



Trouble d'anxiété généralisée : les ISRS et IRSN confirmés comme premier choix médicamenteux au prix d'un risque accru d'effets indésirables

Référence

Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). Cochrane Database Syst Rev 2025, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD012942.pub2

Analyse de

Ryan Tock, MSc. Infirmières.
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes présentant un trouble anxieux généralisé, les antidépresseurs sont-ils plus efficaces et mieux tolérés que le placebo pour réduire les symptômes anxieux, en termes d'efficacité, d'acceptabilité et d'effets indésirables ?

Contexte

Sciensano, dans son rapport de 2018 (1), indique que la prévalence du trouble anxieux est de 11,2% de la population belge âgée de 15 ans et plus. Les populations les plus exposées en Belgique sont les femmes, les jeunes, les personnes avec un niveau d'étude peu élevé et les personnes isolées. Cette prévalence élevée illustre l'importance de la problématique des troubles anxieux en santé publique. Le trouble d'anxiété généralisée (TAG) se définit comme une inquiétude persistante et excessive concernant les choses du quotidien, accompagnée de symptômes tels que l'agitation, la fatigue, l'irritabilité, la tension musculaire et les troubles du sommeil, entraînant une détresse ou une altération significative du fonctionnement (2). Dans la prise en charge pharmacologique des troubles anxieux, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ainsi que ceux de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) constituent les traitements de première intention. Il est recommandé de poursuivre l'antidépresseur pendant 6 à 12 mois afin de réduire le risque de rechute (3). Minerva a analysé une synthèse méthodique (4) qui montrait qu'une réduction des antidépresseurs dans l'année augmente le risque de récidive ; en l'absence de bénéfice démontré au-delà d'un an, une diminution progressive sur 1 à 2 mois était conseillée, avec vigilance face aux symptômes de sevrage à court terme et aux signes de rechute à long terme (5). La présente analyse (6) porte sur une revue méthodique Cochrane avec méta-analyse, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité des antidépresseurs comparativement à celle d'un placebo dans le traitement du trouble d'anxiété généralisée (TAG).

Résumé

Méthodologie

Revue méthodique avec méta-analyse Cochrane.

Sources consultées

- registre Cochrane des troubles mentaux courants (CCMD), CENTRAL (Cochrane Library), MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid), PsycINFO (Ovid)
- registres d'essais cliniques (ClinicalTrials.gov et ICTRP de l'OMS)
- recherche complémentaire dans références bibliographiques d'études et revues antérieures
- pas de restriction de langue.

Études sélectionnées

- essais contrôlés randomisés (RCTs) et RCTs en grappes
- participants dans tous contextes répartis aléatoirement entre antidépresseur en monothérapie et placebo
- critères d'exclusion :
 - études combinant antidépresseurs avec d'autres traitements actifs (benzodiazépines, antipsychotiques, psychothérapies, etc.)
 - RCTs croisés et études de prévention des rechutes
- au total, 37 RCTs uniques ont été incluses ; parmi les études incluses, une a été réalisée en Chine, 15 aux États-Unis, une au Royaume-Uni, une en Grèce, une au Japon ; 14 étaient multinationales et 4 n'ont pas précisé leur localisation ; concernant le contexte de soins, 28 études portaient sur des patients ambulatoires, 2 sur des patients ambulatoires en soins primaires et psychiatrie, 2 sur des patients exclusivement en soins primaires, 1 sur des volontaires, tandis que 4 n'ont pas précisé le cadre ; la taille des échantillons variait de 28 à 781 participants ; toutes les études étaient publiées en anglais ; traitement en double aveugle variant de 4 à 28 semaines.

Population étudiée

- adultes (≥ 18 ans), diagnostic principal de TAG
- diagnostic établi selon critères DSM (DSM-III, DSM-IV, DSM-5) ou CIM (CIM-9, CIM-10)
- inclusion possible de comorbidités psychiatriques si le TAG est le diagnostic principal
- exclusion en cas de comorbidité médicale grave
- au total, 12 226 participants.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - taux de réponse au traitement : réduction $\geq 50\%$ du score total sur une échelle validée de l'anxiété (principalement **HAM-A** = **Hamilton Anxiety Rating Scale**, ou définitions équivalentes des auteurs)
 - acceptabilité du traitement : proportion d'abandons toutes causes confondues
- critères de jugement secondaires :
 - taux de rémission (selon critères définis par les auteurs des études)
 - abandons pour manque d'efficacité
 - abandons pour effets indésirables
 - changement des scores d'anxiété (HAM-A ou autre échelle validée)
 - qualité de vie liée à la santé (outils validés, p. ex. SF-36, EQ-5D)
- synthèse des effets et modélisation : les issues dichotomiques ont été agrégées via risques relatifs (RR) avec IC à 95% ; les issues continues par différences de moyennes (DM) ou différences de moyennes standardisées (DMS) selon l'homogénéité des échelles ; la métá-analyse a utilisé principalement un modèle à effets aléatoires (avec vérification à effets fixes en analyse de sensibilité), l'analyse en intention de traiter et le calcul de NNT/NNH ; traitement des unités d'analyse particulières prévu pour les essais clustérés.

Résultats

- critères de jugement primaires :

Critère	Comparaison	Résultat	IC à 95%	Nb études / participants	Niveau de preuve
Réponse ($\geq 50\%$ HAM-A)	Antidépresseurs vs placebo	RR de 1,41	1,29 à 1,55	20 RCTs / 7267	Haute certitude

Critère	Comparaison	Résultat	IC à 95%	Nb études / participants	Niveau de preuve
Acceptabilité (abandons toutes causes)	Antidépresseurs vs placebo	RR de 1,03	0,93 à 1,14	33RCTs / 11 294	Haute certitude

- critères de jugement secondaires :
 - abandons pour manque d'efficacité : RR de 0,41 avec IC à 95% de 0,33 à 0,50 (29 RCTs ; 11 007 participants ; haute certitude)
 - abandons pour effets indésirables : RR de 2,18 avec IC à 95% de 1,81 à 2,61 (32 RCTs ; 11 793 participants ; haute certitude) ; la somnolence était l'effet le plus fréquent (RR de 2,30 avec IC à 95% de 1,91 à 2,77)
 - rémission : bénéfice en faveur des antidépresseurs (RR et IC disponibles selon sous-analyses par classe)
 - qualité de vie : résultats hétérogènes, tendance à l'amélioration mais peu d'études, données limitées ; 4 études ont cependant montré un bénéfice modeste ($DM \approx +6,5$ points Q-LES-Q : **Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire**).

Conclusion des auteurs

Cette revue s'ajoute à la littérature croissante sur les antidépresseurs dans le traitement du TAG. Nous avons une haute confiance que les antidépresseurs sont plus efficaces que le placebo pour améliorer la réponse au traitement et qu'ils ont une acceptabilité similaire au placebo. Moins de participants ont abandonné en raison d'un manque d'efficacité dans le groupe antidépresseur comparé au groupe placebo et plus de participants ont abandonné en raison d'effets indésirables dans le groupe antidépresseur comparé au placebo. Nous avons une très grande confiance dans cette preuve. Cette revue a identifié certains écarts importants dans la littérature sur les antidépresseurs pour le TAG et peut être utilisée comme un outil pour guider les recherches futures. Les futures études pourraient être plus transparentes quant à leur méthodologie et à la présentation de leurs résultats. Les revues futures pourraient également inclure des personnes avec comorbidités, et explorer d'autres sources d'hétérogénéité.

Financement de l'étude

Revue Cochrane, financée et publiée par la Cochrane Collaboration.

Conflit d'intérêts des auteurs

Pas de conflit d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette revue systématique a appliqué les méthodes standardisées de Cochrane, avec une double sélection indépendante des études, une double extraction indépendante des données et un arbitrage par un troisième auteur en cas de désaccord, ce qui renforce la fiabilité du processus. Le risque de biais des études incluses a été évalué à l'aide de l'outil Cochrane RoB 1.0, garantissant une transparence accrue et une rigueur méthodologique. L'analyse a également utilisé le système GRADE pour juger la certitude des preuves, permettant une hiérarchisation claire de la qualité des résultats. Les critères d'inclusion étaient précisément définis ce qui contribue à limiter l'hétérogénéité clinique. Les bases de données consultées étaient nombreuses et exhaustives (CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, registres d'essais), sans restriction de langue ni de pays, réduisant ainsi le risque de biais de publication. Enfin, l'utilisation d'un modèle à effets aléatoires pour les méta-analyses permet de mieux tenir compte de l'hétérogénéité entre études.

Évaluation des résultats

Les résultats de cette revue montrent avec un niveau de preuve élevé que les antidépresseurs (principalement ISRS et IRSN) sont plus efficaces que le placebo pour obtenir une réponse clinique (réduction $\geq 50\%$ du score HAM-A). Ce bénéfice est statistiquement robuste et cliniquement pertinent. L'acceptabilité globale ne différait pas du placebo, mais les abandons pour effets indésirables étaient significativement plus fréquents sous antidépresseurs, ce qui souligne un équilibre délicat entre bénéfice clinique et tolérance.

En termes de validité externe, les participants des études étaient des adultes présentant un TAG modéré à sévère, sans comorbidités médicales graves. Ainsi, les conclusions s'appliquent surtout à cette population, mais sont moins généralisables aux patients plus fragiles ou polypathologiques. De plus, la durée relativement courte des essais (4 à 28 semaines) limite la portée des conclusions pour l'efficacité et la sécurité à long terme, alors que dans la pratique clinique les antidépresseurs sont généralement prescrits pour des périodes plus longues. Il est également important de souligner que certains antidépresseurs récents (vilazodone, vortioxétine) n'étaient que très peu étudiés, ce qui confère une solidité accrue aux résultats pour les ISRS et IRSN, mais rend les données insuffisantes pour conclure sur les nouvelles molécules. La diversité des échelles utilisées pour mesurer l'anxiété pourrait introduire une variabilité dans l'estimation des effets, même si la cohérence des résultats entre classes médicamenteuses renforce leur crédibilité. Bien que la majorité des essais aient été conduits en contexte ambulatoire, peu de précisions sont données quant aux prestataires impliqués dans les prises en charge. La présence de quelques études en soins primaires (seules ou combinées à la psychiatrie) suggère une certaine transférabilité des résultats à la médecine générale. Toutefois, cette extrapolation doit rester prudente, car les patients suivis en première ligne présentent souvent des comorbidités et bénéficient d'un suivi moins intensif que dans les protocoles spécialisés. Sur base des descriptions des interventions disponibles, on peut suggérer que l'application en soins primaires belges suppose de tenir compte des contraintes organisationnelles et de la nécessité d'un suivi rapproché pour gérer les effets indésirables et les ajustements de posologies.

Que disent les guides de pratique clinique ?

La recommandation de l'American Family Physician (AFP, 2022) (2) sur la prise en charge du trouble anxieux généralisé met en avant la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) comme traitement psychothérapeutique de première intention. Sur le plan pharmacologique, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont considérés comme les options de référence. Le maintien d'un traitement antidépresseur pendant 6 à 12 mois est recommandé afin de limiter le risque de rechute. Le guide souligne également que la combinaison de la psychothérapie et de la médication offre une meilleure efficacité à long terme que chaque approche isolée.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse, de bonne qualité méthodologique, montre que, chez des adultes atteints de trouble d'anxiété généralisée, les antidépresseurs (principalement ISRS et IRSN) sont plus efficaces qu'un placebo pour obtenir une réponse clinique, avec une acceptabilité globale similaire, mais au prix d'un risque accru d'effets indésirables. Cette synthèse méthodique s'appuie sur un grand nombre de RCTs mais les essais inclus étaient de courte durée et certains antidépresseurs récents étaient sous-représentés, ce qui limite la généralisation à long terme et à toutes les molécules disponibles et invite à réaliser d'autres études pour évaluer les nouvelles molécules.

Références

1. Sciensano. Santé mentale et sociale: Anxiété et dépression. Health Status Report; 25/11/2024. Disponible à : Vers une Belgique en bonne santé. URL:
<https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/sante-mentale-et-sociale/anxiete-et-depression>

2. DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician* 2022;106:157-64.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE Clinical guideline (CG113). Published: 2011. Last updated: 2020.
4. Catthoor K. Récidive lors de l'arrêt des antidépresseurs en cas de trouble anxieux ? *Minerva Analyse* 15/10/2018.
5. Batelaan NM, Bosman RC, Muntingh A, et al. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials. *BMJ* 2017;358:j3927. DOI: 10.1136/bmj.j3927
6. Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* 2025, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD012942.pub2
7. Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev* 2025, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD012942.pub2