

AVIS DE LA COMMISSION

19 mai 2004

FLOXYFRAL 50 mg, comprimé pelliculé

B/30

FLOXYFRAL 100 mg, comprimé pelliculé

B/15, B/100

Laboratoires SOLVAY PHARMA

Fluvoxamine

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 2 mai 1984, 15 octobre 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande :

Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)." de :

FLOXYFRAL 50 mg, comprimé pelliculé, B/30
FLOXYFRAL 100 mg, comprimé pelliculé, B/15

Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)." de :

FLOXYFRAL 100 mg, comprimé pelliculé, B/100

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fluvoxamine

1.2. Indications

- Episode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisé).
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

1.3. Posologie

Dépression

La posologie initiale est de 50 mg ou 100 mg, en une prise le soir. Il est recommandé d'augmenter la dose progressivement jusqu'à obtention d'une posologie efficace. La posologie efficace habituelle est de 100 mg par jour et doit être adaptée individuellement selon la réponse de chaque patient. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour ont été administrées. Des posologies supérieures à 150 mg par jour doivent être réparties en plusieurs prises.

Selon le rapport de consensus de l'OMS, un traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins six mois après rétablissement de l'épisode dépressif.

Une dose de 100 mg par jour devrait être suffisante dans ce cas.

Troubles obsessionnels compulsifs

La posologie initiale recommandée est de 50 mg par jour pendant 3 à 4 jours. La posologie efficace habituelle est comprise entre 100 mg et 300 mg par jour. La posologie doit être augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace avec une posologie maximale de 300 mg par jour chez l'adulte.

Des doses allant jusqu'à 150 mg peuvent être administrées en une seule prise, de préférence le soir. Si la dose totale journalière est supérieure à 150 mg une administration en deux ou trois prises est conseillée.

Lors de l'obtention de la réponse thérapeutique souhaitée, le traitement peut être poursuivi à une posologie adaptée à chaque individu. Lorsqu'aucune amélioration n'est observée au bout de 10 semaines de traitement, la nécessité d'une poursuite de celui-ci doit être évaluée. Bien qu'il n'y ait pas d'étude permettant de déterminer la durée du traitement par la fluvoxamine (le TOC étant une pathologie chronique), il est raisonnable d'envisager la poursuite du traitement au-delà de 10 semaines chez les patients répondeurs. Des ajustements posologiques doivent être faits avec précaution en se basant sur des données individuelles, pour maintenir le patient à la posologie minimale efficace. La nécessité de la poursuite du traitement doit être réévaluée périodiquement. Certains cliniciens préconisent l'association d'une psychothérapie comportementale au traitement médicamenteux chez les patients répondeurs.

Chez l'enfant de plus de 8 ans et l'adolescent, les données sont limitées, des doses allant jusqu'à 100 mg par jour en deux prises pendant 10 semaines ont été évaluées. La dose initiale est de 25 mg par jour. Elle sera augmentée tous les 3 à 4 jours par paliers de 25 mg jusqu'à obtention de la dose minimale efficace. La dose maximale chez l'enfant est de 200 mg par jour.

Chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux le traitement doit être débuté à faible dose et une surveillance accrue est nécessaire.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

N Système nerveux
06 Psychoanaleptiques
A Antidépresseurs
B Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
08 Fluvoxamine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

2.2.1 Médicaments de comparaison

Chez l'adulte :

Fluoxétine - PROZAC 20 mg et génériques
Paroxétine - DEROXAT 20 mg et génériques - DIVARIUS 20 mg
Sertraline - ZOLOFT 25 mg et 50 mg

Chez l'enfant et l'adolescent :

Sertraline - ZOLOFT, 6 à 17 ans

2.2.2 Evaluation concurrentielle (chez l'adulte)

Le premier en nombre de journées de traitement

DEROXAT 20 mg

Les plus économiques en coût de traitement

FLUVOXAMINE EG 100 mg
FLUVOXAMINE MERCK 100 mg
FLUVOXAMINE TEVA 100 mg

Le dernier inscrit

FLUVOXAMINE TEVA 100 mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Clomipramine - ANAFRANIL 10 mg, 25 mg et 75 mg

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Six études comparatives randomisées ont été fournies.

3.1.1 Etudes comparatives fluvoxamine versus placebo chez l'adulte

Deux études (J.H. GREIST, W.K. Goodman) de supériorité, randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la fluvoxamine au placebo dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs définis selon les critères DSM-III-R.

A l'inclusion, les patients, âgés de plus de 18 ans, présentaient un diagnostic de Trouble obsessionnel compulsif (TOC) depuis au moins 12 mois et avaient un score global minimal de 7 à la NIMH-OC¹.

Le score HAMD-17 item² de base était inférieur à 20 et le score de l'item 1 "humeur dépressive" était inférieur à 2.

Après une période en ouvert de 2 à 6 semaines sous placebo, les patients étaient randomisés pour une période de traitement double-aveugle de 10 semaines : fluvoxamine (100 à 300 mg/j) ou placebo.

La posologie initiale de fluvoxamine était de 50 mg/j ; la posologie était augmentée progressivement pour atteindre 100 mg/j après 4 jours et 150 mg/j après 8 jours de traitement. Un ajustement de la posologie entre 100 et 300 mg/j était autorisé après 14 jours de traitement.

Les critères principaux d'efficacité étaient la variation du score Y-BOCS³ et de l'échelle NIMH-OC à 10 semaines.

Le critère secondaire était le pourcentage de patients répondeurs, définis comme ayant un score de 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale⁴.

Les traitements concomitants par de l'hydrate de chloral ou du lorazepam étaient autorisés.

Dans l'étude J H Greist, 160 patients ont été inclus.

L'ancienneté moyenne des troubles était de 14 ans dans les deux groupes.

Les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 216 et 251 mg/jour pendant la période de 5 à 10 semaines de traitement.

Soixante seize patients (95%) ont terminé la période double aveugle dans le groupe placebo, 64 patients (80%) dans le groupe fluvoxamine.

La fréquence des arrêts de traitement pour manque d'efficacité a été de 2,5% dans les deux groupes ; les fréquences des arrêts de traitement pour événement indésirable ont été de 1,3% dans le groupe placebo et de 11,3% dans le groupe fluvoxamine (principalement asthénie et somnolence).

1 NIMH-OC : National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Rating Scale (score de 0 à 15)

2 HAMD-17 : Hamilton Rating Scale for Depression (17 items) (Hamilton 1967) - Echelle de sévérité de la dépression - score de 0 à 53

3 Y-BOCS : Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale - score de 0 à 40

4 CGI : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7, 4 représente le degré moyen

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Fluvoxamine (n=79)	Placebo (n=80)	p
Y-BOCS	Score initial	23,34 ± 4,80	22,83 ± 5,14	< 0,001
	Score final	18,43 ± 7,07	21,14 ± 6,72	
	variation	-4,91 ± 5,91	-1,69 ± 4,54	
NIMH-OC	Score initial	8,87 ± 1,38	8,94 ± 1,39	< 0,001
	Score final	7,17 ± 2,07	8,29 ± 1,97	
	variation	-1,71 ± 5,91	-0,65 ± 1,40	
CGI - amélioration globale		3,03 ± 1,12	3,51 ± 0,93	0,003
% répondeurs*		38%	15%	0,001

* score 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fluvoxamine que dans le groupe placebo : nausées (31% versus 4%), insomnie (30% versus 11%), asthénie (29% versus 8%), somnolence (23% versus 6%), nervosité (13% versus 4%), bouche sèche (11% versus 1%) et tremblement (10% versus 1%).

Conclusion

Après 10 semaines de traitement, les variations des scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine (-4,9 et -1,7) ont été supérieures à celles observées sous placebo (-1,7 et -0,65) ; le pourcentage de répondeurs (CGI-Amélioration globale) a été supérieur dans le groupe fluvoxamine.

Dans l'étude Goodman, 160 patients ont été inclus.

L'ancienneté moyenne des troubles était de 18 ans dans le groupe fluvoxamine et de 15 ans dans le groupe placebo.

Cinquante sept patients (71%) ont terminé la période double aveugle dans le groupe fluvoxamine, 63 trois patients (79%) dans le groupe placebo.

Trois patients sous placebo et un patient sous fluvoxamine ont arrêté le traitement pour inefficacité. Six patients sous placebo et 15 patients sous fluvoxamine ont arrêté le traitement pour événement indésirable.

Les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 215 et 245 mg/jour pendant la période de 5 à 10 semaines de traitement.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)	Fluvoxamine (n=78)	Placebo (n=78)	p
Variation Y-BOCS	-3,95 ± 6,28	-1,71 ± 4,88	0,013
Variation NIMH-OC	-1,32 ± 2,25	-0,4 ± 1,78	0,004
CGI-amélioration globale	3,1	3,6	< 0,001
% répondeurs*	33,3%	9%	< 0,001

* score 1 ou 2 à la CGI-Amélioration globale

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fluvoxamine que dans le groupe placebo : insomnie (32,5% versus 18,8%), somnolence (31,3% versus 12,5%), asthénie (29% versus 11%), nausée (26% versus 10%), diarrhée (22,5 versus 10%), nervosité (19% versus 6%), dyséjaculation (17,5% versus 0%).

Conclusion

Après 10 semaines de traitement, les diminutions de scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine ont été supérieures à celles observées sous placebo ; le pourcentage de répondeurs (CGI-Amélioration globale) à 10 semaines de traitement a été supérieur dans le groupe fluvoxamine.

3.1.2 Etudes comparatives fluvoxamine versus clomipramine chez l'adulte

L'étude S.114.901/EU de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la fluvoxamine versus clomipramine dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs selon les critères DSM-III-R.

A l'inclusion, les patients présentaient les symptômes de trouble obsessionnel compulsif avec un score minimal de 7 sur la NIMH OC.

Les patients présentant une dépression étaient inclus si :

- les symptômes dépressifs apparaissaient après le début du comportement obsessionnel et compulsif,
- la dépression était jugée secondaire au trouble obsessionnel compulsif,
- le score HAMD-17 item de base était inférieur à 20 et le score de l'item 1 "humeur dépressive" était inférieur à 2.

227 patients ont été randomisés pour une période de traitement double-aveugle de 10 semaines : fluvoxamine (150 à 300 mg/j, n=115) ou clomipramine (150 à 300 mg/j, n=112). Après 10 semaines, le traitement pouvait être poursuivi pour une période de 24 semaines par les patients qui le souhaitaient.

Les posologies initiales de fluvoxamine et de clomipramine ont été de 50 mg/j ; les posologies étaient augmentées progressivement pour atteindre 100 mg/j après 4 jours et 150 mg/j après 8 jours de traitement. Un ajustement des posologies entre 150 et 300 mg/j (posologie hors AMM pour la clomipramine) était autorisé après cette période de titration de 14 jours.

Les critères principaux d'efficacité étaient les variations du score total Y-BOCS, du sous-score Y-BOCS Obsession et du sous-score Y-BOCS Compulsion à 10 semaines.

Les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 202 mg/j et 216 mg/j pendant la période de 4 à 10 semaines. Les posologies moyennes de clomipramine ont été comprises entre 197 mg/j et 209 mg/j.

182 patients ont terminé la période double aveugle de 10 semaines (96 patients sous fluvoxamine, 86 patients sous clomipramine).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Fluvoxamine (n=112)	Clomipramine (n=105)	p
Y-BOCS Score total	Score initial	26,5 ± 5,6	25,4 ± 6,1	ns
	Score final	14,3 ± 9,4	13,4 ± 8,3	
	Variation	-12,2	-12,1	
Y-BOCS Obsession [†]	Score initial	14,2 ± 2,8	13,6 ± 3,0	ns
	Score final	7,4 ± 4,8	7,1 ± 4,2	
	Variation	-6,8	-6,4	
Y-BOCS Compulsion [†]	Score initial	12,3 ± 4,3	11,9 ± 4,3	ns
	Score final	6,8 ± 5,1	6,2 ± 4,5	
	Variation	-5,4	-5,6	
Y-BOCS Evitement ^{††}	Score initial	2,2 ± 1,1	2,3 ± 1,0	ns
	Score final	1,2 ± 1,1	1,2 ± 1,0	
	Variation	-1,0	-1,0	
NIMH-OC	Score initial	9,9 ± 1,5	9,7 ± 1,6	ns
	Score final	5,9 ± 3,1	5,9 ± 2,8	
	variation	-4,0	-3,8	
CGI - amélioration globale		2,3 ± 1,0	2,3 ± 1,0	ns
Nombre de répondeurs*		69/112	68/105	ns

* Amélioration du score total Y-BOCS 35%

[†] Sous score (0 - 20)

^{††} Sous score (0 - 4)

Les résultats de l'analyse per protocole ont été similaires (fluvoxamine n=105, clomipramine n=100).

45 patients ont arrêté le traitement prématurément. 9 patients (8%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe fluvoxamine, 18 patients (16%) dans le groupe clomipramine.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fluvoxamine que dans le groupe clomipramine : nausées (22,6% versus 16,1%), douleurs abdominales (12,2% versus 4,5%). Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe clomipramine que dans le groupe fluvoxamine : sécheresse buccale (42,0% versus 11,3%), tremblements (22,3% versus 8,7%), constipation (25,0% versus 7,8%), vertiges (17,0% versus 7,0%), sueurs (13,4% versus 6,1%), nervosité (6,3% versus 1,7%) et diminution de la libido (5,4% versus 0,9%).

Parmi les événements indésirables les plus fréquents sous fluvoxamine, on peut noter : somnolence, insomnie, asthénie et céphalées.

Deux autres études réalisées chez un petit nombre de patients ont évalué l'efficacité de la fluvoxamine versus clomipramine dans les troubles obsessionnels compulsifs. Les variations moyennes du score total Y-BOCS observées ont été de l'ordre de -8 points dans les deux groupes de traitement.

Conclusion

L'analyse a montré que les variations des scores YBOCS et des sous-scores YBOCS Obsession et YBOCS Compulsion observés sous fluvoxamine n'ont pas différé de celles observées sous clomipramine à 10 semaines.

3.1.3 Etude comparative fluvoxamine versus placebo chez l'enfant et l'adolescent

L'étude RH.114.02.01 de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la fluvoxamine versus placebo dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs de l'enfant et de l'adolescent.

A l'inclusion, les patients, âgés de 8 à 18 ans, présentaient un diagnostic de TOC selon les critères DSM-III-R depuis au moins 6 mois, avaient un score global minimal de 7 à la NIMH-OC et un score Y-BOCS ou C-YBOCS 10-item¹ minimal de 15. Le score CDRS-R 17-item² de base était inférieur à 40.

Après une période de wash-out sous placebo de 1 à 2 semaines, les patients étaient randomisés pour une période de traitement double-aveugle de 10 semaines : fluvoxamine (50 à 200 mg/j) ou placebo.

La posologie initiale de fluvoxamine était de 25 mg par jour ; la posologie était augmentée progressivement par paliers de 25 mg tous les 3 ou 4 jours jusqu'à une posologie maximale de 200 mg/j après 21 jours. Un ajustement de la posologie entre 50 et 200 mg/j était autorisé après 21 jours de traitement.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score C-YBOCS à 10 semaines.

120 patients, âgés entre 8 et 18 ans ont été randomisés. L'ancienneté moyenne du diagnostic était de 1,5 à 2 ans. 55/63 patients n'avaient pas d'antécédent d'épisodes dépressifs dans le groupe placebo, 49/57 patients dans le groupe fluvoxamine.

22/63 (35%) patients ont arrêté le traitement prématurément pour manque d'efficacité dans le groupe placebo, 9/57 patients (16%) dans le groupe fluvoxamine. Un patient a arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe placebo, 3 patients dans le groupe fluvoxamine.

Trente six patients ont terminé la période double aveugle dans le groupe placebo, 38 patients dans le groupe fluvoxamine.

Les posologies moyennes de fluvoxamine ont été comprises entre 156 mg/j et 173 mg/j pendant la période de 4 à 10 semaines de traitement.

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Paramètres d'efficacité (moyenne ± écart type)		Fluvoxamine (n=57)	Placebo (n=63)	p
C-YBOCS	Score initial	24,16 ± 4,37	24,22 ± 4,83	0,033
	Score final	18,21 ± 8,59	20,94 ± 8,46	
	Variation	-5,95 ± 8,37	-3,29 ± 7,40	
	8-11 ans	-10,96	-6,18	
12-17 ans	-6,04	-6,35		
NIMH-OC	Score initial	9,53 ± 1,60	9,44 ± 1,40	0,026
	Score final	7,49 ± 3,18	8,33 ± 2,58	
	variation	-2,04 ± 2,68	-1,11 ± 2,27	
CGI - Amélioration globale		3,11 ± 1,33	3,75 ± 1,29	0,006

1 C-YBOCS : Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale - score de 0 à 40

2 CDRS-R : Children's Depression Rating Scale - 17 items

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fluvoxamine que dans le groupe placebo : insomnie (30% versus 9,5%), asthénie (26% versus 16%), agitation (12% versus 3%), hyperkinésie (12% versus 3%), somnolence (10,5% versus 1,5%), dyspepsie (14% versus 8%), anorexie (7% versus 1,5%), dépression (5% versus 0%) et flatulence (5% versus 0%).

Conclusion

Après dix semaines de traitement, les variations des scores Y-BOCS et NIMH-OC observées sous fluvoxamine ont été supérieures à celles observées sous placebo ; cette différence entre les deux groupes de traitement n'a pas été retrouvée dans le sous-groupe des adolescents.

3.2. Tolérance

Les effets indésirables observés au cours des études présentées sont ceux habituellement décrits sous fluvoxamine : nausées, insomnie, asthénie, somnolence, nervosité, bouche sèche. Au cours de l'étude réalisée chez l'enfant et l'adolescent, insomnie, asthénie, agitation, hyperkinésie, somnolence, dyspepsie ont été rapportés.

3.3. Conclusion

Le traitement par fluvoxamine a été évalué versus clomipramine pendant une période de 10 semaines chez des patients adultes présentant un trouble obsessionnel compulsif. Chez ces patients, la variation de score Y-BOCS sous fluvoxamine n'a pas été différente de celle observée sous clomipramine.

Chez l'enfant, les variations des scores Y-BOCS observées sous fluvoxamine après 10 semaines de traitement ont été supérieures à celles observées sous placebo. Chez l'adolescent, ces variations n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

L'efficacité et la tolérance à long terme de la fluvoxamine (au moins 6 mois de traitement) n'ont pas été évaluées.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le trouble obsessionnel compulsif est caractérisé par des obsessions ou des compulsions récurrentes qui sont suffisamment sévères pour entraîner un sentiment de souffrance ou de déficience. Ce trouble peut interférer de manière significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel ou ses activités ou relations sociales habituelles, ou ses relations avec les autres.

Ces spécialités sont des traitements symptomatiques des troubles obsessionnels compulsifs.

Chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après dix semaines de traitement est important.

Chez l'enfant et l'adolescent, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après dix semaines de traitement est modéré.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à long terme reste à déterminer.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le niveau de Service Médical Rendu par ces spécialités dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication "trouble obsessionnel compulsif" de l'adulte, FLOXYFRAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux inhibiteurs sélectifs de la sérotonine indiqués dans la prise en charge de ces patients.

Chez l'enfant et l'adolescent, FLOXYFRAL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à ZOLOFT.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Deux types de traitements sont habituellement proposés dans le trouble obsessionnel compulsif : les thérapies cognitives et comportementales et les antidépresseurs.

Les thérapies cognitives et comportementales occupent une place majeure dans l'approche de ces troubles.

Chez l'adulte, le traitement médicamenteux repose sur la clomipramine ou un inhibiteur sélectif de la sérotonine. Une approche psychothérapeutique peut être envisagée.

Chez l'enfant et l'adolescent, seules la sertraline et la fluvoxamine ont une autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. La prescription d'un antidépresseur seule ou associée à une thérapie cognitivo-comportementale dans des formes modérées à sévères est rarement inférieure à 12 mois. La stabilité de la réponse permet de relayer le traitement médicamenteux par des approches psychothérapeutiques seules.

La réponse au traitement médicamenteux est souvent partielle dans cette pathologie chronique dont la durée optimale du traitement n'est pas connue.

L'efficacité de la fluvoxamine n'a pas été étudiée au delà d'une période de 10 semaines dans cette indication.

4.4. Population cible

La prévalence du trouble obsessionnel compulsif sur un an est estimée à 0,5 à 2,1% chez l'adulte. Dans la population infanto-juvénile, la prévalence du trouble sur un an est estimée à 0,7%¹.

En 2003, le nombre de personnes de plus de 18 ans est estimé à 45,4 millions ; le nombre d'enfants de 8 à 18 ans est estimé à 8,3 millions.

L'extrapolation des données de prévalence issues du DSM-IV-R à la population française permet d'estimer le nombre de patients présentant ces troubles à environ 227 000 à 953 400 adultes et 58 000 enfants et adolescents.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)".

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 65%

¹ DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux