

**MEDICAMENTS ANTICONVULSIVANTS ET ANTIPSYCHOTIQUES DANS LA PHARMACOTHERAPIE DU TROUBLE PANIQUE : UNE REVUE STRUCTUREE.**

**Contexte :**

Comme le taux de rémission du trouble panique (TP) atteint avec la pharmacothérapie conventionnelle varie entre 20 et 50 %, des stratégies psychopharmacologiques alternatives sont nécessaires. L’objectif de cette étude était d'abord d'examiner les données concernant l'utilisation de médicaments antipsychotiques et anticonvulsivants autres que les benzodiazépines chez les patients atteints de trouble panique avec ou sans comorbidités ; ensuite, d'examiner les données concernant la réduction des symptômes de panique pendant le traitement d'un autre trouble psychiatrique avec les mêmes médicaments ; et enfin, d'examiner les rapports de la symptomatologie récente du TP induite par les anticonvulsivants ou les antipsychotiques.

**Méthodes :**

Une recherche PubMed a été effectuée rassemblant plusieurs études en langue anglaise uniquement, en combinant des termes psychopathologiques (par exemple " trouble panique ") et des termes se référant soit à des catégories de médicaments psychotropes (par exemple " anticonvulsivants "), soit à des médicaments spécifiques (par exemple " carbamazépine "). Tous les doublons ont été éliminés. Toutes les études incluses dans l'examen répondaient à certains critères d'inclusion/exclusion. Le niveau de preuve de l'efficacité de chaque médicament a été défini selon des critères largement acceptés.

**Résultats :**

Dans le TP résistant au traitement, des effets bénéfiques ont été rapportés après un traitement (principalement un traitement de potentialisation) avec une gamme d'anticonvulsivants (carbamazépine, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbamazépine, valproate, vigabatrin, tiagabine) et d'antipsychotiques (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, sulpiride).

Dans l'ensemble, la plupart des médicaments semblent généralement bien tolérés. De plus, les patients bipolaires recevant du valproate ou de la quétiapine-XR (mais pas de la rispéridone ou de la ziprasidone) ont montré une réduction des symptômes comorbides liés à la panique. Il existe des rapports de cas de nouveaux symptômes de panique associés à la clozapine, à l'halopéridol, à l'olanzapine et au topiramate, chez des patients souffrant de pathologies autres que la maladie de Parkinson. La taille réduite ou modeste des échantillons, l'absence de groupes témoins et la nature ouverte et à court terme de la plupart des études examinées empêchent de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité à court et à long terme des antipsychotiques et des anticonvulsivants ou sur leurs effets secondaires potentiels à long terme.

Les anticonvulsivants suivants (par ordre alphabétique) ont été utilisés chez des patients ayant un diagnostic primaire de TP, ou de la TP sans comorbidité dans ce tableau ci dessous:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Auteurs** | **Médicament anticonvulsivant** | **Type d'essai** | **Durée de l'essai** | **Nombre de patients PD** | **Dosage** | **Résultat** | **Commentaires** |
| Uhde *et al.* | Carbamazepine | Etude contrôlée | Moyenne = 66 jours | 14 | Dose moyenne = 679 mg/jour | Amélioration dans plusieurs mesures, mais seul un patient a démontré une amélioration marquée et durable. | Les anomalies de l'EEG et les symptômes psychosensoriels importants n'ont pas permis de prédire la réponse. |
| Tondo *et al.* | Carbamazepine | En ouvert (Open-label) | 52 semaines | 34 | Dose moyenne = 419 mg/jour | 58% d'amélioration |  |
| Lum *et al.* | Divalproex sodium | Contrôlé par placebo | 6 semaines | 12 | Adaptation de la posologie en fonction de la réponse et des effets secondaires. | Réduction significative de l'intensité et de la durée des attaques de panique. | Mais les améliorations n'étaient évidentes que lorsque le divalproex de sodium était administré comme premier médicament. |
| Woodman and Noyes | Divalproex sodium | En ouvert (Open-label) | 6 semaines | 12 | Dose initiale = 500 mg/jour ; augmentation en fonction de la réponse réponse/effets secondaires. | Tous les patients ont terminé l'essai ; tous ont connu une amélioration modérée à marquée. | 11 patients ont poursuivi le traitement par divalproex et ont conservé des gains thérapeutiques lors du suivi à 6 mois. |
| Baetz and Bowen | Divalproex sodium | En ouvert (Open-label) | 8 semaines | 10 | Dose flexible pour atteindre des taux sériques = 45-90 μg/ml. | Tous les patients se sont améliorés de manière significative en ce qui concerne la fréquence des attaques de panique, l'instabilité de l'humeur et les symptômes dépressifs et anxieux. | ---- |
| Pande *et al.* | Gabapentin | En double aveugle.  contrôlé par placebo | 8 semaines | 133 | 600-3600 mg/jour | Dans l'ensemble, le traitement actif n'était pas meilleur que le placebo, mais il ne l'était que pour les cas les plus graves. | Essai de gabapentine en monothérapie. |
| Joos and Zeeck | Gabapentin | Rapport de cas | 7 semaines | 1 | 1800 mg/jour | Réduction des symptômes du PDA dès la prise de 1200 mg/jour. | Gabapentin en monothérapie (administrée initialement pour la douleur fantôme) Titration : 3 premières semaines 1200 mg/jour, puis augmentation à 1800 mg/jour en raison de la persistance de la douleur. |
| Masdrakis *et al.* | Lamotrigine | En ouvert (Open-label) | 14 semaines | 4 | 200 mg/jour | Amélioration significative d'un patient sous monothérapie ; une certaine amélioration chez 2 autres patients (agoraphobie chronique sévère). | Monothérapie = un patient ; thérapie d'augmentation = trois patients.  Titration : lentement pendant les 6 premières semaines.  Médicaments concomitants : paroxétine (trois patients), clomipramine (1) et alprazolam.2 Les doses de tous les médicaments sont restées stables ⩾3 mois avant la prise et pendant l'essai. Des doses plus élevées pourraient être nécessaires dans les cas graves de DP/PDA. Suivi méticuleux pour un éventuel syndrome de Stevens-Johnson. |
| Papp | Levetiracetam | En ouvert (Open-label) | 12 semaines | 18 | 500 mg/jour | 13 complétées ; 11 = "très" ou "beaucoup" améliorées | Effets indésirables : sédation, maux de tête et irritabilité. |
| Windhaber *et al.* | Oxcarbamazepine | Rapport d'étude de cas | 6 mois | 1 | 900 mg/jour | Rémission des symptômes de panique 2 semaines après l'augmentation de la dose d'oxcarbazépine à 900 mg/jour. | De l'oxcarbazépine (600 mg/jour) a été administrée pour deux crises induites par l'alcool ; 2 semaines plus tard, des attaques de panique sont apparues, qui ont disparu après une augmentation de l'oxcarbazépine à 900 mg/jour. Aucune réapparition au cours des 6 mois suivants. |
| Zwanzger *et al.* | Tiagabine | En ouvert (Open-label) | 4 semaines | 4 | 15 mg/jour | Amélioration marquée de la panique et de l'agoraphobie. | Chez deux des quatre patients, la rémission a été obtenue après 4 semaines de traitement. Avant l'essai, trois patients étaient résistants au traitement et le dernier n'avait jamais reçu de médicament. L'état d'un patient s'est amélioré mais il a arrêté la tiagabine après 2 semaines en raison d'effets secondaires. |
| Sheehan *et al.* | Tiagabine | En ouvert (Open-label) | 10 semaines | 28 | Dose moyenne = 15,1 mg/jour (intervalle = 4-20 mg/jour). | Réductions des symptômes statistiquement significatives mais cliniquement non significatives (25-32%). | Effets indésirables : nausées, vertiges et maux de tête. Nombreux abandons (N = 5) en raison des effets secondaires. |
| Zwanzger *et al.* | Tiagabine | Double aveugle, contrôlé par placebo | 4 semaines | 19 traitement actif = 10 ; placebo = 9 | Jusqu'à 30 mg/jour | Amélioration clinique : la tiagabine n'était pas supérieure au placebo. Mais les défis CCK-4 (après 2 et 4 semaines de traitement) : significativement moins de patients tiagabine ont paniqué par rapport aux patients placebo. | La tiagabine peut réduire la sensibilité aux stimuli panicogènes. Les patients n'ont pas pris de médicaments ⩾10 jours avant la prise. Dose initiale = 5 mg ; augmentée individuellement jusqu'à un maximum de 15 mg/jour (1ère semaine) et 30 mg/jour (semaines 2-4). Des doses plus élevées et une durée de traitement plus longue peuvent être nécessaires. |
| Primeau and Fontaine, Primeau *et al.* | Valproate | En ouvert | 7 semaines | 10 | Jusqu'à 2250 mg/jour | Amélioration significative des attaques de panique et de la psychopathologie globale mais pas de l'anxiété phobique. | 1 semaine d'élimination du placebo avant l'administration du valproate. Dose initiale = 500 mg/jour ; augmenter de 250 mg tous les deux jours, jusqu'à 2250 mg/jour selon la réponse et la tolérance. Un abandon en raison d'un effet secondaire (brûlures d'estomac). Effets indésirables fréquents : nausées, vertiges, somnolence et tremblements. |
| Ontiveros and Fontaine | Valproate sodiumclonazepam combination | Rapport d'étude de cas | Suivi de 4 mois à 2 ans. | 4 | Valproate : 1250- 2000 mg/jour ; Clonazepam : 2-6 mg/jour. | Les améliorations cliniquement significatives ont été maintenues pendant le suivi. | L'état de trois patients s'est nettement amélioré après l'ajout de valproate au traitement initial par clonazépam. Un quatrième patient avait des antécédents d'abus d'alcool et de benzodiazépines. Dans tous les cas, des rechutes sont survenues lorsque la dose de clonazépam a été réduite après la réponse initiale. |
| Keck *et al.* | Valproate | En ouvert | 4 semaines | 14 | 20 mg/kg/jour | 10 patients (71%) : >50% de réduction de la fréquence des attaques de panique ; quatre patients : rémission complète. Et défi au lactate : 10 des 12 paniqueurs de base traités au valproate (83%) n'ont pas paniqué après le traitement. | Les patients n'ont pas pris de médicaments pendant les 30 jours précédant l'administration du valproate. |
| Zwanzger *et al.* | Vigabatrin | En ouvert | 4 semaines ; suivi de 6 mois | 3 | 2 g/jour | Réductions marquées des symptômes de panique. Deux patients (67 %) : rapidement libérés de la panique ; ils l'ont conservé pendant les 6 mois de l'essai. | Un suivi méticuleux est nécessaire pour détecter d'éventuelles restrictions du champ visuel après un traitement à long terme. |

PS : CCK-4, cholécystokinine-4 ; EEG, électroencéphalogramme ; PD, trouble panique ; PDA, trouble panique avec agoraphobie.

Les antipsychotiques suivants (en ordre alphabétique) ont été utilisés dans le TP avec ou sans comorbidités psychiatriques. Voir ce tableai ci dessous

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Auteurs** | **Médicament antipsychotique :** | **Type d'essai** | **Durée de l'essai** | **Nombre de patients PD** | **Dosage** | **Résultat** | **Commentaires** |
| Hoge *et al.* | Aripiprazole | En ouvert | 8 semaines | 10 | Posologie moyenne = 10,5 } 4,95 mg/jour | Améliorations significatives concernant la panique, l'anxiété, la dépression et la présentation clinique générale. | Augmentation de la résistance au traitement. Jusqu'à 30 % des patients ont interrompu prématurément le traitement. Effets indésirables : sédation, fatigue, insomnie, agitation, dyspepsie, nausées. |
| Harada *et al.* | Aripiprazole | Rapport d'étude de cas | 4 semaines | 1 | 6 mg/jour | Amélioration rapide et marquée - maintenue pendant l'essai - à la fois des symptômes résiduels de panique et de l'agoraphobie résistante à la paroxétine. | Augmentation par l'aripiprazole (6 mg/jour ; pas de titration) d'un traitement de 4 mois par la paroxétine (40 mg/jour : avant et pendant l'essai). Aucun événement indésirable grave. |
| Lai | Aripiprazole | Rapport d'étude de cas | 6 semaines | 1 | 10 mg/jour | Réduction significative de la panique et de la dépression comorbide. | Aripiprazole en monothérapie. Passage brutal d'un traitement de 4 mois par escitalopram (20 mg/jour) à l'aripiprazole 5 mg/jour, titré à 10 mg/jour en 2 semaines. IRM : croissance de la matière grise et augmentation du volume cérébral. |
| Etxebeste *et al.* | Olanzapine | Rapport d'étude de cas | 4 et 2,5 mois respectivement | 2 | 12,5 mg/jour et 10 mg/jour respectivement. | Réduction significative de la panique et de l'agoraphobie. | Augmentation chez les patients résistants à la pharmacothérapie. Le patient 1 a été hospitalisé pour "pensées suicidaires" peu avant l'essai. L'olanzapine (titrée à 12,5 mg/jour après 2 semaines) a remplacé la perphénazine. Pendant l'essai, la néfazodone a remplacé la venlafaxine et deux benzodiazépines ont été arrêtées. Le patient 2 a reçu de l'olanzapine en augmentation d'une combinaison amitriptyline-diazépam de 5 mois (les deux ont été réduits pendant l'essai d'augmentation). |
| Khaldi *et al.* | Olanzapine | Rapport d'étude de cas | - | 2 | 5 mg/jour | Réduction rapide de la panique. | Augmentation en cas de non-réponse à la paroxétine (40 mg/jour). |
| Chao | Olanzapine | Rapport d'étude de cas | - | 1 | - | Rémission complète des symptômes de panique | Augmentation de la paroxétine avec l'olanzapine |
| Hollifield *et al.* | Olanzapine | En ouvert | 8 semaines | 10 | Dose moyenne = 12,1 mg/jour | Réduction significative des attaques de panique et de l'anxiété anticipée (sans panique = 50 %). | Augmentation en cas de résistance à la pharmacothérapie. Chez huit patients, les médicaments psychotropes ont été réduits progressivement sur une période de 2 à 5 semaines avant l'administration de l'olanzapine. Les médicaments restants pendant l'essai chez les deux autres patients ne sont pas rapportés. Prise de poids = 0,18 } 4,4 kg. |
| Sepede *et al.*112 | Olanzapine | En ouvert | 12 semaines | 26 | 5 mg/jour | Réponse = 81,8. Rémission = 57,7 %. Réponse = CGI-I ⩽ 2 + ⩾50 %. réduction des attaques de panique. Rémission = aucune attaque de panique et HAM-A ⩽ 7 à la fin du traitement. | Augmentation de la résistance au traitement à 11,1 } 3,4 semaines de pharmacothérapie avec la paroxétine 40 mg/jour (N = 27) ou la sertraline 150 mg/jour (N = 4). Les médicaments sont restés stables pendant l'essai d'augmentation. Effets indésirables : prise de poids légère à modérée et somnolence. |
| Goddard *et al.*113 | Quetiapine-XR | En double aveugle. contrôlé par placebo. randomisé. groupe parallèle | 8 semaines | 21 Quetiapine = 10; placebo = 11 | 150 } 106 mg/jour | Aucune différence significative entre la quétiapine-XR et le le placebo. | Augmentation in SSRIs-resistance.‎ Patients with some other psychiatric and/or other medical conditions were not excluded. Not a unified definition of ‘SSRI-resistance’ used in the study. ‎ |
| Simon *et al.*114 | Risperidone | En ouvert | 8 semaines | 7 (et 23 avec d'autres d'anxiété) | 1.12 } 0,68 mg/jour. (dose moyenne concernant les 30 patients) | Sous-groupe PD : réductions significatives des symptômes du PDA et amélioration clinique globale. | Augmentation dans les troubles anxieux chroniques réfractaires au traitement. Effets indésirables : sédation/fatigue, augmentation de l'appétit, prise de poids, vertiges. |
| Prosser *et al.*115 | Risperidone *versus* paroxetine | Randomisé, en aveugle | 8 semaines | 56 (DP = 43 ; dépression majeure dépression et attaques de panique = 13) | Posologie moyenne de rispéridone = 0,53 mg/jour (fourchette = 0,125-1,0 mg). Paroxétine = 30 mg/jour (dose fixe). | Réduction significative de la fréquence/gravité des attaques de panique. Efficacité : rispéridone = paroxétine. | Augmentation de la résistance au traitement. Taux d'attrition = 48% (rispéridone = 39,4% ; paroxétine = 60,9% ; pas de différence statistique). La paroxétine a été initiée sans titrage. La médication concomitante n'a pas été signalée ; mais (a) l'utilisation d'antipsychotiques et tout changement dans les doses d'antidépresseurs ou de stabilisateurs d'humeur au cours des 2 mois précédant l'étude et (b) l'utilisation d'autres psychotropes au cours de l'étude étaient tous deux des critères d'exclusion. |
| Nunes *et al.*14 | Sulpiride | En ouvert | 8 semaines | 19 | 100, 150 ou 200 mg/jour.selon la gravité des symptômes des symptômes. | Amélioration significative : attaques de panique (sans panique = 63,2%) ; anxiété ; présentation clinique globale. | Monothérapie par sulpiride de la MP résistante au traitement. Période d'élimination d'une semaine (paroxétine, citalopram ou sertraline) avant l'administration du sulpiride. Effets indésirables les plus fréquents (gravité légère) : changement d'appétit, aménorrhée/galactorrhée. |

PS : CGI-I, impression globale clinique d'amélioration ; HAM-A, échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; PD, trouble panique ; PDA, trouble panique avec agoraphobie ; ISRS, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

En résumé, des études antérieures suggèrent qu'un certain nombre d'antipsychotiques et d'anticonvulsivants atypiques peuvent avoir un rôle dans la pharmacothérapie de TP avec ou sans comorbidités psychiatriques, principalement comme les traitements de potentialisation en cas de non-réponse aux modalités de traitement anti-panique standard. Chez les patients avec un diagnostic primaire de TP, ou sans autres comorbidités psychiatriques, des gains thérapeutiques ont été rapportés après un traitement - principalement comme traitement de potentialisation- avec un certain nombre d'anticonvulsifs (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbamazepine, valproate, vigabatrin et tiagabine) et des antipsychotiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, risperidone et sulpiride, mais pas avec la quétiapine-XR). En ce qui concerne la tolérance et la sécurité, les rapports suggèrent que les antipsychotiques atypiques et les anticonvulsivants ont été généralement bien tolérés dans des échantillons de patients atteints de la maladie de Parkinson. De plus, les patients bipolaires recevant du valproate ou de la quétiapine-XR (mais pas de la rispéridone ou de la ziprasidone) ont montré une réduction de la psychopathologie panique comorbide. Enfin, cette étude a retracé quelques rapports des cas de nouvelles manifestations de panique après l'administration de certains anticonvulsivants (topiramate) ou antipsychotiques (clozapine, halopéridol, olanzapine) pour des syndromes psychiatriques autres que TP.

**Conclusion :**

Certains antipsychotiques et anticonvulsivants atypiques peuvent jouer un rôle dans le traitement de certains patients atteints de TP, surtout lorsque les approches plus conventionnelles n'ont pas été efficaces, mais la qualité des preuves à l'appui est limitée.

Dr. Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie

CHU Agadir

Juillet 2021