfin, les essais comportant un traitement à long terme permettent de constater que les symptômes observés à l'arrêt brutal de l'escitalopram à 10 et 20 mg/j ne sont que peu sévères, diminuent rapidement au cours des deux premières semaines et ne posent pas de problèmes particuliers au plan clinique [1,22]. L'absence de difficultés d'arrêt est un atout important pour le traitement des troubles anxieux chroniques, notamment en comparaison des risques de dépendance associés aux traitements prolongés par benzodiazépines, et même par rapport aux syndromes de rebond ou de sevrage enregistrés plus souvent dans certaines études avec la venlafaxine ou la paroxétine qu'avec l'escitalopram [22].

Les principaux points qui restent à explorer concernent les mécanismes d'action de l'escitalopram dans les troubles anxieux et, en particulier, sur un plan clinique, les cibles thérapeutiques les plus sensibles. Une efficacité globale sur des pathologies aussi différentes que sont la phobie sociale, le trouble panique ou les TOC pose la question d'effets ciblés sur des dimensions « trans-nosographiques » comme par exemple l'anxiété anticipatoire, les pensées intrusives ou l'emballage panique. Par ailleurs, un autre résultat important serait de pouvoir confirmer par des essais

cliniques l'action bénéfique globale que pourrait avoir un traitement comme l'escitalopram au long cours chez les patients présentant plusieurs troubles anxieux et/ou dépressifs comorbides.

Conclusion

L'hypothèse selon laquelle l'escitalopram pourrait représenter une solution particulièrement intéressante dans les troubles anxieux chroniques du fait de sa grande sélectivité d'action sur la recapture de la sérotonine est confirmée par les nombreuses études réalisées dans le trouble panique, le TAG, la phobie sociale et les TOC. Les doses de 10 mg, voire de 20 mg/j si besoin, sont efficaces à court terme et le restent sur le long terme, avec une très bonne tolérance tout au long du traitement. Les données sont désormais nombreuses pour confirmer l'intérêt de maintenir le traitement sur plusieurs mois après la phase de rémission du trouble, avec une efficacité démontrée dans la prévention des rechutes. L'intérêt clinique de l'utilisation d'une molécule active dans plusieurs troubles affectifs différents, anxieux et dépressif est de pouvoir compter sur des effets thérapeutiques puissants mais aussi de pouvoir traiter les patients présentant des comorbidités avec un traitement unique, facilitant donc la tolérance et l'observance.

Références

- [1] Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:495–505.
- [2] Allgulander C, Jorgensen T, Wade A, Francois C, et al. Health-related quality of life (HRQOL) among patients with Generalised Anxiety Disorder: evaluation conducted alongside an escitalopram relapse prevention trial. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2543–9.
- [3] Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H, et al. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005;12(suppl. 1): 1–27.
- [4] Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006;189:264–72.
- [5] Baldwin DS, Reines EH, Guiton C, et al. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 2007;41:1583–92.
- [6] Beesdo K, Bittner A, Pine DS, et al. Incidence of social anxiety disorder and the consistent risk for secondary depression in the first three decades of life. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:903–12.
- [7] Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:65–9.
- [8] Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730–8.
- [9] Davidson JR, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1441–6.
- [10] Davidson JR, Bose A, Korotzer A, et al. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:234–40.
- [11] Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL. Escitalopram: a review of its use in the management of anxiety disorders. *CNS Drugs* 2006;20:763–90.
- [12] Fehm L, Pelissolo A, Furmark T, et al. Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:453–62.
- [13] Fineberg NA, Tonnoir B, Lemming O, et al. Escitalopram prevents relapse of obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropharmacol* 2007;17:430–9.
- [14] Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord* 2005;87:161–7.
- [15] Haute Autorité de santé. Affections psychiatriques de longue durée : troubles anxieux graves. Paris: HAS www.has-sante.fr; 2007.
- [16] Kasper S, Stein DJ, Loft H, et al. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study. *Br J Psychiatry* 2005;186:222–6.
- [17] Lader M, Stender K, Burger V, et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:241–8.
- [18] Lecrubier Y, Dolberg OT, Andersen HF, et al. Qualitative changes in symptomatology as an effect of treatment with escitalopram in generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (in press) 2007 Dec 14. [Epub ahead of print].
- [19] Lepine JP, Pelissolo A. Comorbidity and social phobia: clinical and epidemiological issues. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(suppl. 3):35–41.
- [20] Lepine JP, Pelissolo A. Why take social anxiety disorder seriously? *Depress Anxiety* 2000;11:87–92.
- [21] Lepine JP, Gasquet I, Kovess V, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française. *Encéphale* 2005;31:182–94.
- [22] Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1270–8.
- [23] Pelissolo A, Andre C, Chignon JM, et al. Épidémiologie des troubles anxieux en psychiatrie libérale: prévalences, comorbidité et retentissement (étude Delta). *Encéphale* 2002;28:510–9.
- [24] Pelissolo A, Huron C, Fanget F, et al. Les phobies sociales en psychiatrie : caractéristiques cliniques et modalités de prise en charge (étude Phoenix). *Encéphale* 2006;32:106–12.
- [25] Pelissolo A, Boyer P. Retentissement de l'anxiété généralisée sur l'adaptation sociale. In: Boyer P, editor. *L'anxiété généralisée*. Paris: John Libbey Eurotext; 2005. p. 123–33.
- [26] Rampello L, Alvano A, Raffaele R, et al. New possibilities of treatment for panic attacks in elderly patients: escitalopram versus citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26: 67–70.
- [27] Sanchez C, Bergqvist PB, Brennum LT, et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;167:353–62.
- [28] Spadone C. Effets du escitalopram sur les symptômes anxieux dans la dépression. *Encéphale* 2002;28:461–5.
- [29] Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322–7.
- [30] Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397–405.
- [31] Stein DJ, Andersen HF, Goodman WK. Escitalopram for the treatment of GAD: efficacy across different subgroups and outcomes. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:71–5.

- [32] Stein DJ, Andersen EW, Tonnoir B, et al. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:701–11.
- [33] Stein DJ, Kasper S, Andersen EW, et al. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: analysis of efficacy for different clinical subgroups and symptom dimensions. *Depress Anxiety* 2004;20:175–81.