

# Que penser de la pharmacothérapie contre la phobie sociale ?

## Référence

Williams T, Hattingh CJ, Kariuki CM, et al. Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD). Cochrane Database Syst Rev 2017, Issue 10. DOI: 10.1002/14651858.CD001206.pub3

## Analyse de

Bernard Sabbe, Vakgroep CAPRI (Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute), Universiteit Antwerpen; Veronique Verhoeven, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Universiteit Antwerpen

## Question clinique

Chez les adultes souffrant de phobie sociale, quel est l'effet de la pharmacothérapie par comparaison avec un placebo ?

## Contexte

La phobie sociale se caractérise par une angoisse intense, avec comportement d'évitement correspondant, se manifestant dans des situations sociales (manger ou boire en public, avoir affaire à des représentants de l'autorité ou à des personnes étrangères, parler ou faire une prestation devant un auditoire, se sentir observé pendant le travail, se trouver dans des rassemblements) (1). Une étude épidémiologique montre que la phobie sociale est une affection très fréquente, dont la prévalence sur la durée de vie est estimée à 3 à 16% (2). L'affection est cause d'une souffrance personnelle et peut avoir d'importantes répercussions sur les capacités fonctionnelles dans un contexte large – professionnel, relationnel et social (3). Bien que la physiopathologie de la phobie sociale ne soit pas encore parfaitement comprise, il existe toutefois des éléments probants de plus en plus nombreux qui montrent que différents neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, le GABA et le glutamate, jouent un rôle important dans la pathogenèse (3). L'effet de différents médicaments, comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRIs) et les benzodiazépines, dans le traitement de la phobie sociale a déjà été étudié à plusieurs reprises, mais on ne connaît pas leur place par rapport à la psychothérapie, on ne sait pas quelles sont les classes pharmacologiques qui ont le plus d'effet ni quelles sont la dose optimale et la durée optimale du traitement et quels facteurs prédisent la réponse au traitement.

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

### Sources consultées

- registre Cochrane des essais contrôlés sur les troubles mentaux fréquents (Cochrane Common Mental Disorders Controlled Trials Register, CCMDCTR), qui détecte les études randomisées contrôlées pertinentes de manière systématique dans MEDLINE, Embase, PsycINFO, CENTRAL ainsi que dans les registres d'études internationaux, dans les firmes pharmaceutiques, dans les journaux importants, dans les compilations d'abstracts des conférences, dans d'autres synthèses méthodiques ; jusqu'au mois d'août 2015
- listes de références des études trouvées
- communication individuelle avec des experts
- pas de restriction quant à la langue de publication
- tant des études publiées que des études non publiées.

### Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées, également études avec randomisation par grappe, études croisées et multimodales (avec également comme traitement la thérapie comportementale cognitive), qui comparaient un ou plusieurs médicaments avec un placebo

- finalement 66 études randomisées contrôlées ont été incluses, dont 8 avec deux bras « médicament » et une croisée ; 24 études étaient unicentriques, et 42 étaient multicentriques ; 56 études avaient une durée  $\leq 14$  semaines ; en moyenne 176 (de 12 à 839) participants par étude.

#### Population étudiée

- 11579 patients ayant entre 18 et 70 ans, le plus souvent ambulants, tant des hommes que des femmes dans la plupart des études, ayant une phobie sociale selon DSM-IV-TR, DSM-IV et DSM-III-R, détectée à l'aide de différents instruments, variable quant à la durée et à la gravité des symptômes, ainsi qu'en termes de comorbidité (la dépression majeure était un critère d'exclusion dans 41 études).

#### Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
  - efficacité du traitement, exprimée sur
    - l'échelle d'impression clinique globale - amélioration (**Clinical Global Impressions Improvement, CGI-I**) (sur laquelle était considérée comme réponse une amélioration très importante (1 sur une échelle de 7) et une amélioration importante (2 sur une échelle de 7)) ou une échelle comparable
    - taux de rechute (pourcentage de réponders qui ont rechuté suivant les critères établis par les investigateurs)
  - tolérance du traitement : pourcentage de patients qui ont abandonné en raison d'effets indésirables
- critères de jugement secondaires :
  - diminution des symptômes de phobie sociale, mesurée sur l'échelle d'anxiété sociale de Liebowitz (**EASL**)
  - diminution des symptômes dépressifs, mesurée sur l'échelle de dépression de Hamilton (**Hamilton Depression scale (HAM-D)** ou **Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS)**) ou sur le **Beck Depression Inventory (BDI)** ou sur l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (**Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS**) ou sur une échelle comparable
  - capacités fonctionnelles dans la vie quotidienne, mesurées sur l'échelle d'incapacité de Sheehan (**Sheehan Disability Scale, SDS**)
  - sorties d'étude (comme marqueur de substitution pour l'efficacité du traitement)
- des analyses de sous-groupes et de sensibilité ont été effectuées.

#### Résultats

- résultats des critères de jugement primaires :
  - efficacité du traitement :
    - amélioration clinique (sur l'échelle CGI-I ou une échelle comparable) :

	N (nombre d'études), n (nombre de participants)	amélioration clinique	GRADE
SSRIs *	N = 24 ; n = 4984	RR = 1,65 (1,48 - 1,85)	très faible
IMAOs (inhibiteurs de la monoamine oxydase)**	N = 4 ; n = 235	RR = 2,36 (1,48 - 3,75)	faible
IRMAOs (inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase)***	N = 8 ; n = 1270	RR = 1,83 (1,32 - 2,55)	faible
Benzodiazépines****	N = 2 ; n = 132	RR = 4,03 (2,45 - 6,65)	faible

Analogues du GABA*****	N = 3 ; n = 532	RR = 1,60 (1,16 - 2,20)	modéré
------------------------	-----------------	-------------------------	--------

\* paroxétine, fluvoxamine, sertraline, fluoxétine, citalopram) ; \*\* phénelzine ; \*\*\* brofaromine et moclobémide ; \*\*\*\* clonazépam et bromazépam ; \*\*\*\*\* gabapentine, prégabaline

- pas de différence statistiquement significative entre les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRIs) (venlafaxine) et le placebo (N = 4 études ; GRADE faible)
- sur le long terme, on a observé une réponse :
  - avec les SSRIs : RR de 1,27 (avec IC à 95% de 1,07 à 1,51 ; N = 4 études ; GRADE faible) après 1 à 4 mois,
  - avec les IMAOs : RR de 1,84 (avec IC à 95% de 1,02 à 3,33 ; N = 2 études ; GRADE très faible) après 6 mois
  - avec les IRMAOs : RR de 1,50 (avec IC à 95 % de 1,12 à 2,00 ; N = 1 étude ; GRADE modéré) après 1 à 15 mois
    - taux de récurrence :
      - pourcentage de rechute plus faible, et ce de manière statistiquement significative, avec les SSRIs versus placebo : RR de 0,34 (avec IC à 95% de 0,22 à 0,50) (N = 3 ; n = 389 ; GRADE modéré)
      - pas de différence statistiquement significative quant au pourcentage de rechute entre les benzodiazépines (clonazépam) et le placebo (N = 1 ; GRADE faible)
  - tolérance :
    - significativement plus d'abandons pour cause d'effets indésirables avec les SSRIs (RR de 3,23 avec IC à 95% de 2,15 à 4,86 ; N = 24 études ; GRADE faible) et avec les SNRIs (RR de 2,59 avec IC à 95% de 1,97 à 3,39 ; N = 4 études ; GRADE modéré)
    - pas de différence statistiquement significative quant aux abandons entre les analogues du GABA et le placebo (N = 3 études ; GRADE très faible) ; entre les benzodiazépines et le placebo (N = 2 études ; GRADE très faible) ; entre les IRMAOs et le placebo (N = 8 études ; GRADE très faible).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour aucun critère de jugement principal :

- entre la buspirone et le placebo (N = 1 étude ; GRADE très faible)
  - entre le lévétiracétam et le placebo (N = 2 études ; GRADE modéré pour l'amélioration clinique à très faible pour la tolérance)
  - entre les neuroleptiques (olanzapine) et le placebo (N = 1 étude avec n = 10 patients ; GRADE très faible)
  - entre les bêtabloquants (aténolol) et le placebo (N = 2 études ; GRADE très faible),
  - entre les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (atomoxétine) et le placebo (N = 1 étude avec n = 27 patients ; GRADE très faible)
  - entre la mirtazapine et le placebo (N = 1 étude avec n = 60 patients ; GRADE très faible).
- résultats pour les critères de jugement secondaires :
    - les SSRIs, les SNRIs (venlafaxine), les IMAOs (IMAO : régime alimentaire et restriction des médicaments), les IRMAOs, les benzodiazépines, l'olanzapine et l'atomoxétine ont réduit la sévérité des symptômes par comparaison avec le placebo, et ce de manière statistiquement significative (GRADE généralement très faible)
    - les SSRIs et les IRMAOs ont réduit les symptômes dépressifs par comparaison avec le placebo, et ce de manière statistiquement significative
    - avec les SSRIs, une amélioration statistiquement significative est observée sur les capacités fonctionnelles dans la vie de tous les jours.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il existe des faits probants concernant l'efficacité des SSRI dans le traitement de la phobie sociale, mais que leur qualité est très faible à modérée. Les SSRI sont moins bien tolérés que le placebo, mais les pourcentages absolus d'abandons sont faibles. Les effets favorables des benzodiazépines, des antiépileptiques, des IMAOs et des IRMAOs dans un petit nombre d'études doivent être considérés par rapport au risque potentiel d'effets indésirables et de consommation abusive.

## Financement de l'étude

National Institute for Health Research (Royaume-Uni).

## Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt n'a été signalé.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique ont fait une tentative admirable pour mettre de l'ordre dans cette vaste collection d'études randomisées contrôlées examinant l'effet de la pharmacothérapie sur les symptômes de la phobie sociale. La problématique, la stratégie de recherche, la procédure de sélection et l'extraction des données ont été bien décrites. Tant la sélection des études que l'extraction des données ont été réalisées par deux investigateurs indépendants. L'évaluation de la qualité des études originales a été effectuée au moyen de l'outil Cochrane validé « Risque de biais » et a mis en lumière d'importantes limitations sur le plan méthodologique dans les études incluses. Dans bon nombre d'études, il y avait un problème de sélectivité dans les sorties d'étude, et nombreuses étaient les études dans lesquelles les résultats n'ont pas été évalués en aveugle. Pour au moins 75% des études, un **biais de sélection** et de **performance** était également possible en raison du fait qu'elles n'ont pas été correctement menées en ce qui concerne la randomisation et l'insu. Une plus-value importante réside dans le fait que les auteurs ont exprimé leur principal critère de jugement de l'efficacité en nombre de réponders sur une échelle validée. On ignore toutefois sur quoi ils se sont basés pour choisir comme seuil la valeur 1 ou 2 sur une échelle à 7 points. Dans plusieurs méta-analyses une **hétérogénéité** statistique modérée à importante a été constatée entre les différentes études. Cette hétérogénéité peut être la conséquence d'une grande hétérogénéité clinique, de différences dans la méthodologie ou de différences réelles entre les médicaments d'une classe déterminée. L'asymétrie dans les **funnel plots** indique que les effets positifs dans les méta-analyses sont peut-être trop optimistes.

### Interprétation des résultats

Les résultats de cette synthèse méthodique permettent de conclure que l'état des patients atteints de phobie sociale est amélioré à court terme avec les SSRI, les IMAOs, les IRMAOs, les analogues du GABA et les benzodiazépines. Les faits probants sont les plus nombreux pour les SSRI, mais, à cause d'un risque important de biais de sélection des études incluses, d'une hétérogénéité statistique modérée ( $I^2 = 50\%$ ) et d'un risque très important de biais de publication, les auteurs ne leur ont reconnu qu'un très faible niveau GRADE. En d'autres termes, l'ajout de nouvelles études pourrait modifier l'évaluation de l'effet de manière substantielle. Un traitement sur le long terme (20 à 24 semaines) avec des SSRI, des IMAOs et des IRMAOs a eu un effet positif statistiquement significatif par rapport au placebo. Cela nous permettrait donc de conclure qu'un traitement sur le long terme avec ces médicaments pourrait être avantageux. Les SSRI ont également permis une amélioration des capacités fonctionnelles au travail, à la maison et dans la vie sociale. En outre, une diminution du risque de rechute a pu être montrée. Bien qu'il y avait plus de sorties d'étude pour cause d'effets indésirables avec les SSRI qu'avec le placebo, en chiffre absolu il ne s'agissait que de 12%.

Les études randomisées contrôlées se sont déroulées dans divers milieux avec des populations hétérogènes et donc un large éventail de patients atteints de phobie sociale. Une analyse de sous-groupes a révélé que l'ampleur de l'effet était plus faible dans les études pour lesquelles n'ont été inclus que des patients présentant une phobie sociale généralisée au lieu d'une phobie sociale spécifique (comme les interactions sociales : par exemple tenir une conversation, rencontrer des personnes inconnues ; se sentir

observé, par exemple manger ou boire en compagnie d'autres personnes ; et donner une prestation en public, par exemple prononcer un discours, avoir le trac, se présenter pour un poste). Cela peut expliquer pourquoi les meilleures réponses ont été observées avec les IMAOs et les benzodiazépines. Les études menées avec ces classes de médicaments n'ont en effet pas spécifié que l'inclusion se limitait aux patients avec une phobie sociale généralisée. Aucun effet n'a pu être montré avec les bêtabloquants. Il manque des études spécifiques chez des patients ayant l'angoisse de parler en public.

Cette synthèse méthodique ne comporte pas non plus d'études portant sur l'effet de la psychothérapie par rapport à la pharmacothérapie, éventuellement une combinaison des deux. En cas de phobie sociale, il est avéré en effet qu'une psychothérapie (thérapie comportementale cognitive, TCC) est aussi efficace qu'un antidépresseur, mais que le risque de récurrence suite à l'arrêt du traitement était plus faible après une psychothérapie (4,5). En outre, un guide de pratique clinique étranger publié récemment (6) plaide fortement pour une approche collaborative, pragmatique (psycho-éducation, modifications du mode de vie) et pour une thérapie comportementale cognitive (TCC) en cas de phobie sociale légère, pour une TCC, un SSRI (SNRI) ou une association en cas de phobie sociale modérée, et pour l'association des deux en cas de phobie sociale sévère. À cet égard, il serait également judicieux de comparer entre eux différents médicaments (études comparatives plutôt que contrôlées par placebo) et aussi prêter plus d'attention aux sous-groupes, comme les patients présentant des comorbidités psychiatriques (par exemple une dépendance à des substances) et les patients en milieu médical et psychiatrique général. Une question intéressante est de savoir si la reconnaissance et le traitement des symptômes de la phobie sociale à un stade précoce permettraient de prévenir la morbidité et la comorbidité futures. La poursuite de la recherche est également nécessaire pour connaître la meilleure approche pour les patients qui ne répondent pas à la pharmacothérapie. Par ailleurs, peu d'études ont été menées sur les stratégies par augmentation ou par passage d'un traitement à un autre.

## Conclusion de Minerva

Les résultats de cette synthèse méthodique avec méta-analyse, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, permettent de conclure à la démonstration de la plus-value clinique des SSRIs, des IMAOs, IRMAOs, des benzodiazépines et des analogues du GABA pour le traitement de la phobie sociale. Malgré le fait que la plupart des études portaient sur les SSRIs, l'effet de ces derniers se voit attribuer un niveau GRADE très faible. Outre le signalement d'un biais de publication et d'un biais de sélection, une importante hétérogénéité statistique a été montrée. Cette hétérogénéité reflète peut-être tant les différences réelles en termes d'efficacité entre les différents médicaments que les différences en termes de méthodologie des études et des caractéristiques cliniques des patients.

## Pour la pratique

Lors du traitement d'une phobie sociale, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a une place importante (4). Un antidépresseur peut être envisagé lorsqu'aucune amélioration n'apparaît après six à huit semaines ou en cas de grande souffrance ou de dysfonctionnement social important (4). Les SSRI sont alors les médicaments de premier choix (1,4). Cette synthèse méthodique et méta-analyse étaye ce choix. Pour la venlafaxine, préconisée comme alternative dans le guide de pratique clinique de Duodecim (1), la plus-value clinique n'a toutefois pas été montrée. D'après cette synthèse méthodique avec méta-analyses, l'utilisation d'IMAO (comme le moclobémide) (1) et celle des analogues du GABA (que les guides de pratique clinique actuels ne mentionnent pas) peuvent également se justifier. En cas de symptômes graves (1) ou pour neutraliser l'augmentation initiale de l'anxiété au début du traitement par les SSRIs (4), l'utilisation de benzodiazépines pendant deux à quatre semaines peut être envisagée. En raison des effets indésirables et du risque de dépendance, une utilisation exclusive des benzodiazépines doit être évitée. En cas de stress situationnel spécifique, comme l'angoisse des examens ou le trac, l'utilisation occasionnelle de bêtabloquants peut être envisagée (1,4). L'effet de cette option thérapeutique n'a toutefois pas encore été suffisamment étudié.

**Références :** voir site web