

Démasquer l'inquiétude : Dépistage et prise en charge de l'anxiété généralisée chez les patients en âge de travailler

Denis Audet, M.D.; et Martin Katzman, B.Sc., M.D., FRCPC

Introduction

Un Canadien sur cinq éprouvera un problème de santé mentale à un moment donné au cours de sa vie¹. Cela signifie que plusieurs patients atteints d'une maladie mentale, dont nombre d'entre eux ne sont pas diagnostiqués, consulteront vraisemblablement un médecin de premier recours.

Il arrive que les troubles anxieux échappent au diagnostic, car ils sont parfois confondus avec d'autres maladies possibles. Par exemple, les patients présentant souvent des symptômes multiples ou somatiques, qui demeurent inexpliqués, malgré une série de tests complémentaires, pourraient souffrir d'un trouble anxieux^{2,3}.

En identifiant ces patients et en traitant efficacement la cause sous-jacente de leurs symptômes (p. ex., l'anxiété), les médecins peuvent éliminer ces problèmes somatiques déjà anciens et, par conséquent, avoir plus de temps en clinique et réduire les coûts de soins de santé⁴⁻⁶.

Le présent article porte sur l'anxiété généralisée (AG), l'une des formes les plus fréquentes de troubles anxieux au pays ainsi que dans le milieu des soins primaires. C'est aussi un trouble qui affecte les patients en âge de travailler, en compromettant leurs fonctions, jusqu'au point de causer de l'absentéisme⁷. Nous examinerons l'épidémiologie et l'impact des troubles anxieux au Canada, en expliquant comment identifier cette population de patients dans la pratique clinique et nous ferons un survol des modalités de traitement dont l'efficacité a été établie dans le traitement de l'AG. Malheureusement, à l'instar de nombreux autres domaines de la médecine psychiatrique (p. ex., dépression majeure), on dispose de peu de données comparatives sur l'AG dans la littérature médicale. Les auteurs d'une récente méta-analyse évaluant les traitements de l'AG ont admis que l'une des limitations de leur étude était que « (...) les données probantes actuelles utilisées pour étayer cette méta-analyse étaient limitées »⁸. C'est pourquoi certains des points abordés dans le présent article s'inscrivent dans le contexte plus large des troubles anxieux en général.

Épidémiologie des troubles anxieux

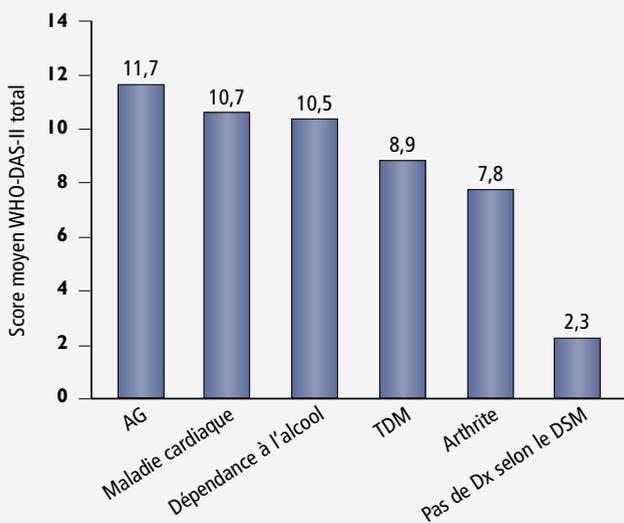
Les troubles anxieux représentent la catégorie de troubles mentaux la plus fréquente au Canada et sont encore plus répandus que les troubles de l'humeur; 10 % des Canadiens en souffriront au cours de leur vie et la prévalence chez les femmes est deux fois plus élevée que chez les hommes⁹. Les troubles anxieux touchent plus particulièrement la population active¹⁰. Une étude réalisée en Ontario a estimé que 12 % des adultes âgés de 15 à 64 ans avaient présenté un trouble anxieux au cours de la dernière année¹¹. Au Canada, la prévalence de l'AG au cours d'une année chez les patients âgés de 15 à 64 ans est estimée à 1,1 %⁹.

Dr Audet est médecin de famille au Centre médical Henri-Bourassa et co-président de l'Association/Troubles Anxieux du Québec (ATAQ) à Beauport, Québec.

Dr Katzman est directeur de la clinique START (*Stress, Trauma, Anxiety, Rehabilitation and Treatment*) pour les troubles de l'humeur et de l'anxiété et psychiatre membre du personnel du Centre de toxicomanie et de santé mentale – division Clarke, à Toronto, Ontario.

Figure 1.

L'AG est associée à un degré élevé d'invalidité²⁰



WHO DAS II = World Health Organization Disability Assessment Schedule II; AG = Anxiété généralisée; TDM = Trouble dépressif majeur; Pas de Dx selon le DSM = Pas de diagnostic selon les critères du DSM

Dans la population consultant en médecine générale, la prévalence de l'AG a été estimée à environ 5,3 % (3,8 % pour l'AG pure et 1,6 % pour l'AG et la dépression en comorbidité)⁷. Fait intéressant, dans l'étude menée par Wittchen et ses collaborateurs, l'AG pure et l'épisode dépressif majeur (ÉDM) ont été associés à une invalidité, une utilisation importante des ressources en soins de santé et des comportements suicidaires, lesquels se sont révélés encore plus marqués dans les cas d'AG/ÉDM comorbides. Par ailleurs, peu de patients avaient reçu le bon diagnostic (64,3 % pour l'ÉDM et 34,4 % pour l'AG). Bien que la majorité des patients ayant reçu un diagnostic formel d'AG ou d'ÉDM aient été traités, seulement un petit nombre d'entre eux atteints d'une AG se sont vus prescrire des médicaments ou ont été dirigés vers un spécialiste⁷.

En présence d'AG, le taux de comorbidité est élevé avec d'autres troubles thymiques et anxieux¹²⁻¹⁶. À titre d'exemple, dans l'enquête intitulée « *German National Health Interview and Examination Survey, mental health supplement* (GHS-MHS) », 93,1 % des patients qui avaient éprouvé une AG au cours des 12 mois précédant l'enquête répondaient aux critères d'au moins un autre trouble mental au cours des 12 derniers mois,

tandis que 32,7 % répondaient aux critères de trois troubles mentaux comorbides ou plus¹⁴. Dans l'enquête menée dans la collectivité américaine intitulée « *National Comorbidity Survey* (NCS) » (n = 8 098 patients âgés de 15 à 54 ans), 90,4 % des répondants dont les symptômes correspondaient aux critères de l'AG chronique ont déclaré avoir eu un ou plusieurs troubles de santé mentale au cours de leur vie¹². Dans l'enquête GHS-MHS (n = 4 181 patients âgés de 18 à 65 ans) portant sur tous les cas d'AG rapportés au cours des 12 derniers mois, 93 % présentaient un autre trouble mental classé dans le DSM-IV, 59 % répondaient aux critères du trouble dépressif majeur (TDM) et 56 % remplissaient les critères de tout autre trouble anxieux¹⁴. Parmi les troubles anxieux comorbides survenus le plus fréquemment chez les patients atteints d'AG figuraient la phobie spécifique et la phobie sociale (29 % pour les deux)¹⁴. La proportion de patients atteints d'AG au cours des 12 derniers mois, qui présentaient également des troubles comorbides selon le DSM-IV tels que trouble alimentaire, abus d'alcool/dépendance à l'alcool et abus de substance/pharmacodépendance, s'établissait respectivement à 2,5 %, 6,4 % et 1,4 %¹⁷.

En outre, le trouble bipolaire et l'AG surviennent souvent en même temps; la proportion de patients atteints de trouble bipolaire ayant reçu un diagnostic à vie d'AG était estimée à 18,4 %¹⁸.

Répercussions de l'AG

Les personnes atteintes d'un trouble anxieux évitent les situations qui déclenchent leurs symptômes et estiment « très difficile ou extrêmement difficile » d'accomplir leur travail, leurs tâches domestiques ou d'entretenir de bonnes relations avec les autres¹⁹. Dans le cadre de l'étude allemande réalisée par Wittchen et ses collaborateurs regroupant près de 18 000 sujets, deux tiers (66,7 %) des personnes atteintes d'AG ont signalé que leurs symptômes les avaient empêché de travailler pendant au moins une journée au cours du mois précédent⁷.

Les personnes souffrant de maladies mentales affichaient une déficience fonctionnelle plus sévère que les patients atteints d'autres maladies débilatantes chroniques, notamment l'arthrite et les maladies cardiaques (Figure 1)²⁰.

Caractéristiques de l'AG

Les personnes qui souffrent de l'AG sont exagérément anxieuses et terrifiées par des situations que la plupart des gens considèrent comme normales. Elles éprouvent des sentiments intenses et prolongés de peur et de

Figure 2.

Les troubles anxieux nuisent au fonctionnement professionnel²⁵

Symptômes cliniques

- Anxiété
 - Inquiétude
 - Irritabilité
-
- Troubles de la concentration
 - Troubles de mémoire
 - Indécision
-
- Altération du sommeil
 - Tension musculaire
 - Fatigue
 - Agitation
 - Céphalées, côlon irritable

Émotionnel

Cognitif

Physique

Capacité fonctionnelle au travail

- Conflit
 - Évitement
 - Hypervigilance
 - Distractibilité
-
- Relâchement lors de l'exécution des tâches
 - Erreurs plus fréquentes
 - Piètres aptitudes décisionnelles
 - Manque d'organisation
-
- Plaintes
 - Activité réduite/immobilité
 - Manque de motivation
 - Absentéisme

détresse disproportionnés par rapport à la menace réelle, ce qui perturbe le fonctionnement quotidien normal¹.

Les troubles anxieux apparaissent souvent dans la petite enfance. Pour l'AG, les facteurs de risque présents chez l'enfant comprennent : problèmes intériorisés, problèmes de comportement et tempérament quelque peu inhibé sur le plan comportemental²¹.

Bien que l'anxiété apparaisse habituellement durant l'enfance ou au début de l'âge adulte, la maladie est souvent dépistée et diagnostiquée tardivement, car on la confond avec de nombreuses autres affections possibles^{5,22}. Ce trouble se caractérise par une inquiétude envahissante, excessive et incontrôlable et une anxiété persistant pendant plus de six mois au sujet de situations banales. Il cause des symptômes physiques, tels que l'agitation, la fatigue, les troubles du sommeil, la difficulté à se concentrer, l'irritabilité et la tension musculaire, qui sont source de grande détresse ou de déficience fonctionnelle²³.

Ce sont souvent les symptômes physiques qui amènent les patients à consulter⁷. Le principal objectif du traitement d'attaque de l'AG est d'améliorer les symptômes tels que la difficulté à dormir, les troubles de la concentration, l'irritabilité, les céphalées à répétition et la tension musculaire²⁴.

Comme on peut s'y attendre, l'AG peut avoir des conséquences fâcheuses notables sur la capacité fonctionnelle au travail, où l'anxiété et l'inquiétude se manifestent

souvent en distractibilité, hypervigilance, évitement et conflits interpersonnels (Figure 2)²⁵. Un niveau moindre de concentration et l'indécision peuvent entraîner des erreurs plus fréquentes, un manque d'organisation et de piètres aptitudes décisionnelles, tandis que les troubles du sommeil, la tension musculaire et l'agitation peuvent se traduire par des plaintes somatiques, un manque de motivation, une inactivité et l'absentéisme²⁵. Il est important de noter que les symptômes et séquelles de l'AG (et des autres troubles anxieux) se distinguent des symptômes liés au stress professionnel; l'anxiété et le stress doivent donc être dissociés. Cependant, il existe des similitudes entre ces deux états. Combiné à certains facteurs individuels (p. ex., incapacité à dissiper les pensées négatives, les inquiétudes), le stress au travail (exigences élevées, faible latitude décisionnelle) peut causer un stress profond et enraciné avec de lourdes conséquences sur la capacité physique et mentale^{26,27}. En présence d'AG, bon nombre de patients stressés sur le lieu de travail font état de symptômes somatiques ou cognitifs plutôt que de symptômes thymiques (p. ex., douleurs à l'estomac, perturbations du sommeil, céphalées, difficulté à se concentrer)²⁸ et tentent parfois de consommer de l'alcool, du tabac ou des drogues en guise d'auto-médication²⁹.

Même si la présence d'un stress au travail ne permet pas en soi de poser un diagnostic de trouble anxieux, des

Tableau 1.

Caractéristiques du patient atteint d'AG^{7,37-41}

- Plaintes somatiques, insomnie et dépression
- Consultations médicales fréquentes (4-6 ou plus en 12 mois)
- Dossier médical volumineux
- Résultats négatifs aux nombreux tests médicaux
- Présence de dépression et autres troubles liés à l'anxiété et à l'abus de substance

études de recherche ont démontré que le risque d'AG est significativement plus élevé chez les personnes exposées à un stress considérable en milieu de travail³⁰. Dans le cadre de l'étude de Dunedin (une cohorte de naissance longitudinale en 1972-1973), les investigateurs ont évalué l'impact du stress au travail sur l'incidence d'AG à l'aide de données compilées en 2004 et 2005 (n = 972, cohorte âgée de 32 ans). Cette étude a montré que les individus confrontés à un niveau de stress psychologique au travail étaient 2,06 fois (hommes) à 2,76 fois (femmes) plus susceptibles de répondre aux critères de l'AG que les participants ayant fait état d'exigences psychologiques moindres au travail³⁰. D'autres chercheurs ont également fait ressortir un lien entre le stress au travail et le risque accru d'AG^{31,32}.

Dépistage de l'AG dans la pratique clinique

Seule une minorité de patients (environ un tiers) atteints d'AG cherchent à être traités spécifiquement pour leurs symptômes d'anxiété au cours de la première année du trouble³³. Le délai moyen de dépistage après la consultation médicale initiale excède 10 ans chez les personnes qui attendent au-delà de la première année³³. Cependant, et malgré l'absence relative de symptômes propres à l'AG, les patients atteints consultent fréquemment pour des raisons autres que les symptômes d'anxiété, habituellement pour des problèmes de santé physiques mineurs (p. ex., fatigue, diarrhée, palpitations, dyspnée, douleur abdominale, céphalées ou douleur thoracique)^{3,33}.

Dans le cadre de l'étude allemande menée par Wittchen et ses collaborateurs⁷ mentionnée précédemment, les investigateurs ont observé que 47,8 % des patients anxieux présentaient une maladie somatique et se plaignaient de symptômes, tandis que seulement

13,3 % faisaient état d'« anxiété ». La douleur (34,7 %) et les perturbations du sommeil (32,5 %) comptaient également au nombre des plaintes courantes⁷.

Le tableau clinique aide grandement les médecins de premier recours à dépister la dépression et l'anxiété³⁴. Les patients faisant état de symptômes somatiques sont beaucoup moins susceptibles d'être diagnostiqués d'une AG que ceux présentant des symptômes psychologiques^{19,34,35}. Toutefois et à la lumière de ces observations, on peut soupçonner la présence d'une AG si les symptômes sont décrits en des termes vagues, ne correspondent pas aux mécanismes physiopathologiques connus, persistent après l'élimination d'autres causes et/ou ne sont pas résolus par la technique de la rassurance^{3,4}.

Dans les lignes directrices canadiennes pour la prise en charge des troubles anxieux, on retrouve toute une série d'examen qui peuvent être réalisés pour éliminer les autres affections médicales avant l'évaluation diagnostique d'un trouble anxieux⁵. Le médecin peut procéder à un dépistage rapide du trouble anxieux en posant la question suivante : « Au cours des quatre dernières semaines, vous êtes-vous senti inquiet, tendu ou anxieux la plupart du temps? » La vaste majorité (90 %) des personnes atteintes d'AG répondront par l'affirmative³⁶. Parmi les autres signes d'anxiété, mentionnons les plaintes somatiques lors de la consultation initiale, la fréquence des visites médicales et l'épaisseur du dossier du patient découlant des nombreuses consultations et examens antérieurs (Tableau 1)^{7,37-41}.

Comment traiter le patient atteint d'AG : une prise en charge globale

Dépistage et évaluation. Le plan de traitement doit inclure l'évaluation de la sévérité du trouble au moyen d'outils de dépistage appropriés. Le dépistage et la prise en charge précoces des troubles anxieux permettent d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le risque de troubles secondaires tels la dépression et l'abus de substance. Plusieurs échelles d'évaluation de la santé mentale peuvent être remplies par le patient dans la salle d'attente en moins de cinq minutes et servir de référence au clinicien. Dans la mesure où les échelles d'évaluation de la dépression ne permettent pas toujours d'identifier les patients déprimés aux prises avec une anxiété invalidante coexistante, les cliniciens devraient rechercher la présence d'une dépression et d'une anxiété^{19,42}.

Le questionnaire GAD-7⁴¹, une échelle d'évaluation de l'anxiété en sept items, est un outil de dépistage validé et efficace qui permet de dépister l'AG et de mesurer le degré de sévérité de la maladie. Une éléva-

Tableau 2.

Options de pharmacothérapie de l'AG⁵

Recommandation	Agents
Première intention	Escitalopram, paroxétine, sertraline*, venlafaxine XR
Deuxième intention	Alprazolam, bromazépan, bupropion XL*, buspirone, diazépam, imipramine*, lorazépam, prégabaline*
Troisième intention	Citalopram*, hydroxyzine*, mirtazapine, olanzapine en traitement d'appoint*, rispéridone*, trazodone*
Pas recommandé	Bêta-bloquants* (propranolol)

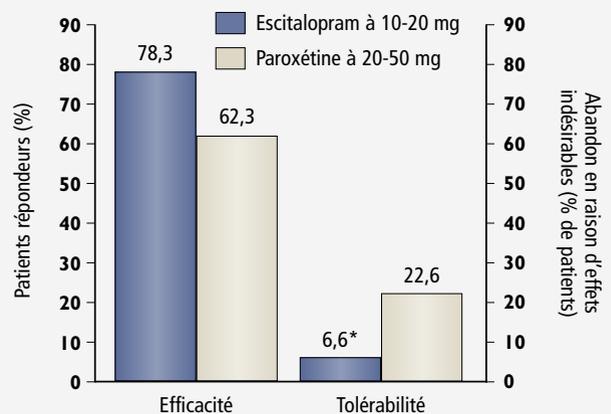
* Consulter les monographies de produit pour les indications complètes.

tion des scores GAD-7 dénote la présence probable d'une atteinte fonctionnelle dans plusieurs domaines ainsi qu'une augmentation des jours d'invalidité. Un score de 10 ou plus représente la valeur à partir de laquelle on peut raisonnablement identifier les cas d'AG. Les médecins obtiennent dans le même temps des données de référence quant au degré d'atteinte fonctionnelle et peuvent surveiller les patients en utilisant cet outil lors de la consultation de suivi.

L'échelle d'incapacité fonctionnelle de Sheehan (SDS pour *Sheehan Disability Scale*)⁴³ représente également un outil efficace dans l'arsenal thérapeutique du médecin. Même s'il ne permet pas de diagnostiquer spécifiquement la maladie, il peut contribuer à évaluer la capacité fonctionnelle et constitue un instrument de mesure non négligeable du degré de sévérité de la maladie dans trois sphères : la vie professionnelle, la vie sociale et la vie familiale. Il peut, à ce titre, se révéler utile lorsque les patients atteints d'AG répondent au questionnaire GAD-7 et à l'échelle SDS lors de la première consultation et des visites subséquentes. De plus, ces instruments étant des outils d'auto-évaluation, le médecin n'y consacrerait pas de temps supplémentaire dans le cadre de sa pratique clinique. Bien que les échelles d'auto-évaluation puissent représenter un certain défi (les patients y répondant parfois de façon inexacte pour plaire à l'examineur), elles sont très pratiques en milieu de travail.

Éducation des patients. Une fois le diagnostic posé, les patients doivent être informés de leur état de santé et

Figure 3.

Efficacité et tolérabilité de l'escitalopram et de la paroxétine dans l'AG⁶⁹

* $p = 0,02$ vs placebo

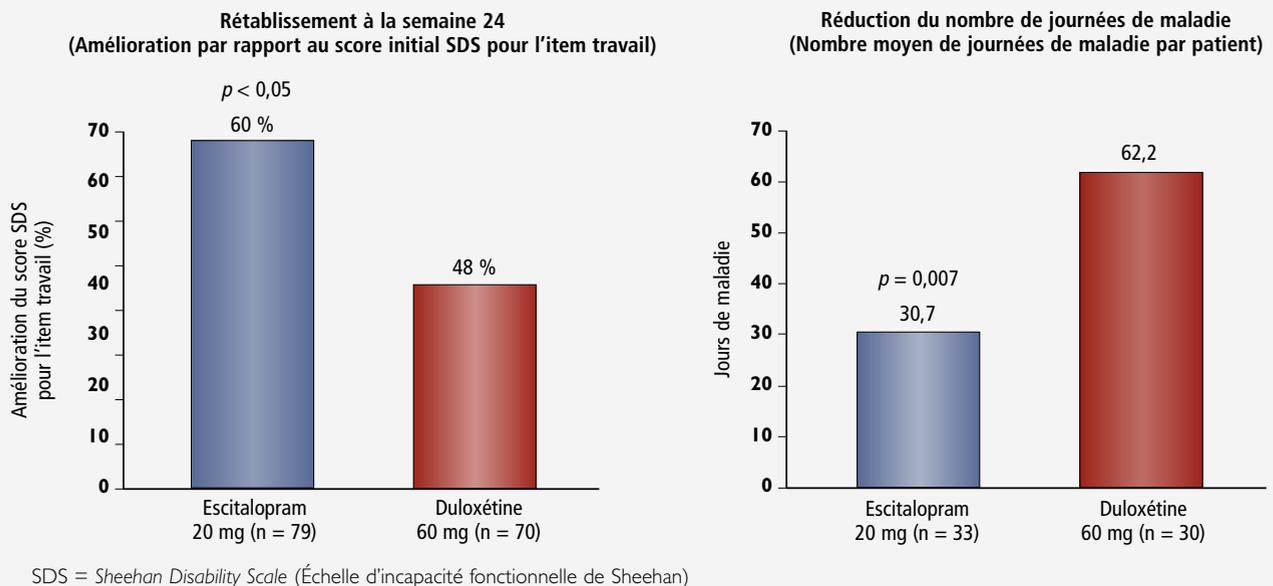
de la possibilité de suivre un traitement. Des renseignements sur le trouble en cause accompagnés du pronostic général doivent leur être fournis et des options thérapeutiques, notamment la psychothérapie et la pharmacothérapie, doivent leur être proposées. Pour inciter les patients à accueillir favorablement la pharmacothérapie, il convient de leur expliquer que les symptômes somatiques sont fréquents dans l'AG et que le choix d'un traitement efficace peut aider à prévenir la réapparition de ces symptômes dans le futur. Même chez les patients présumément atteints d'une AG qui ont de la difficulté à accepter le diagnostic ou à amorcer un traitement, on peut leur rappeler le lien existant entre les symptômes somatiques et l'AG chaque fois qu'ils se plaignent de problèmes somatiques pour qu'ils soient plus disposés à discuter des options thérapeutiques. Les patients souffrant d'AG sous pharmacothérapie doivent comprendre que même si le médicament prescrit est un « antidépresseur », il s'agit là d'un traitement efficace pour les troubles anxieux — et qu'il leur a été prescrit pour cette raison et non pour une dépression.

L'utilisation en série de paramètres objectifs (comme les échelles GAD-7 et SDS)^{41,43} peut aider à rassurer les patients sur leur état de santé et à déterminer si le traitement est efficace ou nécessite un ajustement. En encourageant les patients à jouer un rôle actif dans la prise en charge de leur maladie, il reste à espérer qu'ils seront plus motivés à observer le traitement prescrit.

Choix du traitement. Les objectifs de la prise en charge de l'AG incluent la réduction des symptômes de

Figure 4.

Rétablissement vs réduction du nombre de journées de maladie dans le trouble dépressif majeur^{71,73}



base de la maladie (p. ex., inquiétude, tension, irritabilité), l'amélioration des symptômes somatiques (p. ex., troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue), l'amélioration de la qualité de vie (QdV) et la rémission des symptômes⁴⁴. De plus, l'AG entraîne une altération du fonctionnement quotidien par rapport à la population générale⁴⁵; l'amélioration des domaines psychiatrique et somatique peut également favoriser un retour à la capacité fonctionnelle antérieure. Le choix de la psychothérapie ou de la pharmacothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris les préférences et la motivation du patient, les aptitudes et l'expérience du clinicien, la disponibilité des ressources en psychologie et la présence d'un trouble psychiatrique ou physique comorbide. On recommande soit la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) soit la pharmacothérapie pour traiter en première intention les troubles anxieux. À ce jour, on dispose de peu de données ayant démontré que l'association de ces deux approches est plus efficace que l'une ou l'autre de ces modalités entreprises séparément⁴⁶. Toujours avec l'objectif d'amener les patients vers la rémission/le mieux-être, il est important de leur proposer un certain nombre de modalités thérapeutiques (polypharmacie ou médication et psychothérapie), pour s'assurer qu'ils enregistrent des progrès. Par conséquent, une fois qu'ils ont emprunté le chemin du mieux-être, les patients doivent être adéquatement

suivis pendant une période minimale de 12 mois⁵. En l'absence de rémission, un autre traitement doit être amorcé pour aider les patients à avancer sur la voie du rétablissement.

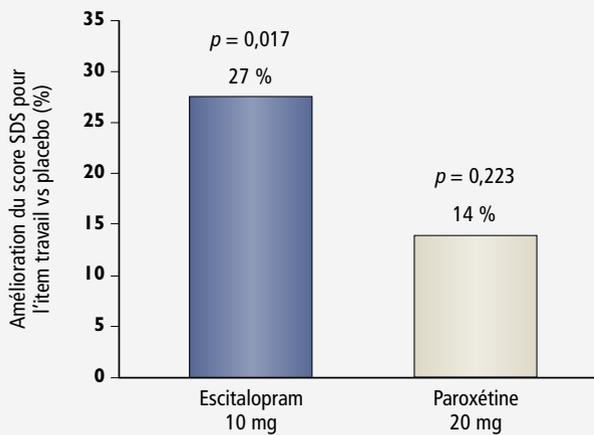
Prise en charge psychologique. La TCC intervient au niveau des pensées et des comportements influençant les émotions. Habituellement, une ou plusieurs des modalités suivantes sont utilisées : réévaluation cognitive, entraînement à la résolution des problèmes, relaxation appliquée et gestion de l'anxiété, interventions par exposition et approches de prévention des rechutes^{5,23}. La TCC atténue les symptômes d'anxiété et se révèle plus efficace que l'absence de traitement et les modalités de traitement psychologiques non spécifiques à l'AG. L'ampleur des bénéfices est comparable à celle des antidépresseurs et les effets de la thérapie ont tendance à persister tout au long de la période de suivi pouvant aller de six mois à deux ans⁵.

Récemment, les techniques de réduction du stress par la pleine conscience ont fait l'objet d'études comme traitement de l'AG⁴⁷⁻⁴⁹. De nombreuses études ont appuyé le rôle de ces techniques dans le traitement des patients souffrant de troubles anxieux.

Pharmacothérapie. Les pharmacothérapies utilisées pour traiter l'AG figurent au Tableau 2⁵. Notons que ces recommandations ont été tirées des plus récentes lignes directrices canadiennes pour la prise en charge de l'AG,

Figure 5.

Impact du traitement par l'escitalopram, la paroxétine ou le placebo sur la capacité fonctionnelle au travail dans l'AG⁷⁴



qui ont été publiées en 2006. Depuis l'élaboration de ces recommandations, d'autres médicaments (p. ex., la duloxétine)⁵⁰⁻⁵³ ont été approuvés pour le traitement de l'AG. En outre, il existe d'abondantes preuves montrant l'efficacité de la prégabaline⁵⁴⁻⁵⁷ et de la quétiapine XR comme traitement de première intention⁵⁸⁻⁶².

Les ISRS ou les IRNS sont utilisés en première intention pour la majorité des troubles anxieux, avec ou sans TCC. En ce qui concerne le choix d'un agent individuel, les lignes directrices canadiennes recommandent spécifiquement l'escitalopram, la paroxétine, la sertraline ou la venlafaxine XR en traitement de première intention²⁴. Bien que certains des agents thérapeutiques énumérés au Tableau 2 ne soient pas spécifiquement indiqués pour l'AG, ils se sont avérés prometteurs dans un contexte clinique. Les benzodiazépines peuvent s'avérer utiles en traitement d'appoint, notamment en début de traitement, le temps que l'antidépresseur fasse effet, mais elles ne sont généralement recommandées que pour une utilisation à court terme⁵.

L'antidépresseur idéal dans la prise en charge des troubles anxieux doit allier efficacité et tolérabilité. Il doit agir rapidement et soulager les symptômes sans pour autant les exacerber. Il ne doit causer aucun problème majeur de tolérabilité, que ce soit à court ou à long terme, et doit rétablir la capacité fonctionnelle antérieure dans toutes les sphères, y compris la vie professionnelle.

Avant de juger de l'inefficacité d'un traitement, les patients doivent recevoir des doses thérapeutiques pen-

dant un laps de temps suffisant. Certains patients voient leurs symptômes s'améliorer au cours des deux premières semaines de traitement, tandis que pour d'autres, il faut de 6 à 12 semaines avant de constater une réduction significative des symptômes, avec une amélioration importante pendant 6 à 12 mois. Vu que les patients atteints de troubles anxieux sont plus sensibles aux changements physiques que les individus non anxieux, et que les antidépresseurs sont souvent associés à une exacerbation initiale de l'anxiété chez les patients anxieux, le traitement pourrait être amorcé à de plus faibles doses et ajusté à la hausse au cours des premières semaines de traitement^{42,63}.

D'après les lignes directrices canadiennes pour la prise en charge des troubles anxieux, environ 20 à 40 % des patients atteints d'AG rechuteront dans les 6 à 12 mois suivant la fin du traitement⁵. D'où la nécessité de recommander un traitement à long terme. Cette recommandation est étayée par les résultats de deux études à long terme comparatives avec placebo au cours desquelles les patients transférés au placebo présentaient un taux de rechute plus élevé que ceux ayant poursuivi le traitement actif (paroxétine⁶⁴ ou escitalopram⁶⁵) pendant plus de 6 à 18 mois.

L'antidépresseur idéal dans la prise en charge des troubles anxieux doit allier efficacité et tolérabilité. Il doit agir rapidement et soulager les symptômes sans pour autant les exacerber.

Un certain nombre d'études à comparaison directe portant sur les options de traitement recommandées ont été achevées, mais celles-ci n'ont pas révélé de différences marquées au niveau des paramètres d'efficacité. Par exemple, la venlafaxine XR et la paroxétine ont été comparées dans le cadre d'une étude ouverte randomisée regroupant 46 patients atteints d'AG⁶⁶. Aucune différence significative au chapitre de l'efficacité ou de la tolérabilité n'a été rapportée dans le cadre de cette étude. De plus, on n'a signalé aucune différence significative sur le plan de l'efficacité ou de la tolérabilité entre la sertraline et la paroxétine dans le cadre d'une étude randomisée à double insu regroupant 55 patients souffrant d'AG⁶⁷.

Des études comparant l'escitalopram et la paroxétine dans l'AG ont montré que l'escitalopram était au moins aussi efficace que la paroxétine. Lors d'une étude menée en 2006 chez 681 patients atteints d'AG, l'escitalopram administré à raison de 10 mg par jour s'est révélé plus efficace que la paroxétine dosée à 20 mg par jour pour le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité, soit la variation du score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAMA) après 12 semaines de traitement, par rapport au score initial⁶⁸. L'une des hypothèses avancées serait que ces résultats peuvent mettre en évidence une réduction de la tolérabilité lorsque la paroxétine est administrée à raison de 20 mg par jour comparativement à de plus faibles doses, accompagnée d'une efficacité similaire à celle de l'escitalopram. Bien que cette étude n'ait pas eu la puissance statistique nécessaire (durée pas assez longue) pour démontrer des différences entre ces agents, le raisonnement ou l'explication ci-dessus peut être étayé par une autre étude comparative regroupant 121 patients souffrant d'AG. En effet, dans cette étude, l'efficacité de l'escitalopram et de la paroxétine était dans une large mesure similaire et environ quatre fois plus de patients ont cessé de prendre la paroxétine versus le groupe de l'escitalopram en raison des effets indésirables (Figure 3)⁶⁹.

Outre les études individuelles à comparaison directe, une évaluation systématique et une méta-analyse ont été réalisées afin d'identifier les agents de premier choix comparativement aux autres agents approuvés. Après un examen de l'ensemble des données disponibles, les auteurs de cette évaluation systématique ont conclu que la duloxétine, l'escitalopram et la prégabaline pourraient présenter certains avantages par rapport à la venlafaxine et à la paroxétine⁸.

Si un patient répond de façon insatisfaisante à un traitement de première intention, il faut optimiser la dose et évaluer l'adhésion du patient avant de changer de médicament ou de potentialiser le traitement. Si le patient ne répond toujours pas de façon adéquate à l'agent de première intention, après optimisation de la dose, ou que la tolérance devient problématique après 8 à 12 semaines de traitement, on recommande de choisir un autre agent de première intention avant d'envisager l'utilisation d'un agent de deuxième intention. Si le traitement d'attaque choisi est un ISRS qui demeure inefficace après l'optimisation de la dose, le passage à un second ISRS ou à un agent ayant un mécanisme d'action différent (p. ex., ISRN) peut s'avérer bénéfique^{5,24}.

Dans les études évaluant les pharmacothérapies des troubles anxieux, la réduction des symptômes et le taux de rémission comptent généralement au nombre des

principaux critères d'évaluation des résultats⁶⁶⁻⁶⁹. Dans d'autres domaines psychiatriques, tel le trouble dépressif majeur (TDM), le rétablissement cognitif et fonctionnel est de plus en plus utilisé comme critère de mesure de l'efficacité du traitement puisque l'amélioration symptomatique et l'amélioration de la capacité fonctionnelle ne vont pas forcément de pair dans le TDM^{70,71}. Par rapport au placebo, les ISRS, comme la paroxétine, et les ISRN, tels que la duloxétine, se sont révélés significativement plus efficaces pour améliorer la capacité fonctionnelle, notamment au travail, chez les patients atteints d'un TDM⁷². Des études supplémentaires ont tenté d'évaluer les différences fonctionnelles entre les traitements. Par exemple, Wade et ses collaborateurs⁷¹ ont mené une étude comparative à double insu afin d'évaluer l'effet de l'escitalopram et de la duloxétine sur les résultats fonctionnels des patients souffrant d'un TDM. Bien que les taux de rémission aient été comparables dans les deux groupes de traitement, les patients sous escitalopram ont affiché une amélioration beaucoup plus importante ($p < 0,05$) de la capacité fonctionnelle que les patients sous duloxétine (Figure 4)⁷¹. Dans un rapport distinct portant sur la même étude, Wade et ses collaborateurs ont montré que le nombre moyen de journées de travail manquées par les patients sous escitalopram était significativement inférieur à celui observé chez les patients recevant la duloxétine (Figure 4)⁷³. Même s'il s'agissait d'une étude sur la dépression, cela ne signifie pas nécessairement que l'utilité de l'escitalopram réside dans son profil de tolérabilité qui a probablement contribué à réduire le nombre de jours de travail manqués par les patients ayant reçu ce traitement. Il reste encore à déterminer si ces résultats peuvent être obtenus dans les études sur l'AG. On dispose actuellement de données limitées en regard de la capacité fonctionnelle au travail dans les troubles anxieux, mais étant donné que l'AG, tout comme le TDM, est associée à une déficience de la capacité fonctionnelle, il serait souhaitable de quantifier l'impact des modalités de traitement de l'AG sur les résultats fonctionnels dans les essais cliniques.

On dispose néanmoins de données sur les résultats fonctionnels pour l'escitalopram et la paroxétine. Chacun de ces agents a été comparé à un placebo dans le cadre d'une étude randomisée comparative regroupant 682 patients atteints d'AG⁷⁴. La variation du score SDS entre le début de l'étude et la semaine 12 comptait au nombre des paramètres secondaires prédéfinis. Il a été démontré que l'escitalopram à 10 mg présentait un avantage significatif par rapport au place-

bo pour chacune des sphères de l'échelle SDS (vie professionnelle, vie sociale et vie familiale). La paroxétine à 20 mg s'est distinguée du placebo uniquement pour l'item « vie familiale ». La Figure 5 illustre les résultats obtenus dans la sphère « vie professionnelle ». Chez les patients recevant l'escitalopram à 10 mg, l'amélioration était en moyenne de 3,22 points (amélioration de 27 % vs placebo, $p = 0,017$ [amélioration moyenne dans le groupe placebo : 2,53 points]). L'amélioration de 2,88 points dans le groupe de la paroxétine à 20 mg par jour ne variait pas de façon significative de celle observée dans le groupe placebo (différence de 14 %, $p = 0,223$) (Figure 5)⁷⁴. Dans la mesure où l'étude n'a pas été conçue pour déceler les différences entre l'escitalopram et la paroxétine, on ne peut que spéculer quant à l'effet de la prise de ces deux médicaments sur les jours de maladie par rapport au placebo.

Résumé et conclusions

Les troubles chroniques, tels que l'arthrite, les maladies cardiaques, la dépression et la dépendance à l'égard de l'alcool, sont associés à un taux élevé d'invalidité. Ce qui peut surprendre, c'est que les personnes atteintes d'AG affichent un degré plus élevé d'invalidité que les personnes aux prises avec ces maladies chroniques. Environ 10 % des Canadiens souffriront d'un trouble anxieux, l'AG étant le plus répandu. De nombreux patients qui consultent plusieurs fois par année un médecin de premier recours pour des problèmes de santé somatiques sont touchés par l'AG et oublient souvent de faire état de leurs symptômes d'anxiété, à moins qu'on ne leur demande. Le dépistage et la prise en charge précoces de l'AG peuvent améliorer la capacité fonctionnelle des patients — dans leur vie professionnelle, familiale et sociale — et réduire le risque de troubles secondaires, tels la dépression et l'abus de substance. Le questionnaire GAD-7 et l'échelle SDS peuvent s'avérer très utiles dans le dépistage efficace de l'AG et des troubles fonctionnels et servir d'instrument de référence pour mesurer la réussite du traitement.

Les préférences et la motivation du patient, les aptitudes et l'expérience du clinicien, la disponibilité des ressources en psychologie et la présence de troubles psychiatriques ou physiques comorbides ont une influence sur le choix du traitement. Pour le traitement pharmacologique des troubles anxieux, les plus récentes lignes directrices recommandent de prescrire en première intention l'escitalopram, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine XR. Des données portant sur d'autres agents pharmacologiques plus récents permet-

tent de guider le clinicien dans le choix d'autres options pour la prise en charge des patients souffrant d'AG. Nous disposons de données qui permettent de penser que les traitements non pharmacologiques, plus précisément la TCC, peuvent être bénéfiques comme traitement de première intention.

L'amorce d'un traitement précoce et approprié peut favoriser le rétablissement fonctionnel, améliorer la qualité de vie et réduire le risque de comorbidités et en faciliter le traitement. **C**

Le développement de cet article a été commandité par une subvention éducative de Lundbeck Canada Inc. Les auteurs avaient l'indépendance éditoriale complète dans le développement de cet article et sont responsables de son exactitude. Le commanditaire n'a exercé aucune influence sur le choix du contenu ou du matériel publié.

RÉFÉRENCES :

1. Association canadienne pour la santé mentale. La santé mentale, ça nous concerne tous— Fiche de renseignements 2010. Accessible à : www.cmha.ca/data/1/rec_docs/3206_CMHA_MentalHealthIsEveryonesConcern.pdf. Consulté en mai 2011.
2. Burton C, McGorm K, Weller D, Sharpe M. Depression and anxiety in patients repeatedly referred to secondary care with medically unexplained symptoms: a case-control study. *Psychol Med* 2011; 41(3):555-63.
3. Gliatto MF. Generalized anxiety disorder. *Am Fam Physician* 2000; 62(7):1591-600.
4. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et coll. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3(9):774-9.
5. Swinson RP, Antony MM, Bleau P, et coll. Clinical Practice Guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51(8 suppl. 2):1S-92S.
6. Arikian SR, Gorman JM. A review of the diagnosis, pharmacologic treatment, and economic aspects of anxiety disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(3):110-7.
7. Wittchen HU, Kessler RC, Beesdo K, et coll. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(Suppl 8):24-34.
8. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et coll. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d1199.
9. Agence de la santé publique du Canada. Aspect humain de la santé mentale et de la maladie mentale au Canada 2006. Accessible à : www.phacascpc.gc.ca/publicat/human-human06/pdf/human_face_e.pdf. Consulté en mai 2011.
10. Cohidon C, Imbernon E, Gørdberg M. Prevalence of common mental disorders and their work consequences in France, according to occupational category. *Am J Ind Med* 2009; 52(2):141-52.
11. Ontario Ministry of Health. Ontario Health Survey 1990: Mental Health Supplement. Ontario Ministry of Health, Toronto, 1994.
12. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, et coll. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(5):355-64.
13. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, et coll. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12):1915-23.
14. Carter RM, Wittchen HU, Pfister H, et coll. One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. *Depress Anxiety* 2001; 13(2):78-88.
15. Kessler RC, Andrade LH, Bijn RV, et coll. The effects of co-morbidity on the onset and persistence of generalized anxiety disorder in the ICPE surveys. International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Psychol Med* 2002; 32(7):1213-25.
16. Hunt C, Issakidis C, Andrews G. DSM-IV generalized anxiety disorder in the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2002; 32(4):649-59.
17. Hasler G, Pine DS, Gamma A, et coll. The associations between psychopathology and being overweight: a 20-year prospective study. *Psychol Med* 2004; 34(6):1047-57.
18. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, et coll. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161(12):2222-9.
19. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et coll. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 2007; 146(5):317-25.
20. Buist-Bouwman MA, De Graaf R, Vollebergh WA, et coll. Functional disability of mental disorders and comparison with physical disorders: a study among the general population of six European countries. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113(6):492-500.
21. Moffitt TE, Caspi A, Harrington H, et coll. Generalized anxiety disorder and depression: childhood risk factors in a birth cohort followed to age 32. *Psychol Med* 2007; 37(3):441-52.
22. Le Roux H, Gatz M, Wetherell JL. Age at onset of generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(1):23-30.
23. Association canadienne des troubles anxieux. Trouble d'anxiété généralisée. Accessible à : www.anxietycanada.ca/english/pdf/print/gad.pdf. Consulté en mai 2011.

24. Katzman MA, Tsigielis D. Treatment Approaches to Generalized Anxiety Disorder. *CML—Psychiatry* 2011; 22(2):37-56.
25. National Institute for Occupational Safety and Health. Stress...at work. Accessible à : www.cdc.gov/niosh/docs/99-101/pdfs/99-101.pdf. Consulté en mai 2011.
26. Institute of Health Economics. Effectiveness of organizational interventions for the prevention of workplace stress. 2009. Accessible à : www.ihe.ca/documents/Interventions_for_prevention_of_workplace_stress.pdf. Consulté en mai 2011.
37. Stansfeld S, Candy B. Psychosocial work environment and mental health—a meta-analytic review. *Scand J Work Environ Health* 2006; 32(6):443-62.
38. Statistique Canada. Enquête sur la santé dans les collectivités canadiennes (ESCC) 2003.
39. Santé Canada. Best advice on stress risk management in the workplace. Part 1. Accessible à : www.mtpinnacle.com/pdfs/Best-Advise-on-Stress-Management.pdf. Consulté en août 2011.
30. Melchior M, Caspi A, Milne BJ, et coll. Work stress precipitates depression and anxiety in young, working women and men. *Psychol Med* 2007; 37(8):1119-29.
31. Wang JL. Perceived work stress, imbalance between work and family/personal lives, and mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41(7):541-8.
32. Andrea H, Bultmann U, van Amelsvoort LG, et coll. The incidence of anxiety and depression among employees—the role of psychosocial work characteristics. *Depress Anxiety* 2009; 26(11):1040-8.
33. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24(1):19-39.
34. Bélanger L, Ladouceur R, Morin CM. Generalized anxiety disorder and health care use. *Can Fam Physician* 2005; 51:1362-3.
35. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, et coll. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl. 1):53-8.
36. Katon W, Von Korff M, Lin E, et coll. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psych* 1990;12:355-62.
37. Gorman JM. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depress Anxiety* 1996-1997; 4(4):160-8.
38. Chartier MJ et coll. Anxiety Disorders and health care utilization in the Ontario Health Survey. Affiche présentée lors de la 20^e convention nationale de l'ADAC, Washington, mars 2000.
39. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et coll. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):617-27.
40. Rief W, Martin A, Rauh E, et coll. Evaluation of general practitioners' training: how to manage patients with unexplained physical symptoms. *Psychosomatics* 2006; 47(4):304-11.
41. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. The GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1092-7.
42. Rosenbaum JF, Fredman S. Treatment of anxiety disorders in the presence of comorbid depression. Accessible à : www.medscape.org/viewarticle/436974. Consulté en mai 2011.
43. Sheehan DV. The anxiety disease. New York: Charles Scribner's Sons; 1983.
44. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2010; 30(9):942-51.
45. Sherbourne CD, Sullivan G, Craske MG, et coll. Functioning and disability levels in primary care out-patients with one or more anxiety disorders. *Psychol Med* 2010; 40(12):2059-68.
46. Pull CB. Combined Pharmacotherapy and CBT for Anxiety Disorders: Generalized Anxiety Disorder. *Curr Opin Psychiatry CME* 2007; 20(1):30-5.
47. Evans S, Ferrando S, Findler M, et coll. Mindfulness-based cognitive therapy for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 2008; 22(4):716-21.
48. Miller JJ, Fletcher K, Kabat-Zinn J. Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17(3):192-200.
49. Roemer L & Orsillo SM. Expanding our conceptualization of and treatment for generalized anxiety disorder: Integrating mindfulness/acceptance-based approaches with existing cognitive-behavioral models. *Clin Psychol Sci Pract* 2002; 9,54-68.
50. Eli Lilly and Company. Study suggests Cymbalta® significantly reduces core anxiety symptoms of Generalised Anxiety Disorder [communiqué de presse] 2006. Accessible à : <http://www.prmnewswire.com/news-releases/study-suggests-cymbalta-significantly-reduces-core-anxiety-symptoms-of-generalized-anxiety-disorder-55519092.html>. Consulté en août 2011.
51. Allgulander C, Hartford J, Russell J, et coll. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1245-52.
52. Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, et coll. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23:519-26.
53. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, et coll. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:673-81.
54. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2006; 20(8):685-93.
55. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, et coll. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:229-41.
56. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, et coll. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193(5):389-94.
57. Kasper S, Herman B, Nivoli G, et coll. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24:87-96.
58. Brawman-Mintzer O, Nietert PJ, Rynn M, et coll. Quetiapine monotherapy in patients with GAD. Présenté au 159th American Psychiatric Association Annual Meeting, 20-25 mai 2006, Toronto, Canada. [Résumé NR634].
59. Katzman M, Vermani M, Jacobs L, et coll. The use of quetiapine as an adjunct in the pharmacotherapy of generalised anxiety disorder: a flexible-dose, open-label trial. Présenté au 7th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, 5-7 décembre 2007, Budapest, Hongrie.
60. Katzman MA, Vermani M, Jacobs L, et coll. Quetiapine as an adjunctive pharmacotherapy for the treatment of non-remitting generalized anxiety disorder: a flexible-dose, open-label pilot trial. *J Anxiety Disord* 2008; 22:1480-6.
61. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et coll. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13:305-20.
62. Katzman MA, Brawman-Mintzer O, Reyes EB, et coll. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy as maintenance treatment for generalized anxiety disorder: a long-term, randomized, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:11-24.
63. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, et coll. Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: an ambulatory monitor study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(9):913-21.
64. Stocchi F, Nordera G, Jokinen R, et coll. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(3):250-8.
65. Allgulander C, Florea I, Huusom AK. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9(5):495-505.
66. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et coll. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60(3):347-51.
67. Ball SG, Kuhn A, Wall D, et coll. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment for generalized anxiety disorder: a double-blind, prospective comparison between paroxetine and sertraline. *J Clin Psychiatry* 2005 Jan; 66(1):94-9.
68. Baldwin DS, Huusom AK, Maehlum E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Br J Psychiatry* 2006; 189:264-72.
69. 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(2):65-9.
70. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et coll. Factors associated with health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a STAR*D report. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(2):185-95.
71. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7):1605-14.
72. Wise TN, Meyers AL, Desai D, et coll. The significance of treating somatic symptoms on functional outcome improvement in patients with major depressive disorder: a post hoc analysis of 2 trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10(4):270-5.
73. Wade AG, Fernández JL, François C, et coll. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(11):969-81.
74. Lundbeck Canada Inc. Données internes.