



Quelles sont l'efficacité et la sécurité des thérapies cognitives de pleine conscience versus escitalopram pour la prise en charge des troubles anxieux de l'adulte ?

Référence

Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2023;80:13-21.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679

Analyse de

Julie Hamon, étudiante en master complémentaire de médecine générale à l'UCLouvain, Karim Azi, étudiant en master complémentaire de médecine générale à l'UCLouvain et Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience est-elle non inférieure au traitement pharmacologique par escitalopram chez les adultes présentant un trouble d'anxiété généralisée, un trouble panique, une anxiété sociale ou une agoraphobie ?

Contexte

A l'heure actuelle, Minerva recense deux analyses portant sur l'intérêt des thérapies cognitives basées sur la pleine conscience (TCPC) pour la prise en charge de la dépression. Ces analyses concernent cependant spécifiquement la réduction du risque de rechute de dépression. La première (1) analysait une RCT (2) et a conclu à l'absence de différence significative en termes de réduction du risque de rechute de dépression entre les TCPC et les traitements pharmacologiques par antidépresseurs, chez des patients à risque élevé de récurrence, ce qui permet d'envisager les TCPC comme une alternative thérapeutique en fonction des préférences du patient. La deuxième (3) analysait une synthèse méthodique (4) avec méta-analyse portant sur une population de 1258 patients (dont 75% de femmes) et qui corroborait les résultats de la précédente étude.

Cependant, aucune analyse de Minerva n'a encore pu se pencher sur l'intérêt de la TCPC dans la prise en charge des troubles anxieux (5).

Résumé

Population étudiée

- critères d'inclusion :
 - patients âgés de 18 à 75 ans et présentant un trouble d'anxiété généralisée, un trouble panique, une anxiété sociale ou une phobie sociale, diagnostiqués par des praticiens expérimentés sur base d'entretiens structurés
 - le diagnostic primaire a été déterminé sur base du jugement clinique, avec la contribution des participants, comme étant l'affection présentant les symptômes les plus graves et causant le plus d'interférences et de détresse pour le patient dans sa vie quotidienne
 - capable de comprendre le protocole et désireux de participer à toutes les séances
 - capable de donner un consentement éclairé
- critères d'exclusion :

- les patients présentant un trouble bipolaire, des troubles psychotiques, des troubles obsessionnels-compulsifs, une anorexie mentale, une boulimie nerveuse, un trouble de stress post-traumatique, un abus de substances ou une idéation suicidaire significative
- ont été exclus également les patients qui ont déjà réalisé une TCPC ou une thérapie équivalente endéans 1 an, qui pratiquent la méditation quotidiennement, ou qui ont démarré une psychothérapie dans le mois précédent
- les patients sous psychopharmacothérapie ont été également exclus, sauf ceux traités à la trazodone (≤ 100 mg/j), aux benzodiazépines ou aux Z-drugs, et ce si leurs posologies étaient stables durant les 4 dernières semaines
- au total : 276 adultes atteints d'un trouble anxieux diagnostiqué provenant de 3 centres médicaux universitaires urbains aux États-Unis ont été recrutés pour l'essai, et 208 ont terminé l'essai ; âge moyen de 33 ans (déviation standard : 13) ; 75% de femmes ; 15% afro-américains, 20% asiatiques, 9% hispaniques/latinos, 59% blancs et 6% d'une autre race ou ethnie, y compris les Amérindiens ou les autochtones de l'Alaska ; un peu moins de 50% des patients avaient une sévérité des symptômes importante (CGI-S >4) ; près de 80% avaient un niveau d'étude de bachelier/master/doctorat ; les patients présentaient des troubles anxieux généralisés (64 versus 56%), une phobie sociale (34 versus 35%), une agoraphobie (2 versus 0%) ou des troubles paniques (0 versus 9%) pour TCPC vs escitalopram.

Protocole d'étude

Étude de non-infériorité, prospective, randomisée, en simple aveugle (seuls les évaluateurs sont à l'aveugle), contrôlée versus la prise d'escitalopram :

- **groupe intervention (TCPC)** : les participants ont bénéficié de cours théoriques et pratiques sur les thérapies cognitives basées sur la pleine conscience, dispensés par des instructeurs qualifiés dans des sites hospitaliers ou extrahospitaliers, pendant 8 semaines ; ces cours consistaient en une session théorique de groupe de 2,5 h/semaine, de 45 min/j d'exercices pratiques réalisés par les participants à leur domicile et d'un cours de plein air d'une journée le samedi ou le dimanche ; ces cours portaient sur la respiration consciente (*breath awareness*), le balayage corporel (*body scan*) et les mouvements conscients (*mindful movements*) ; des enregistrements audios de ces cours ont été réalisés et évalués par d'autres instructeurs afin de s'assurer de l'homogénéité des cours prodigués ; l'assiduité des participants a été notée par les instructeurs mais aussi rapportée directement par les participants aux cliniciens
- **groupe contrôle (escitalopram)** : les participants du groupe contrôle ont bénéficié d'un traitement à l'escitalopram, débuté à 10 mg/j puis augmenté à 20 mg/j en cas de bonne tolérance au bout de 2 semaines ; si la posologie initiale n'était pas bien tolérée à 2 semaines, l'augmentation de posologie était retardée
- **suivi** : les participants ont bénéficié de consultations aux semaines 1, 2, 4, 6 et 8 (donc durant le protocole), puis deux consultations de suivi ont eu lieu aux semaines 12 et 24 ; ces consultations étaient composées de deux parties : une première partie où le participant rencontrait le clinicien indépendant (à l'aveugle) chargé d'évaluer le critère de jugement primaire, et une deuxième partie où le participant rencontrait un autre clinicien (qui n'était pas à l'aveugle) et qui évaluait pour sa part les critères de sécurité (effets indésirables, détérioration clinique, émergence d'une idéation suicidaire...).

Mesure des résultats

- **critères de jugement primaires** : le critère de jugement primaire est le score CGI-S, évalué par des cliniciens expérimentés et indépendants ; un critère de jugement primaire « subjectif » a été ajouté : le score OASIS, qui est un aussi un score de sévérité mais cette fois-ci rapporté par le patient
- **critères de jugement de sécurité** : les critères de jugement de sécurité sont les effets indésirables rapportés, la détérioration clinique et l'émergence d'une idéation suicidaire
- **analyse** :

- une analyse per protocole a été réalisée sur les participants qui ont effectivement complété l'étude, c'est-à-dire ceux qui ont réalisé au moins 6 sessions théoriques de TCPC (sur 9) ou qui ont été traités pendant au moins 6 semaines à l'escitalopram, et qui dans les deux cas ont assisté à la consultation de la 8ème semaine pour l'évaluation du CGI-S à l'*end point*.
- une analyse en intention de traiter a en revanche été réalisée sur tous les participants randomisés, donc y compris sur ceux qui n'ont pas terminé l'étude ; les résultats manquants ont été extrapolés grâce à une régression multivariée après avoir déterminé que ces valeurs manquantes étaient bien aléatoires (et non dues à un biais quelconque) ; il n'y a pas eu d'analyses en sous-groupes
- **marge de non-infériorité** : -0,495

Résultats

- **critère de jugement primaire** :
 - **analyse per protocole** : la différence pour le score CGI-S entre l'effet de la TCPC et celui de l'escitalopram à 8 semaines est de -0,07 avec un IC à 95% de -0,38 à 0,23 ; $p = 0,65$; résultat suggérant qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux approches ; ce résultat respecte le critère de non-infériorité car la marge de non-infériorité observée est inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de -0,495 ; il n'y a pas eu non plus de différence significative observée entre les scores OASIS moyens à 8 semaines : 5,8 (écart-type = 3,8) dans le bras MBSR et 5,2 (écart-type = 3,5) dans le bras escitalopram, $p = 0,21$
 - **analyse en intention de traiter** : la différence pour le score CGI-S entre l'effet de la TCPC et celui de l'escitalopram à 8 semaines est de -0,09 avec un IC à 95% de -0,39 à 0,20 ; ce résultat respecte également le critère de non-infériorité

- aucun effet indésirable sérieux n'a été mentionné, quel que soit le bras d'étude ; une seule étude relève que les effets indésirables ont été mentionnés par 78,6% des patients dans le groupe escitalopram versus 15,4% dans le groupe TCPC ($p < 0,001$).

Conclusions des auteurs

Cette RCT a comparé une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (TCPC) à un traitement pharmacologique (escitalopram) pour le traitement des troubles anxieux, et il a montré que les TCPC sont non inférieures à l'escitalopram.

Financement de l'étude

L'étude a été financée par le Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI).

Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs déclarent des conflits d'intérêts avec des entreprises pharmaceutiques ainsi qu'avec le NIH.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette RCT a suivi les lignes directrices de CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. C'est une RCT en simple aveugle, les seuls acteurs à l'aveugle étant les cliniciens indépendants qui ont évalué le critère de jugement primaire lors des consultations de suivi. Les participants ont été invités à ne surtout pas indiquer à ces évaluateurs s'ils faisaient partie du groupe intervention ou du groupe contrôle, ce qui est difficile à vérifier en pratique. Une randomisation informatique des participants a été stratifiée selon deux critères : le site hospitalier et le niveau de sévérité des symptômes (corrélé au score CGI-S basal : symptomatologie faible si ≤ 4 , sévère si > 4).

Le critère de jugement primaire évalue la sévérité du trouble anxieux. La combinaison d'un outil d'hétéroévaluation (CGI-S) et d'auto-évaluation (OASIS) est intéressante sur le plan méthodologique. Le score CGI-S est un score simple d'utilisation, largement utilisé dans les essais cliniques de la FDA américaine. Il est bien corrélé à d'autres outils plus spécifiques de l'anxiété comme l'échelle *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (6). Les auteurs souhaitaient initialement utiliser une marge de non-infériorité de -0,33 pour être encore plus strict que ce que la littérature proposait comme marge de non-infériorité acceptable. Cette marge correspondait à un échantillon total de 368 patients et offrait une puissance de 80% avec un intervalle de confiance à 95%. Cependant, en raison de la crise covid, l'enrôlement a été limité à 276 patients (dont 208 ont effectivement complété l'essai). Cette taille d'échantillon correspondait à une marge de non-infériorité de -0,495, plus large que souhaité mais encore acceptable car déjà utilisée dans des études similaires. Les différences entre les groupes de traitement au départ ont été testées à l'aide de tests t sur échantillon et de tests exacts de Fisher le cas échéant. Les caractéristiques de base ont également été comparées entre ceux qui ont terminé l'essai et ceux qui ne l'ont pas fait à l'aide de tests statistiques bivariés similaires pour évaluer si les caractéristiques de ceux qui n'ont pas terminé l'essai étaient significativement différentes au départ par rapport à celles des participants qui ont terminé l'essai. Les 68 patients qui n'ont pas complété le protocole se répartissent en 34 participants du bras intervention et 34 participants du bras contrôle. Et leurs caractéristiques n'ont pas révélé de différences statistiquement significatives par rapport au groupe qui a terminé l'étude. Les auteurs ont tenu à signaler que le relevé des données démographiques relatives à l'ethnie des participants a été imposé par le sponsor.

Evaluation des résultats

Le fait qu'une intervention non pharmacologique s'avère non inférieure à un traitement pharmacologique est évidemment intéressant d'un point de vue clinique. La population étudiée présente cependant certaines particularités : elle est composée d'environ 70% de femmes, souvent qualifiées (niveau bachelier dans plus de 2 cas sur 3). La sur-représentation des femmes dans la population étudiée ne constitue cependant pas un biais puisque cette proportion est tout à fait cohérente avec la prévalence des troubles anxieux dans la population générale, à savoir 2 femmes pour 1 homme (7). Par contre, rappelons ici que les critères d'inclusion précisent que les participants à l'étude sont motivés et désireux de participer à toutes les séances : les résultats observés ne peuvent s'appliquer qu'à cette partie de la patientèle du médecin désireux de proposer une alternative à un traitement à base d'escitalopram. On notera également que plus de la moitié des participants possèdent un emploi à plein temps. Autant la prise d'escitalopram est tout à fait compatible avec un emploi du temps professionnel, autant la formation théorique et pratique prodiguée aux participants du bras intervention pendant 2 mois peut s'avérer problématique pour des patients avec un emploi du temps chargé. Une RCT a étudié l'effet des thérapies de pleine conscience sur l'anxiété et la dépression chez des patients en rémission de cancer (8). La formation théorique et pratique sur les thérapies de pleine conscience y a été dispensée par internet, ce qui peut constituer une alternative plus pratique. Cette approche pourrait être étudiée à l'avenir. On notera également que les résultats observés ne peuvent s'appliquer à l'agoraphobie (quasi pas représentée dans cette étude-ci) et aux troubles paniques (0% dans le groupe TCPC).

Que disent les guides de pratique clinique ?

Les TCPC sont peu évoquées dans les guides de pratique clinique dédiés à la prise en charge des troubles anxieux, et lorsque c'est le cas, c'est presque toujours pour souligner le manque de preuves quant à leur efficacité et la nécessité de mener des RCTs afin de les évaluer. Les recommandations de l'Association Canadienne des Troubles Anxieux mentionnent les TCPC comme une alternative envisageable aux thérapies cognitivo-comportementales pour la prise en charge de la phobie sociale, mais en précisant qu'elles sont cependant moins efficaces (9).

Les recommandations australiennes (Australian PTSD Guidelines) et de l'ISTSS (International Society for Traumatic Stress Studies) ne recommandent pas le recours aux TCPC pour la prise en charge du trouble de stress post-traumatique en raison d'un niveau de preuve encore insuffisant. Les recommandations préconisent plutôt le recours aux thérapies cognitivo-comportementales et aux thérapies d'exposition prolongée (10,11). NICE décourage le recours à la thérapie de pleine conscience pour le traitement de la phobie sociale de l'adulte (12). Cette recommandation se fonde sur une revue systématique (13) de 9 études, critiquables sur le plan méthodologique, et ayant certes mis en évidence

un effet bénéfique des TCPC, mais inférieur ou égal à celui des thérapies cognitivo-comportementales qui forment la prise en charge ordinaire de la phobie sociale.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée en simple aveugle, basée sur une population sélectionnée de personnes compliantes et de niveau socio-économique élevé, contrôlée versus la prise d'escitalopram, de bonne qualité méthodologique, a montré la non-infériorité de la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (TCPC) en termes d'amélioration du score CGI-S à 2 mois, chez des patients américains âgés de 18 à 75 ans et présentant un trouble d'anxiété généralisée, un trouble panique ou une anxiété sociale.

Références

1. Pieters G. Prévention d'une rechute de dépression par une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience ? *Minerva* 2010;9(3):32-3.
2. Kuyken W, Byford S, Taylor RS, et al. Mindfulness-based cognitive therapy to prevent relapse in recurrent depression. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:966-78. DOI: 10.1037/a0013786
3. Pieters G. Thérapie cognitive basée sur la pleine conscience en prévention des rechutes dépressives ? *Minerva Analyse* 15/05/2017.
4. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse. An individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry* 2016;73:565-74. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0076
5. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2023;80:13-21. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.3679
6. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4:28-37.
7. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015;17:327-35. DOI: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
8. Nissen ER, O'Connor M, Kaldo V, et al. Internet-delivered mindfulness-based cognitive therapy for anxiety and depression in cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2020;29:68-75. DOI: 10.1002/pon.5237
9. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1
10. Lethbridge R, et al. Australian guidelines for the prevention and treatment of acute stress disorder, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder. 2021.
11. Bisson JI, Berliner L, Cloitre M, et al. The International Society for Traumatic Stress Studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: methodology and development process. *J Trauma Stress* 2019;32:475-83. DOI: 10.1002/jts.22421
12. National Institute for Health and Care Excellence. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. NICE clinical guideline (CG159). Published: 22/05/2013. Surveillance report 2017.
13. Norton AR, Abbott MJ, Norberg MM, Hunt C. A systematic review of mindfulness and acceptance-based treatments for social anxiety disorder. *J Clin Psychol* 2015;71:283-301. DOI: 10.1002/jclp.22144