

# Médication et thérapie comportementale dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé<sup>1</sup>.

BENOÎT LABERGE<sup>2</sup>, JANIËL GAUTHIER, GUYLAINE CÔTÉ,

*École de Psychologie  
Université Laval*

Plusieurs recherches ont démontré l'efficacité respective de certains agents pharmacologiques et de l'exposition aux situations anxiogènes dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Comme aucune de ces modalités de traitement n'est pleinement efficace, des études ont été faites pour évaluer si la puissance de ces traitements serait augmentée en les utilisant conjointement. Suite à un examen critique de la littérature, on doit conclure qu'on ne sait toujours pas si la pharmacothérapie ajoute véritablement à l'efficacité de la thérapie comportementale. En se basant sur l'état actuel des connaissances, des suggestions sont faites quant à l'orientation des recherches futures sur l'utilité du traitement combiné du trouble de panique avec évitement généralisé.

Le trouble de panique avec évitement généralisé (DSM-III-R, 1987), anciennement appelé «agoraphobie avec attaques de panique» (DSM-III, 1980), constitue le plus invalidant et le plus commun des troubles phobiques (Mollard & Cottraux, 1984; Thorpe, Burns, Smith, & Blier, 1984). Selon la rigueur des critères diagnostiques utilisés, les études épidémiologiques rapportent des estimés de la prévalence des cas d'agoraphobie avec attaques de panique variant de 0.3 à 1.2/100 (Angst & Dobber-Milkota, sous-presse; Weissman, Leaf, Holzer et al., 1985; Uhlenhuth et al., 1983).

Selon les critères du DSM-III-R (APA, 1987), le trouble de panique avec évitement généralisé se définit comme la peur et l'évitement d'un certain nombre de situations d'où il serait difficile de s'échapper ou de trouver du secours en cas de malaise. Peu après les manifestations de ce problème psychologique, le sujet ré-

---

1. La préparation de ce manuscrit a été effectuée dans le cadre d'une bourse doctorale du Conseil de de Recherches en Sciences Humaines du Canada # 453-87-1140 accordée au premier auteur.

2. Les demandes de tirés-à-part doivent être adressées à Benoît Laberge, École de Psychologie, Université Laval, Sainte-Hoy, Québec, G1K 7P4.

duit de plus en plus ses activités habituelles, au point que peur et conduites d'évitement dominent son existence. L'attaque de panique constitue le malaise anticipé par le sujet. Cette dernière se caractérise cliniquement par une anxiété soudaine très intense qui donne au patient l'impression que sa vie ou sa santé est en danger.

Le trouble de panique avec évitement généralisé serait le plus difficile à traiter (Maxmen, 1986). Parmi les méthodes d'intervention les plus communément utilisées, on distingue les pharmacothérapies et les thérapies comportementales. Les pharmacothérapies font habituellement appel à l'utilisation d'anti-dépresseurs (tels l'imipramine et la phénelzine) ou encore à l'emploi de benzodiazépines puissantes (tels l'alprazolam et le clonazepam) (Ballenger, 1986; Hollister, 1986; Sheehan, 1985). Pour ce qui est de l'application des thérapies comportementales, l'exposition aux stimuli phobiques constitue la procédure privilégiée (Jansson & Öst, 1982; Mathews, Gelder, & Johnston, 1981; Thorpe, Burns, Smith, & Blier, 1984). Précisons que ces deux approches thérapeutiques ont fait l'objet de nombreuses évaluatives qui ont démontré leur efficacité respective (Alexander & Alexander, 1986; Beaudry, Fontaine, Chouinard, & Annable, 1986; Emmelkamp & Kuipers, 1979; Garakani, Zitrin, & Klein, 1984; Jansson & Öst, 1982; Mathews, Gelder, & Johnston, 1981).

Malgré l'évolution qu'à connue ce domaine d'investigation clinique, le trouble de panique avec évitement généralisé s'avère tout de même relativement résistant aux pharmacothérapies (Fontaine & Beaudry, 1984; Liebowitz, 1985; Sheehan, 1985) et aux thérapies comportementales (Emmelkamp & Van Der Hout, 1983; Goldstein & Chambless, 1978; Mathews, 1977; Williams, 1985). D'une part, chez les patients qui répondent positivement à un agent anti-panique, on observe que les conduites d'évitement demeurent pratiquement inchangées (Klein, 1982; Mavissakalian, 1982; Pohl, Rainey, & Gershon, 1984; Telch, Blake, Teanran, & Taylor, 1983). D'autre part, malgré le fait que de 66% à 75% des patients traités à l'aide de thérapies comportementales accusent des bénéfices thérapeutiques notables au point que l'expression des symptômes ne limite plus leur fonctionnement quotidien (Emmelkamp & Kuipers, 1979), on se doit de reconnaître que leur guérison est loin d'être complète car un bon nombre d'entre eux continuent à éprouver de temps à autre de la détresse. Par exemple, McPherson et al. (1980) rapportent que seulement 10% de leurs patients étaient complètement rétablis suite à une thérapie comportementale.

A la lumière des recherches entreprises dans le domaine, on constate que les approches pharmacologiques et comportementales n'agissent pas avec le même degré d'efficacité sur les attaques de panique et les comportements d'évitement. En effet, les pharmacothérapies agiraient surtout au niveau des attaques de panique (Ballenger, 1986; Hollister, 1986; Sheehan, 1985), alors que les thérapies comportementales exerceraient leur influence surtout au niveau de l'anxiété d'anticipation et du comportement d'évitement (Marshall & Segal, 1986). Des considérations de ce genre ont amené certains auteurs à voir les traitements pharmacologiques et comportementaux comme des traitements complémentaires dans le cas de la gestion du trouble de panique avec évitement généralisé

(Hersen, 1986; Mavissakalian & Michelson, 1986; Zitrin, 1983) et à émettre comme hypothèse que leur utilisation conjointe pourrait s'avérer supérieure à leur utilisation individuelle.

Dans cet article nous examinerons de façon critique les études qui ont tenté de déterminer s'il existe des avantages à combiner l'utilisation de certains agents pharmacologiques à la thérapie comportementale dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Tout d'abord, nous passerons en revue les données empiriques qui sont disponibles en rapport avec la question qui nous concerne. Ensuite, nous discuterons d'autres agents pharmacologiques qui pourraient être combinés avantageusement avec la thérapie comportementale. Enfin, nous ferons des propositions quant à l'orientation des recherches futures concernant l'étude des effets du traitement combiné du trouble de panique avec évitement généralisé.

### L'état actuel des connaissances dans le traitement combiné du trouble de panique avec évitement généralisé

Selon Klein et Oks (1967), les attaques de panique sont la principale cause de l'anxiété d'anticipation et des comportements d'évitement qu'on retrouve chez les patients souffrant d'attaques de panique avec évitement généralisé. C'est pourquoi, ces derniers suggèrent que le traitement de ces difficultés doit avoir pour objectif l'élimination des attaques de panique. Conformément aux théories pathophysiologiques qui stipulent qu'un dérèglement de l'activité neurale noradrénergique est impliqué dans l'étiologie des troubles de panique, Klein et Fink (1962) recommandent l'emploi d'anti-dépresseurs plutôt que celui d'anxiolytiques dans le traitement des troubles de panique. En effet, contrairement aux anxiolytiques qui agissent principalement sur l'activité neurale GABAergique, les anti-dépresseurs ont comme propriété de contribuer à la régulation de l'activité noradrénergique et sérotoninergique. Ainsi, bien que le trouble de panique avec évitement généralisé soit considéré comme un trouble d'anxiété, les anxiolytiques ne constituent pas pour ces auteurs un médicament de choix.

#### Thérapie comportementale et anti-dépresseurs tricycliques

Plusieurs études comparatives ont tenté d'évaluer l'efficacité des anti-dépresseurs tricycliques employés en combinaison avec un traitement comportemental. L'imipramine et l'enraïnement à la gestion des états de panique avec exposition *in vivo* sont sans contredit les ingrédients thérapeutiques qui ont été les plus étudiés par les tenants de la thérapie combinée. Appartenant à la classe des anti-dépresseurs hétérocycliques, l'imipramine (Tofranil®) est un tricyclique qui en plus d'exercer un effet sur l'humeur, aurait des propriétés anti-paniques (Klein & Fink, 1962; Zitrin, 1981). Avant de considérer les études comparatives en question, il importe de savoir que le dosage d'imipramine requis pour bloquer

les attaques de panique varie énormément d'un patient à l'autre (Gelenberg, 1983). Toutefois, on s'entend pour dire que la dose anti-panique se situe en moyenne entre 150-300 mg par jour (Mavissakalian & Perel, 1985; Zitrin, 1981). De plus, on se doit de souligner que la durée recommandée d'une pharmacothérapie à l'imipramine est de 6 à 12 mois maintenue à la dose anti-panique (Libowitz, 1985). Seulement après, suggère-t-on au clinicien de diminuer graduellement le dosage jusqu'à ce que le médicament soit discontinué (Klein, 1982).

Parmi les thérapies comportementales qui ont fait conjointement l'objet d'évaluation dans les études comparatives avec l'anti-dépresseur, on retrouve l'entraînement aux habiletés de gestion nécessaires pour faire face aux états de panique, l'exposition aux situations phobiques en imagination ou *in vivo* et, finalement, l'entraînement à l'affirmation de soi (Mavissakalian & Michelson, 1986; Telch, Agras, Taylor, Roth, & Gallen, 1985; Zitrin, 1981). Notons qu'en entraînant les sujets à l'affirmation de soi, les expérimentateurs voulaient s'assurer que les femmes mariées participant à l'étude soient aptes à négocier avec leur conjoint le partage des tâches ménagères pour que celles-ci n'interfèrent pas avec leurs séances d'exposition. Pour ce qui est de l'exposition aux stimuli phobiques, elle se faisait dans chacune des études en compagnie du thérapeute pour le premier mois de traitement. Ensuite, bien que le patient était supervisé par le thérapeute, il devait s'exposer avec l'assistance d'un proche et progresser le plus rapidement possible vers des séances d'exposition seul. Dans toutes les études où son efficacité a été évaluée, la thérapie combinée était administrée pendant une période d'au moins 6 mois. Le Tableau 1 résume les études contrôlées qui ont tenté d'évaluer l'efficacité clinique de l'imipramine employée en combinaison avec un traitement psychologique.

TABLEAU 1

### Résumé des études portant sur l'efficacité des anti-dépresseurs tricycliques et de la thérapie comportementale (T.C.) dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé.

Études	Conditions expérimentales	Type de mesures	Résultats
Klein et al., 1977	1: Imipramine et T.C.	I. Mesures subjectives	1 = 3 > 2
Zitrin et al., 1978	2: Placebo et T.C.		
(N=46)	3: Imipramine et T.Suppport		
Zitrin et al., 1980	1: Imipramine et T.C.	I. Mesures subjectives	1 > 2
(N=76)	2: Placebo et T.C.		
Zitrin et al., 1983	1: Imipramine et T.C.	I. Mesures subjectives	1 = 3 > 2
(N=45)	2: Placebo et T.C.		
	3: Imipramine et T.Suppport		

Marks et al., 1983 (N=45)	1: Imipramine et T.C. 2: Imipramine et Relaxation* 3: Placebo et T.C.* 4: Placebo et Relaxation*	I. Mesures subjectives	1 = 2 = 3 = 4
Mavissakalian et al., 1983 (N=18)	1: Imipramine et auto-exposition	I. Mesures subjectives II. Mesures Psychométriques III. Mesures Comportementales	2 > 1
Telch et al., 1985 (N=37)	1: Imipramine 2: Imipramine et T.C. 3: Placebo et T.C.	I. Mesures subjectives II. Mesures Psychométriques III. Mesures Comportementales IV. Mesures Physiologiques	2 > 3 > 1
Mavissakalian et Perel, 1985 (N=62)	1: Imipramine et T.C. 2: Imipramine et auto-exposition 3: Placebo et T.C. 4: Placebo et auto-exposition	I. Mesures subjectives II. Mesures Psychométriques III. Mesures Comportementales	1 et 2 > 3 et 4

af: un entraînement à l'auto-exposition a été suivi par tous les sujets de cette étude.

A partir de leurs recherches sur l'efficacité du traitement combiné (i.e., imipramine et thérapie comportementale) (Zitrin, Klein, & Woerner, 1978; Zitrin, Klein, & Woerner, 1980; Zitrin, Klein, Woerner, & Ross, 1983), Zitrin et Klein ont tiré trois conclusions. Premièrement, la thérapie combinée est supérieure à l'utilisation exclusive de la thérapie comportementale. Deuxièmement, l'imipramine est un ingrédient thérapeutique spécifique, puisqu'il s'avère supérieur à un placebo. Troisièmement, la thérapie comportementale est un ingrédient thérapeutique non-spécifique, puisqu'elle ne produit pas de résultats significativement différents de ceux obtenus avec une thérapie de support.

En raison de deux problèmes méthodologiques importants, on se doit de remettre en question l'interprétation que font Klein et Zitrin de leurs résultats. En premier lieu, aucune mesure comportementale n'a été utilisée pour évaluer les progrès thérapeutiques des patients. Les seules mesures disponibles étaient des évaluations subjectives obtenues auprès des expérimentateurs et des sujets. Comme il n'existe qu'une faible relation entre les mesures comportementales et les mesures subjectives (Lang, 1971; Rachman & Hodgson, 1974), il devient difficile d'apprécier à leur juste valeur les progrès thérapeutiques des sujets. En deuxième lieu, l'absence de différence significative entre la thérapie de support et la thérapie comportementale peut s'expliquer par le fait que les thérapeutes qui administraient la psychothérapie avaient aussi une formation en modification du comportement et qu'on leur demandait d'encourager les sujets à approcher les situations phobiques quand ces derniers en manifestaient l'intérêt. En d'autres ter-

mes, on ne peut ignorer la possibilité que l'application de la psychothérapie ait été contaminée par celle de la thérapie comportementale.

Contrairement à Zitrin et Klein (Zitrin et al., 1978; 1980; Zitrin et al., 1983), dans le cas où les sujets bénéficiaient d'une thérapie comportementale, Marks et ses collaborateurs (1983) n'ont pas détecté de différences significatives entre les groupes qui ont reçu de l'imipramine et ceux qui ont reçu un placebo. De plus, ces gains thérapeutiques se sont maintenus jusqu'à un test de rappel effectué un an plus tard (Cohen, Monteiro, & Marks, 1984). Le fait que des tests sanguins indiquaient que les sujets de Marks avaient dans leur sang une quantité d'imipramine qui correspondait à un dosage anti-panique (ces tests étaient absents dans les études de Zitrin et Klein) suscite sans doute plus de confiance dans les résultats de Marks que ceux de Zitrin et Klein. Par contre, comme dans les études de Zitrin et Klein, les conclusions de Marks (Marks et al., 1983) ne sont basées que sur des mesures subjectives.

Dans les études décrites précédemment, les sujets prenaient un médicament en même temps qu'ils suivaient un traitement psychologique encourageant l'exposition aux situations phobiques. Contrairement à ces études, Mavissakalian, Michelson, et Dealy (1983) ont voulu vérifier si un traitement exclusivement pharmacologique pourrait s'avérer aussi efficace que le traitement combiné. Les résultats obtenus sur des mesures comportementales et cognitives indiquent que les améliorations dans le groupe qui a reçu le traitement combiné étaient significativement plus grandes que dans le groupe qui a reçu seulement le traitement à l'imipramine.

Dans une autre étude visant à isoler les effets du traitement pharmacologique de ceux du traitement comportemental, Telch, Agras, Taylor, Roth et Galien (1985) ont trouvé que les sujets qui ont reçu de l'imipramine sans exposition ne se sont améliorés sur aucune des mesures comportementales et qu'aucune réduction significative du nombre d'attaques de panique n'a été enregistrée par les sujets. Contrairement au groupe qui n'a reçu que de l'imipramine, les groupes qui ont bénéficié d'un traitement combiné (i.e., thérapie comportementale plus imipramine ou thérapie comportementale plus placebo) ont montré une amélioration marquée sur toutes les mesures d'anxiété phobique et d'évitement phobique. Dans le cas de l'imipramine combinée avec l'exposition, l'interaction a aussi conduit à une diminution significative du nombre d'attaques de panique et à une augmentation significative du nombre de sorties non-accompagnées à l'extérieur. Notons que ce phénomène synergique n'a pas été observé dans le cas où l'exposition était combinée avec un médicament placebo, ce qui rejoint les résultats de Mavissakalian et Perel (1985) qui ont aussi obtenus des résultats montrant que la combinaison d'imipramine et d'exposition est plus efficace que la combinaison dans laquelle un médicament placebo est substitué à l'imipramine.

À la lumière des études de Marks et al. (1983), de Mavissakalian et al. (1983) et de Telch et al. (1985), il semblerait que l'imipramine administrée en l'absence d'exposition *in vivo* aurait peu d'effets sur le trouble de panique avec évitement généralisé. De plus, les résultats obtenus par Mavissakalian et al. (1985) et par Telch et al. (1985) suggèrent que l'exposition combinée à l'imipramine soit supé-

rieure à l'exposition combinée à un placebo dans la réduction des comportements d'évitement et dans la diminution de la fréquence des attaques de panique. On remarquera que ces résultats vont à l'encontre de ceux de Marks et al. (1983). Par contre on doit se rappeler que, contrairement à ceux de Mavissakalian et al. (1985) et de Telch et al. (1985), les résultats de Marks et al. (1983) ne sont basés que sur des mesures subjectives de l'amélioration thérapeutique. Ainsi, dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que l'imipramine administrée seule en l'absence d'exposition *in vivo*, aurait peu d'effets sur les symptômes des patients qui souffrent de troubles panique avec évitement généralisé (Mavissakalian et al., 1983; Telch et al., 1985; Zitrin et al., 1980). De plus, il semblerait que l'exposition combinée à l'imipramine soit supérieure à l'exposition combinée à un placebo dans la réduction des comportements d'évitement, dans la diminution de la fréquence des attaques de panique et dans l'amélioration des symptômes phobiques et dépressifs (Mavissakalian et al., 1985; Telch et al., 1985; Zitrin et al., 1980). De tels résultats suggèrent que la thérapie combinée est plus efficace que la thérapie par exposition seule. Toutefois, avant d'accepter une telle conclusion, il conviendrait d'en faire clairement la démonstration.

En effet, Mavissakalian et al. (1985), Telch et al. (1985) et Zitrin et al. (1980) ont comparé deux groupes de sujets qui ont reçu des thérapies combinées, i.e., imipramine avec exposition et placebo avec exposition. Si on considère que l'un de ces groupes de sujets a fait d'abord l'objet d'un traitement placebo pendant quatre semaines avant le début du traitement comportemental, il y a lieu de se demander jusqu'à quel point le fait d'être traité à l'aide d'une substance inactive a pu avoir diminué la confiance des sujets de ce groupe dans le traitement qu'ils ont reçu. Advenant le développement d'une attitude négative des sujets envers leur traitement, les sujets pourraient difficilement dériver des bénéfices thérapeutiques du traitement par exposition. On notera qu'il existe actuellement des données qui corroborent l'influence de facteurs cognitifs de ce genre sur l'efficacité de la thérapie par exposition (Gauthier, Laberge, Frève, & Dufour, 1987). Il s'ensuit que, si on désire déterminer avec plus de certitude si la thérapie combinée présente de réels avantages par rapport à la thérapie comportementale, il importe de conduire une étude dans laquelle la thérapie d'exposition seule est présentée aux sujets comme «le traitement de choix». C'est seulement dans le cas où chacune des thérapies sera testée avec un maximum d'attentes thérapeutiques positives que leur efficacité pourra être évaluée spécifiquement. Ainsi, pour l'insistant, bien qu'on peut conclure que la thérapie comportementale ajoutée à l'efficacité de la pharmacothérapie à l'imipramine, on ne sait toujours pas si l'agent pharmacologique, lui, augmente l'efficacité du traitement par exposition.

Malgré des effets thérapeutiques notables, il existe des limitations importantes quant à l'utilisation de l'imipramine avec une thérapie comportementale dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. On en compte trois. Premièrement, plusieurs patients ont extrêmement peur de prendre un médicament (Mathews et al., 1981). Par exemple, Telch (1982) rapporte que 20% des patients qui ont contacté l'expérimentateur n'ont pas voulu participer au traitement parce qu'ils auraient eu à consommer des médicaments. Deuxièmement, on

a remarqué que les effets secondaires de l'imipramine étaient particulièrement marqués chez ces patients. D'une part, il semble que 25% des patients qui sont traités avec de l'imipramine souffrent d'effets secondaires anti-cholinergiques (e.g., bouche sèche, constipation et agitation) et ont des réactions qui ressemblent à celles qui sont habituellement associées à l'utilisation d'amphétamines (e.g., insomnie, agitation et irritabilité) (Zitrin, 1981). D'autre part, on observe que le taux d'abandon des sujets qui sont traités par imipramine est particulièrement élevé. En effet, les études indiquent que ce dernier varie de 35 à 40% (Marks et al., 1983; Mavissakalian et al., 1983; Telch et al., 1985; Zitrin et al., 1978; Zitrin et al., 1980; Zitrin et al., 1983). Troisièmement, on constate un important taux de rechute pendant le sevrage de l'imipramine tel qu'utilisé dans le traitement combiné. A ce sujet, Mavissakalian et al. (1986), Sheehan et al. (1980) et Zitrin (1981) rapportent des taux de rechute variant de 21 à 50%.

#### Thérapie comportementale et de la monoamine-oxidase

En raison des difficultés à gérer les effets secondaires du médicament (ces effets sont décrits un peu plus loin), seulement quelques études comparatives ont tenté d'évaluer l'efficacité des inhibiteurs de la monoamine-oxidase dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé (Altesman & Cole, 1983; Balenger, 1986; Gelenberg, 1983; Hollister, 1986; Klein, 1982; Mavissakalian, 1982; Pohl, Rainey, & Gershon, 1984; Telch, Blake, Teaman, & Taylor, 1983; Sheehan, 1985). Dans les études où l'efficacité de la thérapie combinée a été évaluée, la phénelzine (Nardil®) et l'iproniazide (Marsilid®) ont été utilisées en conjonction avec des traitements par exposition tels que la désensibilisation systématique en imagination et l'immersion *in vivo*. Le dosage de phénelzine et d'iproniazide utilisé pour bloquer les attaques de panique varie de 25 à 50 mg par jour (Lipsedg, Hajjoff, Huggins, Napier, Pearce, Pike, & Rich, 1973; Solyom, Solyom, LaPierre, Pecknold, & Morton, 1981). Sheehan (1985) recommande que le traitement aux inhibiteurs de la monoamine-oxidase se poursuive pour une période de 6 à 12 mois à la dose anti-panique. Ensuite, il suggère une diminution graduelle du dosage de la médication jusqu'à son élimination complète.

Dans les études où la thérapie combinée a été utilisée comme traitement, la thérapie comportementale s'est limitée à l'exposition graduelle ou accélérée en imagination ou *in vivo*. Ce traitement était accompagné par l'apprentissage de techniques de gestion des états de panique. Comme dans les études effectuées pour la thérapie combinée-imipramine et exposition, le thérapeute s'efforçait de prendre le rôle de superviseur plutôt que d'accompagnateur pendant les séances d'exposition *in vivo*. Enfin, dans ces études, la thérapie combinée était administrée pour une période de 2 à 6 mois. Le Tableau 2 résume les études contrôlées qui ont tenté d'évaluer l'efficacité clinique des inhibiteurs de la monoamine-oxidase (MAAO) employés en combinaison avec un traitement comportemental.

**TABLEAU 2**  
Résumé des études portant sur l'efficacité des inhibiteurs de la mono-amine-oxidase et de la thérapie comportementale (T.C.) dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé.

Études	Conditions expérimentales	Type de mesures	Résultats
Lipedge et al., (1973)	1: Mètohexitone + T.C. + Iproniazide	I. Mesures subjectives	1,3,5 > 2,4,6
(N=71)	2: Mètohexitone + T.C. + Placebo		
	3: T.C. + Iproniazide		
	4: T.C. + Placebo		
	5: Iproniazide		
	6: Placebo		
Solyom et al., (1973)	1: Phénelzine + T. Support	I. Mesures subjectives	1 -2 > 3
(N=30)	2: T.C.		
	3: Placebo + T. Support		
Solyom et al. (1981)	1: Phénelzine + T.C. + T. Support	I. Mesures subjectives	1 = 2 = 3
(N=40)	2: Phénelzine + T. Support		
	3: Placebo + T.C. + T. Support		

Plusieurs chercheurs ont obtenus des résultats qui semblent démontrer que l'emploi exclusif des IMAO constitue un traitement efficace pour les troubles d'anxiété avec attaques de panique (Kelly, Guirguis, Frommer, Mitchell-Heggs, & Sargant, 1970; Mounjtjoy, Roth, Garside, & Leitch, 1977; Sheehan, Ballenger, & Jacobsen, 1980; Solyom, Heselthine, McClure, Solyom, Ledwige, & Steinberg, 1973; Tyrer, Candy, & Kely, 1973). D'autres chercheurs ont obtenu des résultats suggérant que l'utilisation combinée des IMAO et d'une thérapie d'exposition *in vivo* permettrait aussi de contrôler les troubles de panique (Lipsedg et al., 1973). Solyom et ses collègues (Solyom et al., 1973, 1981) semblent être les seuls à avoir obtenu des résultats contraires à ceux des recherches précédentes. En effet, ils n'ont détecté aucune différence significative entre les sujets traités à la phénelzine et ceux traités avec un médicament placebo lorsque les patients bénéficiaient d'une thérapie comportementale. De plus, les sujets qui ont reçu de la phénelzine sans thérapie comportementale se sont significativement moins améliorés que ceux qui ont bénéficié d'un traitement comportemental seul. Enfin, l'ensemble des sujets traités à la phénelzine ont recruté pendant la période de sevrage du médicament.

Jusqu'à présent ces résultats laissent supposer que l'emploi exclusif des IMAO ou de la thérapie comportementale permettent de traiter efficacement le trouble de panique avec évitement généralisé. Dans le cas où les patients peuvent recevoir une thérapie combinée, certaines recherches suggèrent que l'interaction de deux traitements conduit à une plus grande réduction de l'anxiété ressentie (Lip-sedge et al., 1973). Par contre, d'autres suggèrent que les IMAO n'ajoutent rien à la thérapie comportementale (Solymon et al., 1973, 1981). Pour l'instant, on doit reconnaître que d'autres travaux de recherches devront être entrepris pour évaluer si les patients retirent vraiment des bénéfices de la combinaison de ces deux formes de traitements. Notons que l'emploi de mesures comportementales pourraient aider à trancher la question. En effet, jusqu'à présent, seules des mesures subjectives prises auprès des thérapeutes et des sujets ont été utilisées.

Malgré son efficacité thérapeutique, l'utilisation des IMAO dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé n'est pas fortement recommandée. En effet, elle présente de sérieuses limitations. Tout d'abord, ces médicaments engendrent beaucoup d'effets secondaires. Par exemple, les IMAO peuvent provoquer une hypertension sévère, de l'hyperthermie, et de l'hypertonie musculaire. De plus, les IMAO ont le désavantage d'entrer en interaction synergique avec plusieurs substances pharmacologiques et diététiques. Par exemple, les anti-dépresseurs tricycliques, les amphétamines, des médicaments contre la grippe contenant de la phénylpropylamine peuvent provoquer des crises sévères d'hypertension chez un patient qui prend des IMAO. On rencontre le même problème chez le patient qui prend des IMAO et une diète riche en tyramine (e.g., fromage fermenté, vin rouge, etc.). On se doit aussi de noter que les IMAO sont très toxiques et qu'une surdose de ce type de médicaments peut être fatale (par tracrânienne). A ces problèmes s'ajoutent les effets secondaires communs à tous les anti-dépresseurs, soit des troubles autonomiques, gastrointestinaux, neurologiques et hépatiques (Schoonover, 1983). Enfin, le taux de rechute moyen lors du sevrage du médicament atteint jusqu'à 90% (Telch et al., 1983).

### Agents pharmacologiques qui pourraient être combinés avantagusement à la thérapie comportementale.

En considérant tous les dangers qui entourent l'utilisation des anti-dépresseurs, on comprend facilement l'engouement des cliniciens pour des substances moins toxiques qui interagissent également avec une moins grande quantité d'agents pharmacologiques et diététiques (Ballenger, 1986). Ainsi, pendant de nombreuses années, on a favorisé l'emploi de l'imipramine parce que ce médicament présente des effets secondaires moins dangereux pour la vie du patient (Altesman et al., 1983). Toutefois, comme nous l'avons vu, l'utilisation de l'imipramine n'est pas sans présenter de danger pour la santé des patients (Schoonover, 1983). C'est pourquoi, l'apparition de l'alprazolam (Xanax®) et la

nouvelle utilisation du clonazepam (Rivotril®) pour le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé ont été bien reçues par les cliniciens (Beaudry, Fontaine, Chouinard, & Annable, 1985; Fontaine, & Beaudry, 1984; Sheehan, 1985). En effet, les benzodiazépines sont parmi les médicaments du système nerveux central les moins toxiques. A moins qu'il ne soit pris conjointement avec des barbituriques ou une dose massive d'alcool, il est presque impossible de mourir d'une surdose de ces médicaments (Harvey, 1985).

#### Thérapie pharmacologique avec l'alprazolam

L'alprazolam, une triazolobenzodiazépine, est le premier d'une nouvelle catégorie de composés. Cette médication vise le soulagement de l'anxiété et de l'humeur dépressive qui accompagne les cas aigus ou chroniques des différents troubles d'anxiété (Dawson, Jue, & Brogden, 1984). De plus, l'alprazolam semble posséder des propriétés anti-paniques (Sheehan, 1985). Puisque l'anxiété, la dépression et les attaques de panique font partie du tableau clinique du trouble de panique avec évitement généralisé, l'alprazolam et son triple effet-anxiolytique, anti-dépresseur et anti-panique-apparaît comme le traitement pharmacologique de choix (Hollister, 1986).

Le dosage optimal pour traiter les patients souffrant du trouble de panique avec évitement généralisé doit être ajusté de façon à enrayer le symptôme qui invalidé le plus le patient, soit les attaques de panique. Bien que le dosage quotidien requis pour bloquer les attaques de panique varie énormément d'un patient à l'autre, soit de 2 à 10 mg, on s'entend pour dire que le dosage anti-panique moyen se situe autour de 6 mg, on peut exceptionnellement aller jusqu'à 10 mg (Sheehan, 1985). Comme pour les autres médicaments anti-paniques, il est recommandé qu'une pharmacothérapie à l'alprazolam se poursuive pendant au moins 6 à 12 mois au dosage anti-panique. Au terme du traitement, on suggère une diminution graduelle du dosage jusqu'à la discontinuation de la médication (Sheehan, 1985). Le Tableau 3 résume les études qui ont tenté d'évaluer l'efficacité clinique de l'alprazolam (Sheehan, 1985).

TABLEAU 3  
Résumé des études portant sur l'efficacité de l'alprazolam dans le  
traitement du trouble de panique avec évitement généralisé.

Études	Conditions expérimentales	Type de mesures	Résultats
Chouinard et al. (1982) (N=50)	1. Alprazolam 2. Placebo	1. Mesures subjectives	1 > 2
Sheehan (1984) (N=32)	1. Alprazolam 2. Ibuprofène	1. Mesures subjectives	1 > 2

Alexander et Alexander, (1986) (N=27)	1: Alprazolam	1: Mesures subjectives	85% des sujets n'ont plus de panique.
Lebowitz et al., (1986) (N=30)	1: Alprazolam	1: Mesures subjectives	91% des sujets n'ont plus de symptômes agoraphobiques.
			73% des sujets n'ont plus de panique.
			63% des sujets n'ont plus de symptômes agoraphobiques.

En ce moment, peu d'études documentent l'efficacité de l'alprazolam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé et jusqu'à présent des résultats controversés ont été obtenus (Dawson et al., 1984). Chouinard, Alexandre et Solyom (1982) dans une étude à double-insus ont comparé l'efficacité de l'alprazolam à un médicament placebo dans le traitement de l'anxiété généralisée et celui des attaques de panique. Les résultats de cette étude indiquent que l'alprazolam peut conduire à une réduction significative des symptômes d'anxiété, tel qu'évalués par des mesures subjectives prises auprès des patients et des psychologues. Toutefois, cette réduction ne s'avère supérieure à celle du placebo que pour les deux premières semaines de traitement. Les auteurs suggèrent que le manque de différences significatives après cette période est dû à la constante amélioration des sujets dans le groupe contrôle et au nombre insuffisant de sujets dans l'étude pour qu'une différence significative soit détectée.

Dans une étude où seuls les sujets ignoraient quel médicament soit détecté, il était de prendre, Sheehan et al. (1984) ont comparé l'efficacité de l'alprazolam à celle de l'ibuprofen dans le traitement de 32 patients souffrant du trouble de panique avec évitement généralisé. L'ibuprofen était utilisée pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'anxiété est méditée par la régulation du mouvement des ions de calcium par les prostaglandines. Une série d'évaluations subjectives des symptômes d'anxiété auprès des sujets et des psychologues ont contribué à confirmer l'efficacité de l'alprazolam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé.

Plus récemment, suite à une étude faite auprès de 27 patients souffrant de trouble de panique avec évitement généralisé, Alexander et Alexander (1986) ont obtenu des résultats qui suggèrent qu'un traitement à l'alprazolam peut conduire à une réduction significative des comportements d'évitement et des attaques de panique. Toutefois, ces données doivent être interprétées avec réserve car les sujets n'ignoraient pas quel médicament leur était administré. De plus, aucune tentative n'a été faite dans cette étude pour évaluer l'effet placebo.

Enfin, dans une étude tout aussi récente, Liebowitz et al. (1986) ont aussi obtenu des résultats suggérant que l'alprazolam est un traitement efficace pour le

trouble de panique. C'est du moins ce que suggèrent les données qu'ils ont recueillies auprès de 22 patients à partir de tests d'évaluation subjective de la fréquence des attaques de panique et de tests d'infusion de sodium lacté. Toutefois, on se doit de noter que l'alprazolam a produit des effets forts variés sur les mesures d'anxiété subjective et celle des comportements d'évitement. De plus, comme dans le cas de l'étude d'Alexander et al. (1986), ces résultats doivent être interprétés avec réserve puisque les sujets savaient quel traitement pharmacologique leur était administré et que la contribution du facteur placebo n'a pas été évaluée.

Jusqu'ici, aucune étude n'a été faite pour déterminer si la thérapie comportementale ajoutée à l'effet de l'alprazolam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Toutefois, des données existent concernant l'utilisation conjointe de la thérapie comportementale et de l'alprazolam dans le traitement des désordres de panique. Ainsi, Chouinard et al. (1982) rapportent que 18 des 50 patients qui ont participé à leur étude ont bénéficié de l'administration combinée d'une thérapie comportementale et de l'alprazolam. Dans cette étude, les sujets étaient entraînés à la relaxation et participaient à des séances de désensibilisation systématique. Les résultats de l'étude indiquent que la thérapie comportementale n'a rien ajouté à la pharmacothérapie. Cette conclusion doit être considérée avec une grande prudence. En effet, les sujets qui ont bénéficié de la thérapie comportementale n'ont pas fait l'objet d'une sélection aléatoire. Il est donc possible qu'une bonne proportion de ces sujets aient été plus sévèrement atteints que les autres et qu'ils aient été orientés vers un traitement comportemental pour recevoir une aide supplémentaire. Si tel était le cas, la sévérité de leur problème pourrait expliquer le manque d'efficacité de la thérapie comportementale dans cette étude. De plus, il est clair que la thérapie comportementale offerte ne présentait pas le traitement optimal pour les patients souffrant d'attaques de panique. En effet, comme Clark, Salkovskis et Chakley (1985) l'ont déjà affirmé, il semblerait que ces patients aient vraiment besoin d'apprendre des techniques de gestion de la panique et de les pratiquer *in vivo* s'ils désirent s'améliorer. En somme, le traitement offert par Chouinard et al. (1982) était certes comportemental. Cependant, il n'était pas spécifique au problème traité et ne reflétait pas les connaissances les plus récentes dans le domaine de l'application des thérapies comportementales pour contrôler les attaques de panique (Beck, Emery & Greenberg, 1985; Clark, 1979, 1986; Clark, Salkovskis, & Chalkey, 1985). Enfin, comme il manque beaucoup d'informations se rapportant aux paramètres suivies lesquelles la thérapie comportementale a été administrée dans cette étude (e.g. la formation des thérapeutes, la durée des séances et la durée totale du traitement), il va s'en dire qu'il serait prématuré de tenter de tirer quelque conclusion que ce soit quant à son efficacité.

On remarque également qu'aucune étude ne documente encore le maintien des gains thérapeutiques de l'alprazolam à long terme (Klerman, 1986). Toutefois, d'après Sheehan (1985), il semblerait que le retrait du médicament apporte des problèmes sérieux de rechute.

Parmi les effets secondaires, on mentionne principalement la somnolence et l'apparition de symptômes de sevrage inter-dose (Sheehan, 1985). Notons que les symptômes de sevrage inter-dose de l'alprazolam sont dus à sa durée de demi-vie qui est classifiée comme intermédiaire comparativement aux autres benzodiazépines. A ce sujet, il importe de préciser que l'apparition de symptômes de sevrage inter-dose présente de loin le principal inconvénient de ce médicament. Toutefois, la compagnie Upjohn (1986) aurait solutionné ce problème en mettant au point une formule à longue action de ce médicament.

En ce moment, il existe un besoin important pour des études avec suivi qui permettraient l'évaluation de l'efficacité à long terme de l'alprazolam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Ce besoin se retrouve également dans le domaine de l'évaluation du traitement combiné de l'alprazolam et thérapie comportementale. Sur le plan méthodologique, il convient de souligner que les recommandations de Laberge, Gauthier et Fradet (1987) en rapport aux études avec l'imipramine s'appliquent aussi aux études avec l'alprazolam. En effet, comme pour les recherches avec l'imipramine, on retrouve plusieurs études qui négligent un ou plusieurs des points suivants: (a) de préciser la crédibilité des traitements offerts; (b) de mesurer l'adhérence au traitement pharmacologique; (c) d'utiliser des variables dépendantes aussi informatives que les mesures comportementales et physiologiques; et (d) de mesurer la fréquence et l'intensité des symptômes dans le milieu naturel à l'aide de fiches d'auto-enregistrement.

#### *Thérapie pharmacologique avec le clonazepam*

Le clonazepam (Rivotril®) est une benzodiazépine à puissance élevée utilisée pour le contrôle de certains troubles épileptiques (Browne, 1978). Les propriétés anxiolytiques du clonazepam viennent à peine de commencer à faire l'objet d'études (Beaudry, Fontaine, Chouinard, & Annable, 1985; Beaudry, Fontaine, Chouinard, & Annable, 1986; Chouinard, Labonte, Fontaine, et al., 1983; Fontaine & Chouinard, 1984; Spier, Tesar, Rosenbaum, & Woods, 1986). L'intérêt soudain pour l'utilisation du clonazepam dans le traitement des troubles de panique découle à la fois des résultats encourageants obtenus à partir de l'alprazolam (il s'agit également d'une benzodiazépine) et de l'insatisfaction quant au problème de sevrage inter-doses (Alexander et al., 1986; Chouinard et al., 1982; Leibowitz et al., 1986; Sheehan et al., 1984).

On peut se demander à quel point le clonazepam constitue un agent pharmacologique idéal pour remplacer l'alprazolam. Ainsi, bien que les deux substances appartiennent à la même catégorie de médicaments, elles se distinguent au niveau des effets sur l'humeur (Dawson et al., 1984). Tout d'abord, contrairement au clonazepam, l'alprazolam agit à la fois sur l'humeur du patient et son anxiété alors que le clonazepam n'agit que sur son anxiété. Comme le clonazepam n'a qu'une caractéristique en commun avec l'alprazolam (i.e., l'intensité de l'effet anxiolytique exercé chez les patients), il se pourrait que son efficacité anti-panique soit très variable car certains auteurs attribuent l'effet anti-panique de

l'alprazolam à sa double propriété d'influencer l'humeur et l'anxiété du patient (Spier et al., 1986). Toutefois, de récentes données laissent présager que l'effet anti-panique des benzodiazépines ne dépendrait que de l'intensité de l'effet anxio-lytique. En effet, Noyes, Anderson, Clancy et al. (1984) ont démontré que le diazepam (Valium®) qui est une benzodiazépine moins puissante que l'alprazolam, pourrait avoir un effet anti-panique si des doses massives étaient administrées. Si on prête foi à ces résultats, il s'ensuit que le clonazepam pourrait être une bonne alternative à l'alprazolam en ce sens qu'il pourrait avoir le même impact sur les attaques de panique. Le Tableau 4 résume les études qui ont tenté d'évaluer l'efficacité clinique du clonazepam.

TABLEAU 4

### Résumé des études portant sur l'efficacité du clonazepam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé.

Études	Conditions expérimentales	Type de mesures	Résultats
Fontaine et Chouinard, (1983)	1: Clonazepam	I. Mesures subjectives	83% des sujets se sont améliorés sur tous leurs
(N = 12) symptômes.			
Beaudry et al., (1986)	1: Clonazepam	I. Mesures subjectives	75% des sujets ont une rémission complète de leurs symptômes.
(N = 8)			
Spier et al., (1986)	1: Clonazepam	I. Mesures subjectives	25% des sujets ont une rémission partielle de leurs symptômes.
(N = 50)			78% des sujets se sont améliorés sur tous leurs symptômes.

Seulement 3 études semblent avoir été faites pour évaluer l'efficacité du clonazepam dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour sont tous positifs, i.e., que tous les sujets ont significativement moins de panique après le traitement au clonazepam qu'avant. Toutefois, d'importantes faiblesses dans les protocoles de recherche utilisés nous obligent à exercer une grande vigilance par rapport à l'importance à accordée à ces résultats. Pour commencer, le premier rapport de recherche porte sur des études de cas qui n'ont fait l'objet d'aucun contrôle méthodologique qui aurait pu permettre de faciliter l'interprétation des résultats obtenus (Beaudry et al., 1986). Une autre étude porte uniquement sur un groupe traitement de 12 sujets (Fon-

taine & Chouinard, 1984). Non seulement, le nombre peu élevé de sujets rend difficile la généralisation des résultats obtenus mais, de plus, l'absence d'un groupe contrôle ne permet pas de tirer de conclusions en faveur de la spécificité de l'ingrédient thérapeutique utilisé. Enfin, la dernière étude comporte 50 sujets (Spier et al., 1986). Bien entendu, elle favorise la généralisation des résultats obtenus. Cependant, en raison de l'absence d'un groupe contrôle dans le protocole expérimental, elle ne permet pas de conclure que l'effet du clonazepam est spécifique et non le résultat d'un effet placebo. Notons que chacune des études mentionnées souffre de la lacune suivante: aucune mesure comportementale et aucun auto-enregistrement de l'anxiété, des attaques de panique et des sorties non accompagnées n'a été utilisée pour évaluer les changements thérapeutiques. Il s'ensuit qu'on ne peut apprécier à leur juste valeur l'importance des résultats obtenus.

Comme l'intérêt pour le clonazepam dans le traitement du trouble panique avec évitement généralisé est encore à l'état embryonnaire, il n'est pas étonnant qu'aucune étude n'ait évalué l'avantage qu'il pourrait y avoir à combiner le clonazepam à la thérapie comportementale. De même, on ignore si le traitement au clonazepam présentera le même problème de rechute que les autres substances anti-panique lorsqu'on effectuera le sevrage.

### Conclusion

Dans cet article, nous avons revu la littérature concernant l'évaluation de l'efficacité clinique de la pharmacothérapie aux anti-dépresseurs tricycliques et aux IMAO combinée à la thérapie comportementale. Notre examen suggère que l'imipramine (i.e., les anti-dépresseurs tricycliques) administrée seule en l'absence d'exposition *in vivo* aurait peu d'effets sur le trouble de panique avec évitement généralisé (Mavissakalian et al., 1983; Telch et al., 1985; Zitrin et al., 1980). De plus, bien que nous ne soyons pas sûrs que l'imipramine soit un ingrédient spécifique contribuant à l'effet synergique observé dans le cas de la thérapie combinée (Laberge et al., 1987), on se doit de reconnaître que les résultats des études les mieux contrôlées abondent dans ce sens.

Concernant les IMAO, l'état des connaissances actuelles ne nous permet pas de tirer de conclusions quant à l'efficacité ou la supériorité du traitement combiné par rapport à l'utilisation exclusive de chacune de ses composantes. Pour l'instant, il est clair que d'autres travaux de recherches devront être entrepris pour évaluer si les patients retirent vraiment des bénéfices de la combinaison de ces deux formes de traitements. Notons que l'emploi de mesures comportementales pourraient permettre de trancher la question.

Jusqu'à maintenant plusieurs questions de recherches ont été soulevées concernant l'efficacité réelle du traitement combiné (i.e., imipramine plus thérapie comportementale et IMAO plus thérapie comportementale). Toutefois, à cause des nombreux effets secondaires des anti-dépresseurs et parce qu'il existe des médicaments tout aussi efficaces présentant moins de risque pour le patient

(Beaudry et al., 1986; Sheehan et al., 1984), notamment l'alprazolam et le clonazepam, nous suggérons que les futures recherches cliniques portent d'abord sur l'étude de l'efficacité de ces médicaments combinés à la thérapie comportementale. Notons que les recherches avec les anti-dépresseurs ne devront pas être interrompues pour autant puisque certains patients ne répondant pas à l'alprazolam et au clonazepam bénéficieraient tout de même d'une pharmacothérapie à l'imipramine ou aux IMAO (Fontaine, 1986).

Pour terminer, on notera qu'il est essentiel que des recherches soient entreprises pour déterminer si la thérapie pharmacologique ajoute véritablement à l'efficacité du traitement comportemental. En effet, la pharmacothérapie présente de sérieux inconvénients dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. Premièrement, plusieurs patients ont peur de prendre un médicament (Mathews et al., 1981; Telch et al., 1982). Deuxièmement, les effets secondaires sont parfois très marqués chez ces patients (Telch et al., 1983; Zitrin, 1981). Troisièmement, on constate souvent un important taux de rechute engendré par le retrait du médicament (Mavissakalian et Michelson, 1986; Sheehan et al., 1980; Telch et al., 1983; Zitrin et al., 1981). Advenant que les recherches futures révèlent que la pharmacothérapie n'augmente pas l'efficacité de la thérapie comportementale, les cliniciens pourront se concentrer sur l'application exclusive de cette dernière et ainsi éviter d'importants problèmes cliniques. Ceci ne signifie pas pour autant que la médication n'aurait plus sa place dans le traitement du trouble de panique avec évitement généralisé. En effet, il y aura toujours des patients qui ne pourront se prêter à une thérapie comportementale sans un certain support pharmacologique. Cependant, les autres patients pourront se voir épargner bien des souffrances et des désappointements inutiles.

### Abstract

A number of studies have shown that certain pharmacological agents and exposure to anxiety-provoking situations were respectively effective in the treatment of panic disorder with extensive avoidance. Because neither of these treatment modalities seems to be fully effective, attempts have been made to evaluate the potential benefits of combining them. A critical review of the literature indicates that whether or not pharmacological therapy adds to the efficacy of behavior therapy is still unclear. Based on the current state of knowledge, suggestions as to the direction of future research on the usefulness of combined behavioral-pharmacological methods in the treatment of panic disorder with extensive avoidance are made.

### Références

Alexander, P.E., & Alexander, D.D. (1986). Alprazolam treatment for panic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 301-304.

- Altesman, R.I., & Cole, J.O. (1983). Psychopharmacologic treatment of anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44(8, Sec. 2), 12-18.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (third edition)*. Washington, D.C.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised third edition)*. Washington, D.C.
- Angst, J., & Döbler-Mikola, A. (Sous-presses). The Zurich Study: Anxiety and phobia in adults. *Archives of Psychiatry and Neurology Sciences*.
- Ballenger, J.C. (1986). Pharmacotherapy of the panic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, suppl. 47(6), 27-32.
- Beaudry, P., Fontaine, R., Chouinard, G., & Annable, L. (1985). An open clinical trial of clonazepam in the treatment of patients with recurrent panic attacks. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 9(5-6), 589-592.
- Beaudry, P., Fontaine, R., Chouinard, G., & Annable, L. (1986). Clonazepam in the treatment of patients with recurrent panic attacks. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 83-85.
- Beck, A.T., Emery, G., & Greenberg, R.L. (1985). *Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective*. Basic Books: New York.
- Browne, I.R. (1978). Drug therapy: Clonazepam. *New England Journal of Medicine*, 299, 812-816.
- Chouinard, G., Annable, L., Fontaine, R., & Solyom, L. (1982). Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: A double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, 77, 229-233.
- Chouinard, G., Labonté, A., Fontaine, R., et al. (1983). New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 7, 669-673.
- Clark, D.M. (1979). *Therapeutic aspects of increasing pCO<sub>2</sub> by behavioural means*. Unpublished M. Phil. Thesis. University of London.
- Clark, D.M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 461-470.
- Clark, D.M., Salkovskis, P.M., & Chakley, A.J. (1985). Respiratory control as a treatment for panic attacks. *Journal of Behavioral Therapy and Experimental Psychiatry*, 16, 23-30.
- Cohen, S.D., Monteiro, W., & Marks, I.M. (1984). Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *British Journal of Psychiatry*, 144, 276-281.
- Dawson, G.W., Jue, S.G., & Brogden, R.N. (1984). Alprazolam: a review of its pharmacodynamic properties and efficacy in the treatment of anxiety and depression. *Drugs*, 27, 132-147.
- Emmelkamp, P.M.G., & Kuipers, A.C.M. (1979). Agoraphobia: a follow-up study four years after treatment. *British Journal of Psychiatry*, 134, 352-355.
- Emmelkamp, P.M.G., & Van Der Hout, A. (1983). Failure in treating agoraphobia. Dans: E.B. Foa, & P.M.G. Emmelkamp (eds.), *Failures in Behavior Therapy*. Wiley Series on Personality Processes: New York.
- Enna, S.J. (1984). Role of ?-aminobutyric acid in anxiety. *Psychopathology*, 17 (suppl. 1), 15-24.
- Fontaine, R. (1986). Traitement pharmacologique des désordres de panique. Communication orale à l'Hôpital Hôtel Dieu de Québec.
- Fontaine, R., & Beaudry, P. (1984). Panic attacks and panic disorders. *Canadian Family Physician*, 30, 1363-1368.
- Fontaine, R., & Chouinard, G. (1984). Antipanic effect of clonazepam (lettre). *American Journal of Psychiatry*, 141, 149.
- Freedman, R.R., Ianni, P., Ettetdgui, E., Pohl, R., & Rainey, J.M. (1984). Psychophysiological factors in panic disorder. *Psychopathology*, 17 (suppl. 1), 66-73.
- Carakani, H., Zitrin, C.M., & Klein, D.F. (1984). Treatment of panic disorder with imipramine alone. *American Journal of Psychiatry*, 141, 446-448.
- Gauthier, J., Laberge, B., Frève, A., & Dufour, L. (1987). The influence of therapeutic expectancies in the behavioural treatment of fear by exposure. *Behaviour Research and Therapy*.
- Gelenberg, A.J. (1983). Anxiety. Dans E.L. Bassuk, S.C. Schoonover, & A.J. Gelenberg. *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs*. 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company.
- Goldstein, A.J., & Chambless, D.L. (1978). A reanalysis of agoraphobia. *Behavior Therapy*, 9, 47-59.
- Harvey, S.C. (1985). Hypnotics and sedatives. Dans A.G. Gilman, L.S. Goodman, T.W. Rall, & F. Murad. (eds.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics, seventh edition*. New York: Macmillan Publishing Company.
- Hersen, M. (eds.) (1986). *Pharmacological and Behavioral Treatment: an Integrative Approach*. New York: Editions John Wiley & Sons.
- Hollister, L.E. (1986). Pharmacotherapeutic considerations in anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47(6, suppl.), 33-36.
- Jansson, L., & Öst, L.G. (1982). Behavioral treatments for agoraphobia: an evaluative review. *Clinical Psychology Review*, 2, 311-336.
- Kelly, D., Guirguis, W., Frommer, E., Mitchell-Heggs, N., & Sargant, W. (1970). Treatment of phobic states with antidepressants: a retrospective study of 246 patients. *British Journal of Psychiatry*, 116, 387-398.
- Klein, D.F. (1982). Anxiety reconceptualized. *Comprehensive Psychiatry*, 21, 411-427.
- Klein, D.F. (1982). Medication in the treatment of panic attacks and phobic states. *Psychopharmacology Bulletin*, 18(4), 85-90.
- Klein, D.F., & Fink, M. (1962). Psychiatric reaction to patterns to imipramine. *Journal of Psychiatry*, 119, 432-438.
- Klein, D.F., & Oaks, G. (1967). Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Archives of General Psychiatry*, 16, 118-126.
- Klerman, G.L. (1986). Current trends in clinical research on panic attacks, agoraphobia, and related anxiety disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47(6 suppl.), 37-39.
- Laberge, B., Gauthier, J., & Fradet, C. (sous presse). L'efficacité de l'imipramine combinée à l'exposition aux situations anxiogènes dans le traitement de l'agoraphobie avec attaques de panique. *Revue Canadienne des Sciences du Comportement*.
- Lang, P.J. (1971). The application of psychophysiological methods to the study of psychotherapy and behavior modification. Dans A.E. Bergin, & S.L. Garfield (eds.), *Handbook of Psychotherapy and Behavior Change*. New York: John Wiley & Sons., 75-125.
- Liebowitz, M.R. (1985). Imipramine in the treatment of panic disorder and its complications. *Psychiatric Clinics of North America*, 5(1), 37-47.
- Liebowitz, M.R., Fyer, A.J., Gorman, J.M., Campeas, R., Levin, A., Davies, S.R., Goetz, D., & Klein, D.F. (1986). Alprazolam in the treatment of panic disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6(1), 13-20.
- Lipsedde, M.S., Hajioff, P., Huggins, Napier, L., Pearce, J., Pike, D.J., & Rich, M. (1973). The management of severe agoraphobia: a comparison of iproniazid and systematic desensitization. *Psychopharmacology*, 32, 67-80.
- Marks, I.M., Gray, S., Cohen, D., Hill, R., Mawson, D., Ramm, E., & Stern, R.S. (1983). Imipramine and brief therapist-aided exposure in agoraphobics having self-exposure homework. *Archives of General Psychiatry*, 40, 153-162.
- Marshall, W.L., & Segal, Z. (1986). Phobia and anxiety. Dans: M. Hersen, *Pharmacological and Behavioral Treatment: An Integrative Approach*. New York: John Wiley & Sons.
- Mathews, A. (1978). Fear reduction research and clinical phobias. *Psychological Bulletin*, 85, 390-404.
- Mathews, A.M., Gelder, M.G., & Johnston, D.W. (1981). *Agoraphobia: Nature and treatment*. New York: The Guilford Press.

- Mavissakalian, M. (1982). Pharmacologic treatment of anxiety disorders. *Journal of clinical psychiatry*, 43(1/2), 487-491.
- Mavissakalian, M., & Michelson, L. (1986). Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1106-1112.
- Mavissakalian, M., Michelson, L., & Dealy, R.S. (1983). Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *British Journal of Psychiatry*, 143, 348-355.
- Mavissakalian, M., & Perel, J. (1985). Imipramine in the treatment of agoraphobia: Dose-response relationships. *American Journal of Psychiatry*, 142, 1032-1036.
- Maxmen, J.S. (1986). *Essential Psychopathology*. New York: W.W. Norton & Company.
- McPherson, F.M., Brougham, L., & McLaren, S. (1980). Maintenance of improvement in agoraphobic patients treated by behavioural methods—a four year follow-up. *Behaviour Research and Therapy*, 18, 150-152.
- Mollard, E., & Cottraux, J. (1984). L'agoraphobie. Dans O. Fontaine, J. Cottraux et R. Ladouceur (eds). *Cliniques de thérapie comportementale*. Canada: Editions Etudes Vivantes.
- Mountjoy, C.Q., Roth, M., Garside, R.F., & Leitch, I.M. (1977). A clinical trial of phenelzine in anxiety depression and phobic neurosis. *British Journal of Psychiatry*, 131, 486-492.
- Noyes, R., Anderson, D.J., Clancy, J., et al. (1984). Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Archives of General Psychiatry*, 41, 287-292.
- Pohl, R., Rainey, J.M., & Gershon, S. (1984). Changes in the drug treatment of anxiety disorders. *Psychopathology*, 17, suppl. 1, 6-14.
- Rachman, S., & Hodgson, R.I. (1974). Synchrony and desynchrony in fear and avoidance. *Behaviour Research and Therapy*, 12, 311-318.
- Schoonover, S.C. (1983). Depression. Dans E.L. Bassuk, S.C. Schoonover, & A.J. Gelenberg. *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs, 2nd ed.* New York: Plenum Medical Book Company.
- Sheehan, D.V. (1985). Monoamine oxidase inhibitors and alprazolam in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Psychiatric Clinics of North America*, 8(1), 49-62.
- Sheehan, D.V., Ballenger, J., & Jacobsen, G. (1980). Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical, and hypochondriacal symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 37, 51-59.
- Sheehan, D.V., Coleman, J.H., Greenblatt, D.J., Jones, K.J., Levine, P.H., Orsulak, P.J., Peterson, M., Schildkraut, J.J., Uzogara, E., Watkins, D. (1984). Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4(2), 66-75.
- Solyom, K., Heseltine, G.F., McClure, D.J., Solyom, C., Ledwige, B., & Steinberg, G. (1973). Behavior Therapy versus drug therapy in the treatment of phobic neurosis. *Canadian Psychiatric Association Journal*, 18, 25-31.
- Solyom, C., Solyom, L., LaPierre, Y., Pecknold, J., & Morton, L. (1981). Phenelzine and exposure in the treatment of phobias. *Biological Psychiatry*, 16(3), 239-247.
- Spier, S.A., Tesar, G.E., Rosenbaum, J.F., & Woods, S.W. (1986). Treatment of panic disorder and agoraphobia with clonazepam. *Journal of Clinical Psychiatry*, 47, 238-242.
- Telch, M.J. (1982). *A comparison of behavioral and pharmacological approaches to the treatment of agoraphobia*. Ph.D. Thesis. Stanford University, California.
- Telch, M.J., Agras, W.S., Taylor, C.B., Roth, W.T., & Gallen, C.C. (1985). Combined pharmacological and behavioral treatment for agoraphobia. *Behaviour Research and Therapy*, 23(3), 325-335.
- Telch, M.J., Blake, H., Tearman & Barr Taylor, C. (1983). Antidepressant Medication in the treatment of agoraphobia: A critical review. *Behaviour Research and Therapy*, 21(5), 505-517.
- Telch, M.J., Tearman, B.H., & Taylor, C.B. (1983). Antidepressant medication in the treatment of agoraphobia: a critical review. *Behaviour Research and Therapy*, 21(5), 505-517.
- Thorpe, G.L., Burns, L.E., Smith, P.J., & Blier, M.J. (1984). Agoraphobia: Research developments and clinical implications. Dans: C.M. Franks (eds.). *New Developments in Behavior Therapy: From Research to Clinical Application*. New York: The Haworth Press.
- Tyrer, P., Candy, J., & Kelly, D.A. (1973). A study of the clinical effects of phenelzine and placebo in the treatment of phobic anxiety. *Psychopharmacologica*, 32, 237-254.
- Tyrer, P., & Steinberg, D. (1975). Symptomatic treatment of agoraphobia and social phobias: a follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 127, 163-168.
- Uhlenhuth, E.H., Balter, M.B., Mellinger, G.D., et al. (1983). Symptom checklist syndromes in the general population. *Archives of General Psychiatry*, 40, 1167-1173.
- Upjohn company. (1986). *Drug Reference: Xanax*. Dossiers Upjohn.
- Weisman, M.M., Leaf, P.J., Holzer, C.E. III, et al. (1985). The epidemiology of anxiety disorders: a highlight of recent evidence. *Psychopharmacological Bulletin*, 21, 538-541.
- Williams, S.L. (1985). On the nature and measurement of agoraphobia. *Progress in Behavior Modification*, 19, 109-143.
- Zitrin, C.M. (1981). Combined pharmacological and psychological treatment of phobias. In *Phobia: Psychological and Pharmacological Treatment*. Guilford Press, New York, 145-173.
- Zitrin, C.M. (1983). Differential treatment of phobias: use of imipramine for panic attacks. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 14(1), 11-18.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F., & Woerner, M.G. (1978). Behavior therapy, supportive psychotherapy, imipramine, and phobias. *Archives of General Psychiatry*, 35, 307-316.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F., & Woerner, M.G. (1980). Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Archives of General Psychiatry*, 37, 63-72.
- Zitrin, C.M., Klein, D.F., Woerner, M.G., & Ross, D.C. (1983). Treatment of phobias: I. comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 40, 125-138.