
STOP-TAG

UN ESSAI CONTRÔLÉ AVEC TIRAGE AU SORT COMPARANT CURE THERMALE ET PAROXÉTINE DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉ (TAG)

**OLIVIER DUBOIS, ROGER SALAMON, CHRISTINE GERMAIN,
MARIE-FRANCE POIRIER, CHRISTIANE VAUGEOIS, BERNARD
BANWARTH, FAYÇAL MOUAFFAK, ANDRÉ GALINOWSKI, JEAN-
PIERRE OLIÉ**

Résumé

Introduction : Des études préliminaires ont indiqué que la cure thermale est un traitement efficace et bien supporté pour le trouble anxieux généralisé (TAG) et le sevrage de médicaments psychotropes. L'étude STOP-TAG a été réalisée dans quatre stations thermales afin d'évaluer l'efficacité de la cure thermale sur le TAG.

Méthode : Il s'agit d'une étude randomisée multicentrique visant à comparer la cure thermale à la paroxétine en termes d'efficacité et d'innocuité durant 8 semaines. Seuls les patients présentant un TAG diagnostiqué selon les critères du DSM-IV ont été inclus. Les évaluations ont été réalisées par un médecin indépendant et spécialement formé à partir de l'échelle de Hamilton de l'anxiété (HAM-A) et d'autres échelles. Le critère de jugement principal était la variation du score global à l'échelle HAM-A entre S0 et S8.

Résultats : 237 patients ont été enrôlés dans les quatre centres ; 117 patients ont été randomisés dans le groupe cure thermale et 120 dans le groupe paroxétine. La variation moyenne du score à l'échelle HAM-A montre une amélioration dans les deux groupes avec un avantage significatif de la cure thermale par rapport à la paroxétine (-12.0 vs -8.7 ; $p < 0.001$). Le pourcentage de sujets et de répondeurs en rémission est également plus important, et ce de manière significative, dans le groupe cure thermale (respectivement 19 % vs 7 % et 51 % vs 28 %).

Conclusion : Le thermalisme présente des avantages dans le traitement du TAG. Du fait de son innocuité, il peut être appliqué aux patients présentant un trouble anxieux qui sont réticents à la prise de médicaments ou ne les tolèrent pas.

Abstract

Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder

Introduction: Preliminary studies have suggested that balneotherapy (BT) is an effective and well-tolerated treatment for generalized anxiety disorder (GAD) and psychotropic medication withdrawal syndrome. We carried out a study in 4 spa resorts to assess the efficacy of BT in GAD.

Method: We compared BT to paroxetine in terms of efficacy and safety in a randomized multi-centre study lasting 8 weeks. Patients meeting the diagnostic criteria of GAD (DSM-IV) were recruited. Assessments were conducted using the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A) and other scales, by a specifically trained and independent physician. The primary outcome measure was the change in the total HAM-A score between baseline and week 8.

Results: A total of 237 outpatients were enrolled in four centres; 117 were assigned randomly to BT and 120 to paroxetine. The mean change in HAM-A scores showed an improvement in both groups with a significant advantage of BT compared to paroxetine (-12.0 vs -8.7 ; $p < 0.001$). Remission and sustained response rates were also significantly higher in the BT group (respectively 19 % vs 7 % and 51 % vs 28 %).

Conclusion: BT is an interesting way of treating GAD. Due to its safety profile it could also be tested in resistant forms of generalized anxiety and in patients who do not tolerate or are reluctant to use pharmacotherapies.

Introduction

Le trouble d'anxiété généralisé est une situation clinique fréquente qui associe, depuis au moins six mois, une anxiété sévère, des soucis excessifs, incontrôlables, chroniques avec impression permanente de nervosité, tension et des symptômes physiques à l'origine d'une détresse importante. 3 symptômes au moins sur les 6 des groupes tension motrice et hypervigilance sont requis pour le diagnostic : i) tension motrice : fatigue, tension musculaire, agitation ou surexcitation ; ii) hypervigilance : difficultés de concentration, troubles du sommeil, irritabilité. Les troubles associés sont : mains froides et humides, bouche sèche, sueurs, nausées ou diarrhée, pollakiurie, difficultés à avaler ou sensation de boule dans la gorge, tremblements, contractions, douleurs, endolorissement musculaire, syndrome du côlon irritable, céphalées.

Le diagnostic différentiel fait discuter : l'anxiété normale (non perçue comme une souffrance par le sujet qui a le sentiment de garder le contrôle des soucis) ; l'anxiété due à la prise de café ou de médicaments anxiogènes, à l'abus de substances psychoactives dont l'alcool ou à leur sevrage ; l'anxiété due à une affection médicale générale (hyperthyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie, hyperparathyroïdie) ; l'anxiété secondaire à une maladie organique grave (cancer, ...). Et bien entendu les formes psychiatriques de l'anxiété : anxiété liée à un autre trouble anxieux : trouble panique, phobies, trouble obsessionnel compulsif ; anxiété habituelle des états dépressifs : dans le TAG il n'y a ni tristesse, ni perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités (anhédonie), ni ralentissement psychomoteur ; anxiété habituelle des troubles psychotiques ; anxiété liée à l'anorexie mentale, aux troubles somatoformes, à l'hypochondrie ou à la séparation. Le diagnostic de TAG peut être difficile en raison de la comorbidité aux troubles cités.

Selon des données américaines [1], la prévalence vie entière est de 5.1 % et la prévalence annuelle est de 3.1 % ; la durée moyenne d'évolution est de 20 ans [2]. Des prévalences comparables ont été rapportées en Europe [3]. Les conséquences sont très marquées pour les patients ; le coût pour la société est élevé [4]. En France le TAG représente 29 % de la pratique psychiatrique ambulatoire 5 et 8 % de l'activité des médecins généralistes [6]. Il

existe des co-morbidités psychiatriques, dépression majeure (40-60 %) et/ou dysthymie (40 %) [7] qui contribuent à faire errer le diagnostic et favoriser les rechutes [8].

Les thérapeutiques médicamenteuses du syndrome sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). La paroxétine est approuvée par la FDA dans le traitement du TAG ainsi que l'escitalopram et la venlafaxine [9]. Les mêmes molécules sont autorisées en Europe dans l'indication du TAG. Dans une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle, la paroxétine s'est avérée efficace, avec un taux de réponse de 73 % et un taux de rechute de 11 % dans les huit mois [10].

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) se sont imposées parmi les psychothérapies. Les méta-analyses montrent une supériorité des TCC comparées aux autres psychothérapies ou à l'absence de traitement avec une durabilité des effets stable pendant une année [11].

Cependant la résistance aux médicaments comme l'épuisement de l'efficacité des TCC légitime d'autres approches. Traditionnellement, la médecine thermale avec les soins hydro-thermo-minéraux, et d'autres soins de type somatique, est utilisée dans les troubles de l'affect, l'anxiété, le sevrage. Il existe un consensus parmi les professionnels sur l'efficacité de ce type de prise en charge [12,13]. Mais à ce jour aucun essai contrôlé n'a comparé cure thermale et médicaments dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.

On a rapporté, après balnéation [14], comme sous psychotropes, une diminution des marqueurs du stress, notamment le cortisol salivaire ; les transporteurs de la sérotonine, diminués dans la dépression, sont augmentés [15]. Les bains de pied chaud produisent une relaxation avec diminution concomitante du tonus sympathique et du cortisol sérique et élévation des IgA salivaires [16]. On a également évoqué le rôle des endorphines et de l'immunité [17]. La médecine thermale a été proposée dans les symptômes physiques comme psychiques de l'anxiété ; cependant la plupart des patients font l'objet d'une pharmacothérapie à base de psychotropes. Ceci nous a donc conduit à chercher à évaluer la thérapie thermale utilisée seule.

Le but de cet essai clinique, désigné sous le vocable de STOP-TAG, était donc de comparer, à la huitième semaine, selon le paradigme "cure immédiate-cure différée", la cure thermale à un antidépresseur possédant l'AMM pour le TAG (paroxétine, molécule la plus habituellement utilisée en France dans cette indication à l'époque de la mise en œuvre de l'étude), dans le cadre d'un essai prospectif, contrôlé avec tirage au sort, réalisé en multi-centrique dans quatre des cinq centres thermaux français ayant l'orientation psycho-somatique (Bagnères-de-Bigorre, Nérès, Saujon, Ussat).

Méthodologie

Intervention

Elle comprend pour le bras cure thermale des soins thermaux quotidiens délivrés dans le cadre de l'orientation psycho-somatique durant 3 semaines consécutives soit 18 journées de soins comprenant i) bains bouillonnants (10 mn, 37°C), ii) 3 mn de douche avec une

Cations et anions majeurs	Ca	Mg	Na	K	SO₄	Cl	HCO₃	SiO₂	Autres éléments	CO₂
Bagnères-de-Bigorre	587	74	78	4.4	1621	113	124	40.2	Sr	Non
Néris	40.8	2.6	329	16.8	251	104	555	110	-	Non
Saujon	75	15	53	7.1	40.5	74.5	289	9.4	-	Non
Ussat	304	42.8	37.4	4.5	785	48.4	-	-	-	Non

Tableau 1 : composition des eaux minérales

pression moyenne de 3,5 bars ciblant les régions abdominales, cervico-scapulaires, les zones para-vertébrales, iii) 10 mn de massages manuels sous affusion d'eau minérale, effectué par un masseur-kinésithérapeute diplômé d'État, et intéressant essentiellement les membres inférieurs, les masses musculaires para-vertébrales, les régions cervico-brachiales (composition chimique des eaux donnée dans le tableau 1). Le patient était vu à trois reprises par le psychiatre durant la cure. Les patients du groupe paroxétine avaient des doses initiales de 20 mg accrues, à partir de la deuxième semaine, sur décision du médecin, par pas de 10 mg hebdomadaire sans dépasser 50 mg. Les deux populations pouvaient, à titre de somnifère, utiliser de la zopiclone, sans dépasser 7,5 mg quotidiens, ou de l'hydroxyzine, sans dépasser 100 mg.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été les variations du niveau d'anxiété, entre le début de la prise en charge et la huitième semaine, mesuré par une échelle internationale validée et validée en français, l'échelle de Hamilton de l'anxiété (HAM A) [20], conformément aux recommandations des agences de Santé [8]. *Les critères de jugement secondaires* étaient l'échelle Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MadrS) [21], l'échelle Impression clinique globale de sévérité et d'amélioration (CGI), le Bonis Anxiety Trait State (Bate) [22], l'échelle Stai (State Trait Anxiety Inventory) [23] de l'anxiété.

Patients

Le calcul de l'effectif à enrôler a été effectué sur la base d'une différence d'au moins 3,5 à l'échelle de Hamilton totale avec un écart-type de 8.8 en faveur de la cure thermale, une puissance de 80 % et un risque bilatéral de première espèce (risque alpha) de 5 % ; 100 patients devaient ainsi être inclus dans chacun des deux bras.

La randomisation a été effectuée, avec un ratio 1:1, par blocs de quatre, par le biostatisticien de l'étude préalablement au début de cette dernière ; elle comportait une stratification sur les centres de traitement, la provenance des patients (patients de proximité ou patients vivant à grande distance de la station). Pour réduire le biais de préférence, l'étude était présentée au patient comme la suite de deux traitements ; les patients du groupe

paroxétine pouvaient effectuer la cure à l'issue de la période d'observation ; le traitement par paroxétine était proposé aux curistes si leur état n'était pas suffisamment amélioré. Les critères d'inclusion étaient : âge compris entre 18 et 75 ans, diagnostic de TAG conforme au DSM-IV sur la base d'une évaluation clinique et d'un entretien structuré (Mini International Neuro-Psychiatric Interview ou Mini)[19] avec une échelle de Hamilton supérieure ou égale à 20 et un sous-score d'anxiété somatique supérieur ou égal à 8, un score de l'échelle Madrs ne dépassant pas 24.

Les critères d'exclusion étaient : prise d'un traitement antidépresseur dans les deux mois précédents, d'anxiolytiques ou d'antipsychotiques dans les trois semaines précédentes, pas de psychothérapie formelle dans les trois mois précédents, pas de cure thermale dans les six mois précédents ou de prise de paroxétine (pendant au moins un mois à des doses d'au moins 20 mg par jour) dans l'année précédente. Étaient également des critères d'exclusion une maladie organique grave, un état psychotique, un trouble bipolaire, la grossesse, la toxicomanie.

Données recueillies : outre les mesures d'anxiété par les échelles de Hamilton, Stai, Bate, CGI et de la dépression (Madrs) on a recueilli les éléments de surveillance de la tolérance des traitements. Cette dernière a été suivie sur la base de la mesure de la pression sanguine artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, le poids,

!

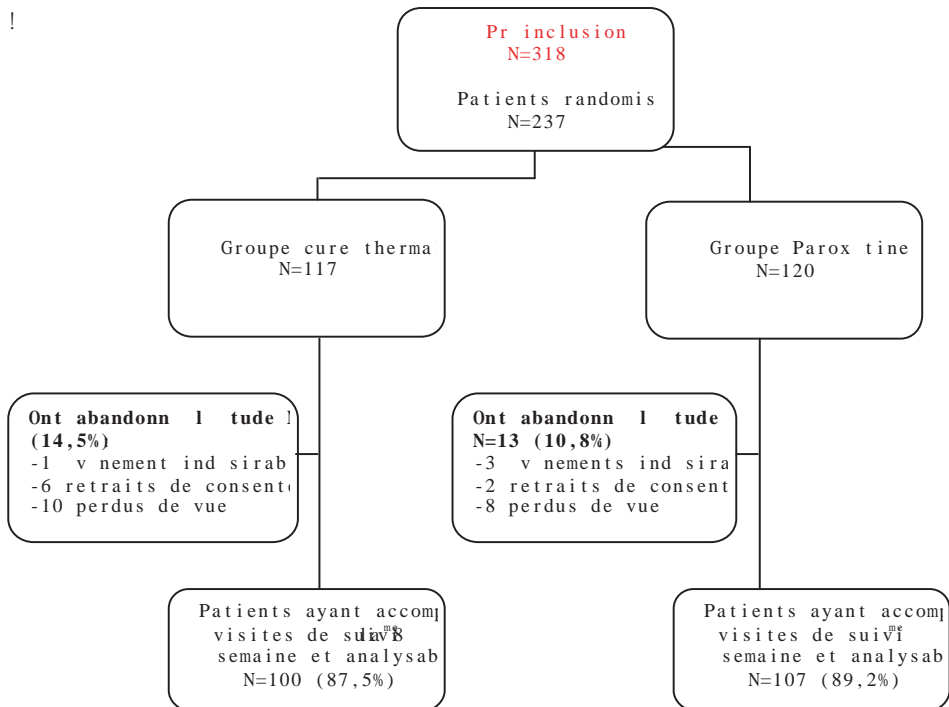


Figure 1 : Schéma de l'étude

l'hémogramme, la glycémie, les électrolytes sanguins, la créatinine, les enzymes hépatiques; les évènements indésirables étaient notés à chaque visite.

Étude statistique

L'analyse des résultats de cette étude a été effectuée en "*Intention de traiter*". Elle a porté sur l'ensemble des données recueillies, les valeurs manquantes étant remplacées par la médiane des valeurs observées pour la variable concernée. Une analyse de robustesse des données manquantes a également été mise en œuvre. L'étude statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS software en retenant une différence d'au moins 5 % en examen bilatéral.

Les données ont été exprimées en pourcentage ou par la moyenne avec l'écart-type ; les différences moyennes sont données avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Les données de base qualitatives ont été comparées à l'aide du test du chi-carré ou du test exact de Fisher lorsque la fréquence attendue était inférieure à 5 ; les données quantitatives ont été comparées à l'aide du test apparié de Student ; une analyse de variance a permis d'ajuster l'analyse au centre de traitement comme au statut professionnel.

Résultats

Parmi 318 patients pré-sélectionnés, 237 ont été inclus dans l'étude (figure 1) (cure : 117 ; paroxétine : 120). Il s'agissait d'une population d'âge moyen 52 ans et à prépondérance féminine (76 %) sans différence significative entre les deux groupes lors de la visite initiale, à l'exception d'un plus grand nombre d'inactifs dans le groupe paroxétine ; cet aspect a été pris en compte dans l'analyse principale. À la 8^{ème} semaine 207 patients avaient accompli les visites de suivi et étaient analysables : 100 (85,5 %) dans le bras cure et 107 (89,2 %) dans le bras paroxétine. L'abandon de l'étude a été essentiellement dû à des effets indésirables, au retrait du consentement, à des perdus de vue lors du suivi. 4 % des patients des deux groupes se sont avérés peu compliants c'est-à-dire avaient manqué une session thermale ou deux jours de prise médicamenteuse.

Les résultats sur le critère de jugement principal (score de Hamilton) et les critères secondaires sont indiqués sur le tableau 2. On peut observer une amélioration significativement supérieure pour les curistes (-12 *versus* -8,7 ; $p < .001$) après avoir pris en compte le centre et la situation professionnelle. Les analyses de robustesse ont confirmé la supériorité du résultat dans le groupe thermal à l'exception de l'auto-évaluation par le questionnaire Stai ; les résultats étaient significatifs pour les tests CGI et Bate. L'amélioration des symptômes d'anxiété a porté à la fois sur les symptômes psychiques et somatiques du score de Hamilton ($p < .001$).

Le pourcentage de réponders (diminution de 50 % à l'échelle de Hamilton) était significativement supérieur dans le groupe thermal (51 % *vs* 28 %, $p < .001$) ainsi que celui des sujets en rémission (score total ne dépassant pas 7 à l'échelle de Hamilton) (19 % *vs* 7 %, $p < .001$).

Mesure de l'efficacité	Résultat cure thermique			Résultat Paroxétine			Différence C.I.	<i>p</i>
	<i>n</i>	Moyenne	SD	<i>n</i>	Moyenne	SD		
HAM-A								
Total								
Variation à S8	100	-12.2	5.1	107	-8.5	4.5	-3.7 (-5.0/-2.3)	
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-12.0	4.8	120	-8.7	4.3	-3.3 (-4.5/-2.1)	<0.001
Facteur psychique								
Variation à S8	100	-6.8	3.2	107	-5.2	2.7	-1.6 (-2.4/-0.7)	<0.001
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-6.8	3.0	120	-5.3	2.6	-1.5 (-2.2/-0.7)	<0.001
Facteur somatique								
Variation à S8	100	-5.4	2.8	107	-3.3	2.5	-2.1 (-2.8/-1.3)	<0.001
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-5.3	2.6	120	-3.4	2.4	-1.9 (-2.5/-1.2)	<0.001
Madrs								
Variation à S8	99	-8.5	5.7	105	-6.9	5.1	-1.6 (-3.0/-0.1)	0.0359
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-8.4	5.2	120	-7.0	4.8	-1.4 (-2.6/-0.1)	0.0345
CGI								
Variation à S8	98	-2.1	1.0	106	-1.4	0.9	-0.7 (-0.9/-0.4)	<0.001
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-2.1	0.9	120	-1.5	0.9	-0.6 (-0.8/-0.3)	<0.001
Bate								
Variation à S8	59	-10.3	9.3	68	-6.2	8.5	-4.1 (-7.2/-0.9)	0.0124
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-9.1	6.6	120	-7.0	6.4	-2.1 (-2.1/-0.4)	0.0130
Stai								
Variation à S8	61	-13.8	15.3	71	-10.5	15.7	-3.3 (-8.5/-1.9)	0.2325
Valeurs manquantes remplacées par la médiane	117	-14.7	11.0	120	-12.7	12.3	-2.0 (-4.9/0.9)	0.1768

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal et les critères secondaires

Par ailleurs on a noté une supériorité d'autant plus marquée de la cure thermale que l'anxiété était sévère (tableau 3) ou qu'elle s'accompagnait d'une réaction dépressive marquée à l'échelle Madrs (tableau 4).

	%	CURE	PAROXÉTINE	Différence
HAM-A 20-27	80 %	-11.8	-8.6	3.2
HAM-A ≥ 28	20 %	-13.9	-8.3	5.6

- + le score HAM-A est élevé, + la cure semble active
- + le score HAM-A est élevé, + la différence de résultats est importante

Tableau 3 : Rôle de la sévérité de l'anxiété

	CURE	PAROXÉTINE	Différence	Risque
Madrs Globale	-8.54	-6.92	+1.6	<0,036
Madrs = 19-24	26	-11.9	31	-8.77
			+3.13	36 %

- Il existe une différence significative à la Mads à S8, en faveur de la cure thermale.
- + il y a de symptômes à la Madrs, + l'effet de la cure semble important.
- La cure pourrait être efficace sur les symptômes dépressifs d'intensité moyenne comorbides du TAG.

Tableau 4 : Évolution Madrs à S8 (204 patients)

La cure pourrait être efficace sur les symptômes dépressifs d'intensité moyenne comorbides du TAG. Le suivi au sixième mois des sujets ayant amélioré leur score total d'au moins 30 % confirme le maintien du résultat (figure 2).

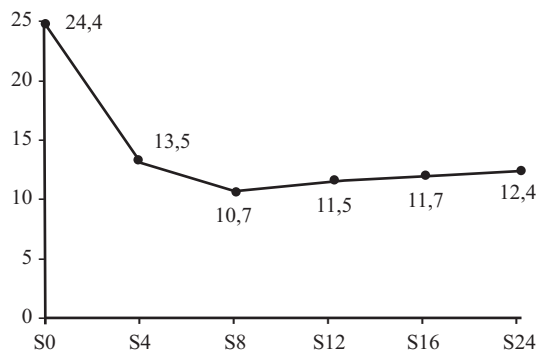


Figure 2 : Évolution symptomatique de S0 à S24 des patients améliorés à S8 de plus de 30 % à l'HAM-A dans le groupe cure thermale

Événements indésirables : des effets secondaires ont été identifiés chez 66 curistes et 148 patients du groupe paroxétine (tableau 5). Ils ont conduit à l'arrêt du traitement pour un curiste et pour 3 patients du groupe paroxétine.

Événements indésirables intervenus sous traitement	Groupe	Groupe
	Cure thermique	Paroxétine
Asthénie	12	16
Insomnie	6	12
Réveil douloureux	10	10
Réaction dermatologique	3	5
Nausées	/	14
Tremblements	/	12
Céphalées	/	12
Diarrhées	/	8
Constipation	/	6
Infection ORL virale	6	/
Irritabilité	/	6
Vomissements	/	5
Anxiété	/	5
Troubles de libido	/	4
Hypotension - Malaise	4	/
Hypersudation	/	3

Tableau 5 : Événements indésirables survenus chez au moins 3 patients différents

Discussion

L'essai confirme *la supériorité de la médecine thermique* par rapport au traitement médicamenteux ; elle est ici clairement établie sur le plan statistique en utilisant des critères pertinents sur le plan clinique ; elle est également une thérapeutique bien tolérée.

L'efficacité du traitement médicamenteux est conforme aux données de la littérature concernant l'utilisation des anti-dépresseurs en général et de la paroxétine en particulier: la rémission est atteinte dans 35 % des cas sous paroxétine *versus* 25 % pour le placebo [8] ; le maintien de la rémission va de pair avec la poursuite du traitement chez 45 à 73 % des patients [10,8] ; à titre de comparaison dans STOP-TAG amélioration d'au moins 30 % du score de Hamilton chez 57 % des sujets du groupe paroxétine (*vs* 83 % chez les curistes ; $p < .001$). Un essai ouvert sur l'utilisation de la venlafaxine a montré

des résultats et une tolérance comparables à la paroxétine [24] ; cette dernière peut donc être considérée comme un efficace traitement de première intention du TAG.

Notre étude met en évidence une supériorité marquée de la cure thermale sur la paroxétine en termes de critère de jugement principal, le score total de l'échelle de Hamilton-A. Par ailleurs, il existe également une nette supériorité de la balnéothérapie sur les autres critères évolutifs. Le taux de rémission des deux interventions paraît relativement faible par rapport à des publications antécédentes concernant la paroxétine [8]. Mais le caractère plus âgé de notre population et la forte prépondérance féminine différencient notre étude des données habituelles de la littérature. Par ailleurs, âge avancé et sexe féminin sont considérés comme étant des facteurs de mauvais pronostic du traitement par paroxétine [25].

Les IRS sont efficaces à court terme sur les éléments psychiques du TAG [26,27] alors que les psychothérapies, en particulier les TCC, semblent agir à la fois sur les éléments psychiques et somatiques [29].

La poursuite et le maintien de l'amélioration au delà de la huitième semaine c'est-à-dire jusqu'au sixième mois pour les sujets répondeurs, ne permet pas de rapporter les résultats au seul caractère réconfortant des soins et du changement de milieu ; et ce d'autant plus que la plupart des curistes, vivant à proximité des centres thermaux, continuait dans son cadre de vie habituel sans la rupture d'environnement qui aurait pu avoir un caractère favorable.

Par ailleurs l'excellence du résultat chez les patients ayant un élément dépressif associé (situation fréquente dans le TAG) s'avère particulièrement intéressant en raison de la fréquence de cette co-morbidité.

Enfin on ne saurait trop insister sur la bonne tolérance du traitement thermal avec un seul abandon pour survenue d'événement indésirable et le taux très faible de la survenue de tels problèmes.

En tout état de cause cette efficacité prolongée du traitement thermal justifierait d'être confortée par d'autres études dans la mesure où l'étude comparative a pris fin à la huitième semaine. L'importance de ce suivi au long cours est d'autant plus grande que le TAG est une affection très chronique, potentiellement incapacitante et qui requiert un traitement au long cours [30].

L'importance comme la durabilité de l'amélioration de l'anxiété fait aussi évoquer l'opportunité d'utiliser de tels résultats pour mettre en œuvre un sevrage d'anxiolytiques et en particulier de benzodiazépines.

Conclusion

Cette étude est le premier essai clinique avec tirage au sort et comparateur à mettre en évidence l'intérêt de la cure thermale pour la prise en charge du TAG en montrant, de manière statistiquement significative, la supériorité du traitement thermal par rapport à une thérapeutique médicamenteuse validée dans cette indication. Les caractéristiques de l'étude sont celles d'un "essai bien conduit", il s'agit donc, au final, d'un "essai concluant".

Références

1. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(6):629-40.
2. Yonkers KA, Warshaw MG, Massion AO, Keller MB. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *British Journal of Psychiatry* 1996;168(3):308-13.
3. Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15(4):445-52.
4. Ninan PT. Dissolving the burden of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001; 62(Suppl. 19):5-10.
5. Pelissolo A, Andre C, Chignon JM, Dutoit D, Martin P, Richard-Berthe C, et al. Anxiety disorders in private practice psychiatric out-patients: prevalence, comorbidity and burden (DELTA study). *Encephale* 2002; 28(6):510-9.
6. Rouillon F. Long term therapy of generalized anxiety disorder. *European Psychiatry* 2004;19(2):96-101.
7. Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society. *Depression Anxiety* 2002; 16(4):162-71.
8. Rickels K, Rynn M, Iyengar M, Duff D. Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67(1):41-7.
9. Gorman JM. Treating generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(Suppl. 2):24-9.
10. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the longterm treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64(3):250-8.
11. Lang Ai. Treating generalized anxiety disorder with cognitive-behavioral therapy. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(Suppl. 13):14-9.
12. Hardy P, Many P. Crenotherapy. *Soins* 1979;24(20):41-313.
13. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical Psychology Review* 2006;26(1):17-31.
14. Toda M, Morimoto K, Nagasawa S, Kitamura K. Change in salivary physiological stress markers by spa bathing. *Biomedical Research* 2006;27:11-4.
15. Marazziti D, Baroni S, Giannaccini G, Catena Dell'Osso M, Consoli G, Picchetti M, et al. Thermal balneotherapy induces changes of the platelet serotonin transporter in healthy subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;1(3):1436-9.
16. Yamamoto K, Aso Y, Nagata S, Kasugai K, Maeda S. Autonomic, neuro-immunological and psychological responses to wrapped warm footbaths-a pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2008;14:195-203.
17. Lange U, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Balneotherapy in rheumatic diseases-an overview of novel and known aspects. *Rheumatology International* 2006;26:497-9.
18. Levine BA. Use of hydrotherapy in reduction of anxiety. *Psychological Reports* 1984;55:526.
19. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Werner E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22-33 [quiz 34-57].
20. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 1959;32(1):50-5.

21. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9.
22. De Bonis M. Content analysis of 27 anxiety inventories and rating scales. *Modern Problems of Pharmacopsychiatry* 1974;7(0):221-37.
23. Spielberger CD, Vagg PR. Psychometric properties of the STAI: a reply to Ramanaiah, Franzen, and Schill. *Journal of Personality Assessment* 1984;48(1):95-7.
24. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, Bahk WM, Jun TY, Rhee WI, et al. Comparison of venlafaxine extended release versus paroxetine for treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2006;60(3):347-51.
25. Simon NM, Zalta AK, Worthington III JJ, Hoge EA, Christian KM, Stevens JC, et al. Preliminary support for gender differences in response to fluoxetine for generalized anxiety disorder. *Depression Anxiety* 2006;23(6):373-6.
26. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Archives of General Psychiatry* 1988;45(5):444-50.
27. Rickels K, Rynn M. Overview and clinical presentation of generalized anxiety disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2001;24(1):1-17.
28. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(19):2529-36.
29. Laroche C. A cohort of 3000 persons treated by crenotherapy and followed over 3-year period by national health control service. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 1987;17(7):869-86.
30. Stein MB. Public health perspectives on generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(Suppl. 13):3-7.

Texte traduit de l'anglais et adapté de l'article "**Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder**" et paru initialement in *Complementary Therapies in Medicine* 2010 Feb;18(1):1-7.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20178872>. Avec la permission de BMJ Publishing Group Ltd.