



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**Trouble panique : prise en charge, place des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et perspectives thérapeutiques.**

Présenté par HEID Martin

Soutenu le 01/09/2023 devant le jury constitué de

Jean-Yves PABST, Président

Thierry CHATAIGNEAU, Directeur de thèse

Anne CASSET, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg





Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**Trouble panique : prise en charge, place des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et perspectives thérapeutiques.**

Présenté par HEID Martin

Soutenu le 01/09/2023 devant le jury constitué de

Jean-Yves PABST, Président

Thierry CHATAIGNEAU, Directeur de thèse

Anne CASSET, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



**Doyen :**

Jean-Henri GIEZ

**Directrices adjointes :**

Elzbieta KILLENBERGER (enseignement)  
 Emília SOX (enseignement)  
 Raquel SOX AD-SORALE (affaires hospitalières / recherche)

**Directeur adjoint étudiant :**

Suzanne MARCOT

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR****Professeurs :**

Philipp ACAR  
 Philippe BOUCHER  
 Ute BRUNEL  
 Pascal CHER  
 Sali DIMAUBA  
 Philippe GIBBET  
 Jean-Henri GIEZ  
 Elzbieta KILLENBERGER  
 Emília LUMBAO  
 Ciri MARCUCCI  
 Francis MUGELIN  
 Yves NELLE  
 Jean-Yves RABOT  
 Françoise ROSE  
 Valérie SCHNEIDER  
 Florence TOI  
 Thierry VANDEKER  
 Catherine VENTURINI  
 Pascal WEHLE

Bactériologie  
 Physiologie  
 Chimie thérapeutique  
 Neurobiologie  
 Chimie analytique  
 Bactériologie, Virologie  
 Pharmacologie moléculaire  
 Bio-technologie  
 Biologie cellulaire  
 Chimie analytique  
 Toxicol et économie pharm.  
 Physique et Biochimie  
 Toxicol et économie pharm.  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Pharmacologie  
 Neurobiologie  
 Pharmacogénétique  
 Pharmacologie clinique

**Maitres de Conférences :**

Nicolas ANTON  
 Martine BOGACHEV  
 Nadia BOGACHEV  
 Aurélie BOGACHEV  
 Emmanuel BOGAT  
 Vincent BOGAT  
 Anne CADET  
 Thierry DARTIGNEAU  
 Marlene CHEN  
 Catherine CHATAIN  
 DE LUZIN  
 Dumitru DIMON  
 GREGOIRE  
 HADE ALCHEROU  
 HESTER  
 Jean-Louis JACQUARD  
 Julie KALININ  
 Caroline MANCINI  
 Rachel MELZ-SCHINDLER  
 Mélanie MERLIN  
 Nadia NEDERHOFF  
 Sophie OULI-KAZISS  
 Sylvie ROBERTY  
 Romane ROUILLON  
 Frédéric ROYON  
 Sophie SACCA  
 Elzbieta SOX  
 Andreas STEIN  
 Judith WELLS  
 Corine WILSON  
 Emília SOX  
 Maria-Mihaela STAN  
 Jeanne TOUSSAINT  
 Aurélie URSAN  
 Irina VAN DERLINDEN  
 Maria ZERIN

Pharmacie Stroganovienne  
 Chimie analytique  
 Parasitologie  
 Pharmacologie  
 Virologie et Microbiologie  
 Psychologie et physiopath.  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Pharmacie Biotechnique  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacologie  
 Biologie cellulaire  
 Microbiologie  
 Bactéries métaboliques  
 Pharmacie clinique  
 Chimie thérapeutique  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique  
 Chimie  
 Pharmacie  
 Pharmacologie  
 Parasitologie  
 Chimie en flux  
 Génétomique  
 Microbiologie  
 Biologie  
 Analyse du médicament  
 Toxicologie  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique  
 Physiopathologie  
 Chimie physique  
 Pharmacogénétique  
 Physiologie  
 Chimie thérapeutique

**Professeurs praticiens hospitaliers**

Jean-Henri LEBLANC  
 Emília ROSE  
 Raquel SOX AD-SORALE  
 Geneviève VANACLO-SORALE

Bactériologie  
 Pharmacogénétique  
 Immunologie  
 Pharmacocinétique

**PASC :**

Mathieu FORBES  
 Philippe SALAN  
 Philippe NADIC  
 Corinne MULLER-WEHLE

Pharmacie d'officine  
 Toxicol et économie pharm.  
 Neurobiologie pharm. clinique  
 Pharmacie d'officine

**Maitres de conférences – praticiens hospitaliers**

Nelly BRUNET  
 Nelly CHEVAL-VELLEUR  
 Julien GODET

Parasitologie  
 Pharmacologie pharm. clinique  
 Biochimie – Biostatistiques

**Assistants hospitaliers universitaires**

Danielle BETA  
 Biochimie





# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.







## **REMERCIEMENTS**

Je tiens dans un premier temps à remercier chaleureusement mon directeur de thèse Mr. Thierry CHATAIGNEAU, maître de conférences de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, pour sa bienveillance et pour ses précieux conseils qui m'ont permis de rédiger ce mémoire dans des conditions optimales.

Je souhaite également remercier toute l'équipe pédagogique de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg ainsi que les différents intervenants pour m'avoir assuré une formation théorique de qualité.

Je veux enfin remercier de tout mon cœur mes parents HEID Céline & Jean-Luc, ma petite sœur HEID Agathe, ma compagne LEBEL Roxane, mes grands-parents DUWIQUE Marlyse & Robert et HEID Suzanne & Ernest, mon oncle HEID Laurent, ma tante DUWIQUE Eleonore, mes petites cousines PEYRACHON Margot & Pauline. Merci pour votre soutien, votre gentillesse et votre amour qui ont rendu ce parcours possible.

Une petite pensée également pour tous mes amis dont la présence au quotidien me garantit une réserve éternelle de sérotonine.

## Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS .....	12
LISTE DES FIGURES .....	13
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>I. LE TROUBLE PANIQUE :.....</b>	<b>15</b>
1. ORIGINES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ANXIETE.....	15
2. LES TROUBLES ANXIEUX .....	16
3. HISTORIQUE DU TROUBLE PANIQUE.....	18
4. DIAGNOSTIC .....	19
5. CAS PARTICULIER DE L'AGORAPHOBIE .....	21
6. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES ET PREVALENCE.....	21
<b>II. PRINCIPAUX ELEMENTS DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU TROUBLE PANIQUE : 23</b>	<b>23</b>
1. HYGIENE DE VIE ET DIETETIQUE .....	23
2. PSYCHOTHERAPIES ET THERAPIE COGNITIVE ET COMPORTEMENTALE (TCC) .....	24
3. BENZODIAZEPINES .....	26
4. ANTIDEPRESSEURS .....	28
<b>III. INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SEROTONINE .....</b>	<b>30</b>
1. LA SEROTONINE.....	30
2. MODE D'ACTION .....	31
i. Citalopram .....	33
ii. Escitalopram .....	33
iii. Paroxétine .....	34
iv. Sertraline.....	35
v. Venlafaxine.....	35
vi. Clomipramine.....	36
3. RISQUES ET EFFETS INDESIRABLES .....	36
i. Levée de l'inhibition.....	37
ii. Syndrome sérotoninergique.....	38
4. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	38
5. SOUS-POPULATIONS SPECIFIQUES.....	40
6. SYNDROME DE SEVRAGE .....	41
<b>IV. META-ANALYSES INDEPENDANTES .....</b>	<b>43</b>
1. Benzodiazépines & placebo .....	43
2. Psychothérapie & benzodiazépines.....	43
3. Psychothérapie & Pharmacothérapie.....	44
4. Antidépresseurs & benzodiazépines.....	44
5. Antidépresseurs & placebo .....	45
6. DISCUSSION.....	46
<b>V. CAS CLINIQUE .....</b>	<b>47</b>
<b>VI. NOUVELLES CIBLES THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>49</b>
1. Études pré-cliniques.....	49
2. Études cliniques phase 1 .....	51
3. Études cliniques autres phases.....	52
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>56</b>

<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>58</b>
<b>ANNEXE 1 : NEURAL CIRCUITS IMPLICATED IN ANXIETY DISORDERS (93)</b> .....	<b>67</b>
<b>ANNEXE 2 : CIRCUIT ORGANIZATION IN ANXIETY (94)</b> .....	<b>67</b>
<b>ANNEXE 3 : THE ANXIETY NETWORK. (13)</b> .....	<b>70</b>
<b>ANNEXE 4 : THALAMUS (15)</b> .....	<b>72</b>
<b>ANNEXE 5 : MECANISME D’ACTION DES IRS (45)</b> .....	<b>73</b>
<b>ANNEXE 6 : MOBILITY INVENTORY (MI) (95)</b> .....	<b>74</b>
<b>ANNEXE 7 : ZUNG SELF-RATING ANXIETY SCALE (SAS) (96)</b> .....	<b>75</b>
<b>ANNEXE 8 : HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) (97)</b> .....	<b>76</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ATC	Antidépresseur Tricyclique
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI	Beck's Depression Inventory
BNST	Noyau du lit de la stria terminalis
DSM	Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux
GABA	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HPP	Hémorragie du Post-Partum
HTAPP	Hypertension Artérielle Pulmonaire Persistante
IMAO	Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase
IRS	Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine
IRSNa	Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine
IV	Intraveineux(se)
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MADRS-S	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MI	Mobility Inventory
PSL-IV	Panic Symptom List IV
PDSS	Panic Disorder Severity Scale
NMDA	Récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate
NET	Transporteur de la noradrénaline
R	Récepteur(s)
SERT	Transporteur de la sérotonine
SMR	Service Médical Rendu
TCC	Thérapie Cognitive et Comportementale
VMAT	Transporteur vésiculaire des monoamines

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Modifications du volume ou de l'activité de certaines structures cérébrales observées chez des patients atteints de trouble panique.....	15
Figure 2 : Définitions des différents troubles anxieux d'après le DSM-5 (3).....	18
Figure 3 : Evolution du score au questionnaire BAI en fonction du niveau d'activité physique (35)....	24
Figure 4 : Les différentes familles d'antidépresseurs (45).....	29
Figure 5 : Synthèse de la sérotonine (droite) à partir du L-Tryptophane (gauche) (47) (48) .....	30
Figure 6 : Distribution des récepteurs sérotoninergiques au niveau central (50).....	31
Figure 7 : Structures chimiques des ISRS avec AMM dans la prise en charge du trouble panique (52).....	32
Figure 8 : Structure chimique de la Venlafaxine (53).....	32
Figure 9 : Structure chimique de la Clomipramine (54) .....	32
Figure 10 : Critères d'inclusion à l'étude SCT-MD-04 (57) .....	34
Figure 11 : Résultats de l'étude SCT-MD-04 (57) .....	34
Figure 12 : Principaux effets indésirables liés à la prise d'ISRS ou d'IRSNa (7) (8) (56) (58) (60) .....	37
Figure 13 : Demi-vie des IRS indiqués dans la prise en charge du trouble panique (7) (8) .....	42
Figure 14 : Résultats de la méta-analyse benzodiazépines versus placebo dans la prise en charge du trouble panique (79).....	43
Figure 15 : Résultats de la méta-analyse antidépresseurs versus placebo dans la prise en charge du trouble panique (83) .....	45
Figure 16 : Structures de l'orexine-A (gauche) et de l'orexine B (droite) (85) .....	49
Figure 17 : Effets du composé 56 sur les différentes fonctions corporelles (86).....	50
Figure 18 : Composé 56 - Antagoniste OX1R/OX2R - Antagoniste sélectif OX2R – Lorazépam (87).....	51
Figure 19 : Evolution des scores au questionnaire PSL-IV par rapport au niveau de base JNJ-61393215 – Alprazolam (89).....	52
Figure 20 : Evolution des scores au questionnaire PDSS (DCS = D-Cyclosérine / PBO = Placebo) (12).....	53
Figure 21 : Evolution des scores aux questionnaires MI / BAI / BDI / PDSS (pre & post = D-Cycloserine) (11).....	54
Figure 22 : Evolution des scores aux questionnaires HADS-T / Mean-Zung / HADS-D (92).....	55

## Introduction

L'anxiété peut être définie à la fois comme un « trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité » et comme un état désagréable combinant des symptômes physiques (tachycardie, hyperventilation, sueurs) et des symptômes psychologiques (ruminations, doutes, obsessions). (1) (2) Elle représente le résultat d'un processus physiologique adaptatif, qui constitue la réponse naturelle de notre corps face à l'anticipation d'une menace future. C'est précisément cet aspect d'anticipation qui distingue l'anxiété de la peur, qui représente elle notre réaction à une menace immédiate perçue dans le présent. (3)

L'anxiété représente un problème de santé publique majeur qui touche chaque année un nombre croissant d'individus. En 2023, 32,3% des adultes américains déclaraient ainsi souffrir de symptômes similaires à ceux d'un trouble anxieux ou d'une dépression. Ce chiffre s'élève à près de 50% pour la seule tranche des 18-24 ans. (4) Le nombre d'individus officiellement diagnostiqués comme souffrant d'anxiété à des niveaux pathologiques dépasse aujourd'hui les 300 millions, soit un peu plus de 4% de la population générale, ce qui positionne les troubles anxieux en tête du classement des troubles mentaux les plus répandus devant la dépression. (5) Cette dégradation progressive de la santé mentale dans la population générale a également des conséquences économiques, puisque les dépenses globales qui sont attribuables à ces deux catégories de pathologies s'élèveront à près de 16 trilliards de dollars par an d'ici à 2030. (6)

Dans ce travail, nous concentrerons notre attention sur un trouble anxieux principalement caractérisé par des attaques de panique à répétition : le trouble panique. Après une description synthétique des mécanismes sous-jacents à l'anxiété, nous commencerons dans un premier temps par définir les troubles anxieux et le trouble panique, en nous focalisant sur l'évolution des connaissances relatives au trouble panique et sur les données statistiques dont nous disposons à l'heure actuelle.

Nous étudierons dans un second temps les différentes méthodes thérapeutiques indiquées dans la prise en charge de ce trouble, qu'elles soient hygiéno-diététiques (activité physique), psychologiques (Thérapie Comportementale et Cognitive (TCC)) ou médicamenteuses (benzodiazépines, antidépresseurs). Nous nous pencherons plus particulièrement sur la place des Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine (IRS), une famille de molécules antidépresseurs indiquées en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du trouble panique. Nous étudierons pour cela leur mécanisme d'action, les différentes molécules disponibles sur le marché et les effets indésirables qui peuvent être associés à leur prise.

Notre dernière partie portera sur les perspectives thérapeutiques futures et consistera principalement en une analyse des études cliniques en cours ou récemment arrivées à terme. Nous chercherons à déterminer s'il existe des alternatives intéressantes à la TCC et aux IRS pour les patients atteints de trouble panique et nous conclurons notre travail par un cas clinique.

## I. Le trouble panique :

### 1. Origines neurobiologiques de l'anxiété

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus scientifique sur les mécanismes exacts à l'origine de l'anxiété. L'expérimentation animale et les récentes avancées dans le domaine de la neurobiologie ont toutefois permis d'identifier quelques pistes potentielles, notamment en ce qui concerne le volume et le niveau d'activité de certaines zones du cerveau. (7) Certaines structures cérébrales sont ainsi systématiquement associées à l'expression de l'anxiété lors du développement de modèles neurobiologiques théoriques (Annexes 1, 2 et 3) :

- L'**amygdale**, une structure cérébrale composée de deux lobes en forme d'amande (un pour chaque hémisphère cérébral) divisés en 13 noyaux. Elle est impliquée notamment dans le circuit de l'anxiété, dans la gestion du comportement ou encore de l'apprentissage émotionnel. (8)
- Le **thalamus**, une paire d'organe ovoïde (un pour chaque hémisphère cérébral) dont le rôle principal est de relayer au cortex cérébral les informations provenant des différents récepteurs sensoriels, à l'exception de ceux liés à l'odorat. (Annexe 4) Il est également impliqué dans d'autres processus moteurs et cognitifs comme le sommeil, la mémoire ou l'apprentissage. (9)
- Le **noyau du lit de la stria terminalis (ou BNST)**, une bande de fibre de substance blanche de la strie terminale. Composé d'une douzaine de sous-noyaux, le BNST fait partie du système limbique et joue un rôle majeur dans l'expression de l'anxiété. (10)

Des modifications de ces structures cérébrales ont pu être observées chez des patients atteints de trouble panique :

Amygdale (11)	→ Réduction du volume global → Diminution de la réponse phasique des noyaux central et latéral
Thalamus (12)	→ Réduction du volume global de matière grise → Déformation de certains noyaux
BNST (13)	→ Augmentation de la réponse prolongée
Autres structures cérébrales (13)	→ Augmentation de la réponse phasique du cortex cingulaire antérieur, de l'insula et du cortex préfrontal → Augmentation de la réponse prolongée de l'insula et du cortex préfrontal.

*Figure 1 : Modifications du volume ou de l'activité de certaines structures cérébrales observées chez des patients atteints de trouble panique.*

Ces structures cérébrales communiquent entre elles majoritairement par le biais du **glutamate** et de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, ou **GABA**, qui sont respectivement les principaux neurotransmetteurs excitateur et inhibiteur du cerveau. (14)

Dans le cas de l'anxiété, c'est un déséquilibre en faveur de la neurotransmission excitatrice (15) qui va entraîner l'apparition des manifestations physiologiques de l'anxiété, à savoir : augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation de la fréquence respiratoire, transpiration excessive, ralentissement ou arrêt de la fonction digestive, tension musculaire, nausées, frissons. (16)

Lorsque ce déséquilibre au niveau central persiste, il peut exposer l'individu à l'apparition d'un **trouble panique** : une pathologie de la famille des troubles anxieux qui se caractérise par des attaques de panique à répétition et qui conduit le patient à adapter son mode de vie et à développer des conduites d'évitement. (17)

## 2. Les troubles anxieux

Les symptômes psychologiques qui découlent de l'anxiété sont nombreux, et sont susceptibles de varier d'une personne à l'autre. Par exemple, des difficultés de concentration, un sentiment de crainte ou de mal-être, de l'irritabilité ou des troubles du sommeil peuvent indiquer la présence d'une anxiété sous-jacente.

Si ces manifestations disparaissent relativement rapidement la plupart du temps, il arrive qu'elles persistent et deviennent plus ou moins invalidantes ou incapacitantes à long terme pour l'individu en question, au point parfois de le pousser à modifier ses habitudes du quotidien et de provoquer des interruptions de travail, des conduites d'évitement, ... (18)

Nous parlerons dans ce cas de **trouble anxieux**, un type de pathologie à l'origine de symptômes à la fois psychologiques et physiques, qui sont la plupart du temps relativement spécifiques à la personne touchée.

Ainsi, l'individu anxieux peut souffrir de peurs irrationnelles, d'une vision très pessimiste de son avenir, d'impulsivité, d'une diminution des performances cognitives et intellectuelles, mais aussi de douleurs, d'insomnies, de troubles digestifs, de vertiges, de fatigue, de maux de tête, d'oppression thoracique, de dyspnée, ... (18)

Les troubles anxieux peuvent être catégorisés de la manière suivante d'après la 5<sup>ème</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), qui est l'ouvrage de référence en ce qui concerne le diagnostic des troubles psychiatriques. (3)



<b>Anxiété de séparation</b>
« Le sujet atteint d'une anxiété de séparation manifeste une peur ou une anxiété concernant la séparation d'avec ses figures d'attachement à un degré inapproprié du point de vue développemental. Il s'agit d'une peur ou d'une anxiété persistante qu'il arrive quelque chose de mal aux figures d'attachement, que des événements conduisent à en être séparé ou à les perdre, et d'une réticence à s'en éloigner avec en plus des cauchemars et des symptômes physiques de détresse. Bien que les symptômes se développent souvent dans l'enfance, ils peuvent également se manifester chez l'adulte. » (3)
<b>Mutisme sélectif</b>
« Le mutisme sélectif est caractérisé par une incapacité régulière à parler dans des situations sociales dans lesquelles l'enfant est supposé parler (p. ex. à l'école), bien qu'il parle dans d'autres situations. L'incapacité à parler a un retentissement significatif sur la réussite scolaire ou professionnelle, ou interfère avec la communication sociale » (3)
<b>Phobie spécifique</b>
« Les sujets ayant une phobie spécifique sont anxieux ou ont peur d'objets ou de situations bien définis ou les évitent. Ce trouble n'est pas caractérisé par un raisonnement cognitif spécifique comme c'est le cas dans d'autres troubles anxieux. La peur, l'anxiété ou l'évitement sont presque toujours immédiatement induits par la situation phobogène de manière persistante et disproportionnée par rapport au risque véritablement présent. Il existe différents types de phobies spécifiques : animal, environnement naturel, sang-injection-accident, situationnel et autres situations. » (3)
<b>Anxiété sociale</b>
« Le sujet est anxieux ou a peur ou évite les interactions sociales et les situations qui impliquent la possibilité d'être observé. Cela inclut des interactions sociales telles que les rencontres avec des personnes non familières, les situations dans lesquelles le sujet peut être observé en train de manger ou de boire et les situations de performance dans lesquelles l'individu se trouve face aux autres. Le raisonnement cognitif est caractérisé par la crainte d'être jugé négativement par les autres, d'être embarrassé, humilié ou rejeté, ou d'offenser les autres. » (3)
<b>Trouble panique</b>
« Le sujet fait l'expérience d'attaques de panique récurrentes et inattendues et présente des préoccupations ou une inquiétude persistante d'avoir de nouvelles attaques de panique, ou il modifie son comportement de manière inadaptée du fait des attaques de panique (p. ex. évitement de l'exercice ou de lieux non familiers). » (3)
<b>Agoraphobie</b>
« Les sujets présentant une agoraphobie sont anxieux et ont peur de deux ou plus des situations suivantes : utilisation des transports publics, se trouver dans des espaces ouverts, se trouver dans des lieux clos, se trouver dans une file d'attente ou dans une foule, se trouver seul en dehors de la maison dans d'autres situations. Le sujet craint ces situations car il pense qu'il est difficile de s'en échapper ou de trouver du secours en cas de survenue de symptômes de type panique ou d'autres symptômes gênants. Ces situations induisent presque toujours de la peur ou de l'anxiété, sont souvent évitées ou requièrent la présence d'une autre personne. » (3)

<b>Anxiété généralisée</b>
« Les caractéristiques principales de l’anxiété généralisée sont une anxiété excessive et persistante ainsi qu’une inquiétude à propos de domaines variés, y compris les performances scolaires ou professionnelles, que le sujet trouve difficile à contrôler. De plus, la personne éprouve des symptômes physiques comme de l’agitation, une sensation d’être tendu ou énervé, le fait de se fatiguer facilement, des difficultés à se concentrer ou des passages à vide, une irritabilité, une tension musculaire et des perturbations du sommeil. » (3)
<b>Trouble anxieux induit par une substance / médicament / affection médicale</b>
« Le trouble anxieux induit par une substance/un médicament implique une anxiété induite par l’intoxication par une substance, par le sevrage d’une substance ou par un traitement médicamenteux. Dans le trouble anxieux dû à une autre affection médicale, les symptômes anxieux sont la conséquence physiologique d’une autre affection médicale. » (3)

*Figure 2 : Définitions des différents troubles anxieux d'après le DSM-5 (3)*

### **3. Historique du trouble panique**

C’est à partir des années 1830 que les symptômes que l’on connaît maintenant comme étant ceux du trouble panique ont commencé à être analysés. Au 19<sup>ème</sup> et au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les patients principalement étudiés étaient des soldats de retour des champs de bataille qui souffraient bien souvent de séquelles psychologiques graves et, notamment, de l’anxiété à des niveaux pathologiques.

Ce que nous appelons aujourd’hui le trouble panique fut tout d’abord décrit par la médecine comme la conséquence d’une fragilité cardiaque. De leur côté, les psychothérapeutes émirent rapidement l’hypothèse, et ce dès 1849, d’une composante émotionnelle à l’origine de ce trouble. (19)

C’est Freud qui, en 1895, associa le premier une description précise des symptômes à ce qu’il surnomma une « névrose anxieuse », entité clinique préfigurant l’« attaque de panique ». Ce n’est que 70 ans plus tard, en 1964, qu’un psychiatre américain du nom de Donald F. Klein mit en évidence les effets bénéfiques de nouvelles molécules antidépessives sur les manifestations anxieuses. À la suite de cette découverte, les corps médical et psychiatrique purent s’accorder sur une définition unique du « trouble panique » qui parut dans le DSM-3<sup>1</sup> en 1980. (19) (20)

Nous savons, et ce depuis 1983, que le trouble panique possède une composante héréditaire significative. En effet, Raymond R. Crowe et ses collègues ont à l’époque mis en place une étude cas-témoins (21) destinée à évaluer le rôle de la génétique et de l’environnement familial dans le développement d’un trouble panique. Pour ce faire, ils ont sélectionné 155 patients admis entre 1968 et 1972 à l’hôpital

<sup>1</sup> 3<sup>ème</sup> édition du DSM (Manuel diagnostique et statistiques des troubles mentaux)

universitaire d'Iowa City pour un trouble panique avéré, puis ils ont tenté de les retrouver 4 à 9 ans plus tard afin de les soumettre à différents questionnaires concernant leur anxiété et leur entourage.

C'est ainsi que 41 patients ont pu être localisés et interrogés après leur sortie de l'hôpital. Dans le cadre de l'étude cas-témoins, les résultats des questionnaires ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle constitué lui aussi de 41 individus présentant des caractéristiques similaires au groupe test (sexe, âge, nombre de personnes dans la famille, ...).

Les résultats furent les suivants : le nombre de proches souffrant d'un trouble panique s'est avéré 11 fois plus élevé dans le groupe test que dans le groupe contrôle. De plus, le nombre de familles concernées par au moins un cas de trouble panique était 5 fois plus élevé dans le groupe composé de patients que dans le groupe contrôle. (21)

Ces observations ont permis de mettre en évidence l'existence de prédispositions, qu'elles soient génétiques ou environnementales, au développement d'un trouble panique. En ce qui concerne la composante génétique, les différentes recherches destinées à identifier le ou les gènes responsables du trouble panique n'ont pour l'heure pas été concluantes (22).

Les nouvelles études en cours (PubMed Identifier : 28167838, 20368705, 21255794, 28149334, 28540928, 29614896) tendent désormais à s'orienter vers une analyse plus systémique de la pathologie, en se penchant notamment sur le circuit de la peur et sur les circuits neuronaux liés au GABA et à la sérotonine. Il apparaît en effet de plus en plus probable que les troubles de l'anxiété soient d'origine multifactorielle et qu'ils ne soient donc pas la conséquence de l'action d'un gène isolé. (23)

#### **4. Diagnostic**

Dans la définition actuelle de la pathologie appelée trouble panique, l'anxiété évolue par le biais de crises, caractérisées par des attaques de "panique" fréquentes et récurrentes.

Une attaque de panique, telle que définie dans le DSM-5 de Mai 2013 (3), est une « montée brusque de crainte intense ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes, avec la survenue de quatre (ou plus) des symptômes suivants » :

- Palpitations, battements de cœur sensibles ou accélération du rythme cardiaque ;
- Transpiration ;
- Tremblements ou secousses musculaires ;
- Sensations de « souffle coupé » ou impression d'étouffement ;
- Sensation d'étranglement ;
- Douleur ou gêne thoracique ;
- Nausée ou gêne abdominale ;

- Sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide ou impression d'évanouissement ;
- Frissons ou bouffées de chaleur ;
- Paresthésies (sensations d'engourdissement ou de picotements) ;
- Déréalisation (sentiments d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi) ;
- Peur de perdre le contrôle de soi ou de « devenir fou » ;
- Peur de mourir.

Ces épisodes, dont l'origine neurophysiologique demeure incertaine, sont perçus avec une grande intensité par l'individu et s'accompagnent de symptômes physiques souvent si soudains qu'ils peuvent rappeler ceux d'une crise cardiaque et conduire à une consultation aux urgences. Il est important de préciser que les attaques de panique peuvent être prévisibles, dans le cas d'un événement particulièrement anxiogène, ou totalement imprévisibles et sans facteur déclenchant apparent. (24)

C'est toutes ces raisons qui vont conduire le patient anxieux à développer des comportements d'évitement de ce qu'il pourrait percevoir comme un potentiel danger, autrement dit toute situation à laquelle il pourrait associer un stimulus négatif ou qui a déjà conduit à une attaque de panique. Malheureusement, c'est ce type de réaction émotionnelle qui favorise généralement la perpétuation du trouble chez l'individu, car en évitant la source de l'anxiété, il donne à l'organisme l'indication que sa réaction à la situation était adaptée et raisonnée. (24)

Les attaques de panique ne sont cependant pas spécifiques au trouble panique, c'est pourquoi il est essentiel de poursuivre l'examen clinique du patient afin de ne pas tirer hâtivement de mauvaises conclusions. Le patient doit ainsi, au moment de son interrogatoire, avoir souffert « d'attaques de panique récurrentes et inattendues », dont l'une au moins « a été suivie par une période d'un mois (ou plus) de l'un ou des deux symptômes suivants » : (3)

- Crainte persistante ou inquiétude d'autres attaques de panique ou de leurs conséquences (p. ex. perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou »).
- Changement de comportement significatif et inadapté en relation avec les attaques (p. ex. comportements en lien avec l'évitement du déclenchement d'une attaque de panique, tels que l'évitement d'exercices ou de situations non familières).

Il faut enfin que cette perturbation de l'état mental du patient ne soit « pas imputable aux effets physiologiques d'une substance psychotrope [...] ou d'une autre affection médicale », et qu'elle ne corresponde pas d'avantage à la description d'un autre trouble mental. Si toutes ces conditions sont remplies, alors le diagnostic de trouble panique peut être posé selon le référentiel du DSM-5. (3)

## 5. Cas particulier de l'agoraphobie

Il n'est pas rare que le trouble panique s'accompagne de ce que l'on appelle l'agoraphobie, à savoir une peur démesurée et irrationnelle des espaces publics d'où il pourrait être difficile de s'échapper, comme les transports en communs, les espaces ouverts et/ou fermés, ou bien encore les foules. Autrefois associée au trouble panique, l'agoraphobie est désormais définie comme un trouble anxieux à part entière. Les deux pathologies demeurent toutefois étroitement liées puisqu'il est fréquent que le tableau clinique d'un patient remplisse à la fois les critères de l'une et de l'autre. (3)

L'agoraphobie est un facteur aggravant du trouble panique, notamment en raison de l'importance exponentielle que la pathologie va prendre au sein de la vie du patient, si elle n'est pas prise en charge rapidement. Elle contraint ainsi souvent la personne à ressentir le besoin d'être accompagnée par une autre personne (physiquement ou par le biais de son téléphone), sous peine de faire face à un stress important auquel elle refuse de se confronter.

Si elle n'est pas traitée ou mal traitée, l'agoraphobie, combinée au trouble panique, peut même devenir très invalidante, à tel point que certaines personnes deviennent parfois incapables de quitter leur domicile pendant des jours, des mois, voire des années dans les cas les plus extrêmes.

## 6. Données épidémiologiques et prévalence

Le trouble panique fait partie des troubles anxieux, qui sont le type de pathologie psychiatrique le plus fréquemment retrouvé dans la population générale. Bien que méconnu du grand public, c'est une pathologie relativement courante puisque, au niveau international, elle touche en moyenne 1 personne sur 59 au cours de sa vie.

Sa prévalence semble corrélée dans une certaine mesure au niveau de vie de la population, puisque les régions où les revenus sont les plus élevés semblent plus touchées que les autres, comme l'Amérique, l'Europe de l'Ouest et l'Asie par exemple. (25)

Les hypothèses concernant l'origine de cette différence de prévalence sont multiples :

- Les pays développés sont d'avantages urbanisés, et leurs populations sont ainsi d'avantages exposées à des sources de stress telles que le bruit, la pollution, la surpopulation ou encore l'insécurité (26) ;
- L'offre de soins de santé mentale est réduite dans les pays en voie de développement, ce qui complique le recensement des cas. La faible prévalence observée dans ces pays pourrait ainsi être la conséquence d'une absence de diagnostic chez certains individus (27)
- Il existe des différences culturelles ou climatiques qui limiteraient l'apparition du trouble panique chez les populations des pays en voie de développement.

Le trouble panique se développe la plupart du temps à l'âge adulte avec un âge moyen d'apparition de 32 ans, et touche deux fois plus les femmes que les hommes. (25)

Là encore, il existe plusieurs hypothèses pour expliquer ces chiffres :

- Les femmes seraient plus sensibles aux menaces potentielles que les hommes et y réagiraient ainsi plus fortement. Ce contraste serait dû à des variations dans l'activité de certaines régions cérébrales, comme l'amygdale, le cortex singulaire et le cortex orbitofrontal qui sont d'avantages activés chez la femme lors d'états émotionnels négatifs. (28) (29)
- Les différences hormonales entre homme et femme seraient à l'origine de cette différence de prévalence. La testostérone, par exemple, aurait des effets anxiolytiques sur l'organisme. (28)

Il est important de noter que plus de 80% des patients souffrant de trouble panique développent une autre forme de trouble mental au cours de leur vie, comme une dépression (pour 50% des patients), une addiction à une substance ou encore une phobie spécifique. (25) Ce ou ces troubles mentaux concomitants auraient pour effet d'augmenter la sévérité de la pathologie d'origine, tout en compliquant sa gestion.

Ces troubles font cependant leur apparition avant le diagnostic du trouble panique dans 85% des cas, ce qui prouve d'avantage l'existence d'une certaine prédisposition génétique aux troubles mentaux plutôt qu'une tendance à la comorbidité chez les patients atteints de trouble panique. (25)

Les attaques de panique, comme nous avons pu le voir précédemment, ne sont pas totalement propres au trouble panique, puisqu'environ 13% de la population générale souffrira d'au moins un épisode d'attaque de panique au cours de sa vie. (25) Parmi les personnes touchées, 66,5% seront sujettes à des attaques de panique récurrentes et 12,8% seront diagnostiquées pour un trouble panique. (25)

## **II. Principaux éléments de la prise en charge thérapeutique du trouble panique :**

### **1. Hygiène de vie et diététique**

La première mesure de prise en charge recommandée lorsqu'un individu souffre d'un trouble panique est l'application d'une hygiène de vie qualitative et rigoureuse. (24) La principale mesure conseillée dans la littérature scientifique pour prévenir efficacement la survenue d'épisodes anxieux est la pratique régulière d'une activité physique légère à modérée, comme l'a récemment confirmé une étude épidémiologique réalisée en 2021 par Malin Henriksson et son équipe qui ont mis au point un protocole destiné à évaluer l'impact du sport sur les symptômes associés à l'anxiété. (30)

Pour ce faire, l'équipe de scientifiques a réuni 286 patients souffrant de trouble panique, d'anxiété généralisée ou de trouble anxieux non spécifié, avec ou sans symptômes de dépression majeure associée. Les individus souffrant de trouble d'anxiété sociale ou d'agoraphobie n'ont pas été retenus en raison du caractère situationnel de leur anxiété. Les individus suivant une psychothérapie ont également été écartés de la sélection. Pour être inclus dans l'étude, les sujets devaient entre autres justifier de l'absence d'activité physique régulière (> 1 fois par semaine) durant les 3 mois précédant l'étude.

Les patients ont ensuite été répartis aléatoirement en 3 groupes : un premier groupe pratiquant une activité physique légère 3 fois par semaine, un deuxième groupe pratiquant une activité physique modérée à intense 3 fois par semaine, et un groupe contrôle. Les patients, tous âgés de 18 à 65 ans, ont été amenés à répondre régulièrement à deux questionnaires destinés à évaluer la sévérité de leurs symptômes : le Beck Anxiety Inventory (BAI) et le Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS-S).

Les résultats de l'étude furent les suivants : après 12 semaines, les patients des deux groupes pratiquant une activité sportive ont vu leurs scores au questionnaire BAI, et donc leur niveau d'anxiété, diminuer de manière significative en comparaison avec le groupe contrôle (Figure 3). Il est important de noter qu'une corrélation positive a été observée entre l'intensité de l'activité physique et le niveau d'amélioration des symptômes. (30)

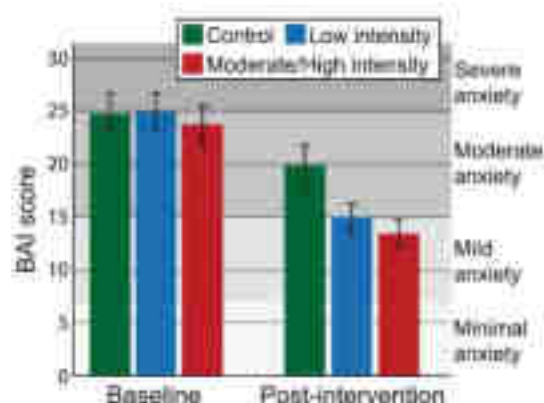


Figure 3 : Evolution du score au questionnaire BAI en fonction du niveau d'activité physique (30)

Il est également conseillé d'adopter une alimentation équilibrée, incluant notamment suffisamment de fruits, de légumes ou encore de poissons. En effet, des apports suffisants en macro et micronutriments sont essentiels à la production des neurotransmetteurs impliqués dans le circuit de l'anxiété, comme le glutamate, le GABA et la sérotonine. (31)

Il est enfin recommandé de dormir dans de bonnes conditions et à heures fixes mais aussi d'éviter autant que possible les substances neurostimulantes comme la caféine, l'alcool ou encore le tabac. En 2021, Lisa Klevebrant et Andreas Frick ont réalisé une méta-analyse sur 10 études afin de caractériser les effets de la consommation de caféine sur les symptômes anxieux chez les patients souffrant de trouble panique. (32) Malgré le manque de données probantes concernant les effets de faibles doses de caféine, l'étude a permis de mettre en évidence une augmentation des manifestations anxieuses et l'apparition récurrente d'attaques de panique à des doses équivalentes à 5 tasses de café.

Si ces mesures hygiéno-diététiques sont souvent efficaces pour prévenir, contrôler ou encore réduire les conséquences de l'anxiété, elles sont rarement en mesure de traiter complètement la pathologie une fois que celle-ci est installée. C'est pourquoi des méthodes de traitement ont été mises en place, aussi bien au niveau psychologique que pharmacologique, et ce afin de maximiser les chances de rémission des patients, tout en limitant l'impact de la pathologie sur leur qualité de vie. (24)

## 2. Psychothérapies et Thérapie Cognitive et Comportementale (TCC)

Traditionnellement, un suivi psychothérapeutique de soutien ou d'inspiration analytique (par un psychologue ou un psychiatre) est proposé au patient par son médecin traitant. Cependant, le niveau de preuves scientifiques d'efficacité d'une telle prise en charge s'avère faible.



Une autre méthode de prise en charge psychologique, la **thérapie cognitive et comportementale** (TCC) est désormais utilisée dans un nombre croissant de pathologies psychiatriques, notamment dans les troubles anxieux et la dépression. (33) Ce type de traitement se base sur le postulat qu'il existe une connexion intime, qu'elle soit positive ou négative, entre les émotions, les pensées et les comportements d'un individu. L'objectif principal d'une TCC est ainsi d'enseigner aux patients des techniques de gestion de ses symptômes afin que ces derniers lui paraissent moins insurmontables au quotidien.

Certaines de ses techniques consistent par exemple à :

- Prendre des notes lorsqu'une pensée négative émerge, afin de développer cette pensée sur papier en imaginant ce qu'il pourrait arriver de pire jusqu'à la situation la plus extrême. Cette technique, souvent surnommée « Journal de pensées » permet au patient de rationaliser et de mettre en évidence les raccourcis absurdes que l'esprit anxieux peut parfois mettre en place.
- Mettre en place des jeux de rôles ou des mises en situation afin de permettre au patient de se confronter à une situation qu'il perçoit comme anxiogène, et ce, au sein d'un environnement dans lequel il se sent à l'aise.
- Classer différentes situations de la moins anxiogène à la plus anxiogène, puis exposer progressivement le patient à des situations de plus en plus difficiles. Cette technique est appelée thérapie d'exposition ou de désensibilisation, et peut nécessiter un accompagnement de la part du praticien en dehors de son cabinet.

Bien qu'encore trop méconnue du grand public, la TCC qui repose uniquement sur la capacité du cerveau humain à s'adapter à son environnement est un traitement de choix pour les troubles anxieux, à tel point qu'elle peut dorénavant être indiquée en première intention dans la prise en charge du trouble panique, au même titre que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, que nous étudierons par la suite. (24)

En 2016, Alessandro Pompoli et son équipe ont réalisé une méta-analyse de 60 études cliniques visant à étudier les effets bénéfiques de différentes approches psychothérapeutiques dans la prise en charge du trouble panique. (34) Les résultats furent les suivants : malgré le manque relatif de données probantes, la TCC s'est imposée la majorité du temps comme la méthode de prise en charge psychologique la plus efficace dans le traitement du trouble panique, que ce soit au niveau de la rémission à court et à long terme ou au niveau du nombre de patients quittant prématurément les études.

La TCC se réalise la plupart du temps sur prescription médicale, et se décompose sous la forme d'une dizaine de sessions (5 à 20 en moyenne) d'une durée de 30 à 60 minutes, au cours desquelles le psychothérapeute questionne généralement le patient sur l'historique de sa pathologie, sur les changements comportementaux souhaités et sur son état psychologique actuel, afin de lui prescrire des exercices adaptés à réaliser pour la séance suivante.

La TCC doit, dans l'idéal, être réalisée par un psychiatre ou par un psychologue, afin d'assurer un suivi psychologique optimal du patient tout au long de la thérapie. (33) Cependant, il est tout à fait possible pour l'individu de s'initier à la pratique de la TCC à l'aide de livres et de ressources dédiées.

Il est important de noter que ce type de traitement s'accompagne souvent de l'apprentissage de méthodes douces et efficaces de gestion du stress, telles que des exercices simples de méditation, des exercices de respiration, de cohérence cardiaque, etc.

### **3. Benzodiazépines**

Les benzodiazépines sont une classe de molécules de la famille des anxiolytiques qui ont longtemps été indiquées en 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge des troubles anxieux et des attaques de panique, principalement en raison de leurs fortes propriétés anxiolytiques, hypnotiques, sédatives et myorelaxantes. (35)

Les benzodiazépines possédant l'AMM dans la prise en charge des « manifestations anxieuses et/ou invalidantes » sont actuellement au nombre de 11, à savoir :

- l'Alprazolam,
- le Bromazépam,
- le Clobazam,
- le Clotiazépam,
- le Clorazépate dipotassique,
- le Diazépam,
- le Loflazépate d'éthyle,
- le Lorazépam,
- le Nordazépam,
- l'Oxazépam
- le Prazépam.

Elles ont chacune des caractéristiques pharmacologiques propres qui permettent de les différencier. Les principales différences se situent au niveau de leur demi-vie, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié, qui oscille entre 4 et 77h ; et au niveau de la présence ou non d'un métabolite actif après métabolisation par le foie. (35) (36)

Les effets bénéfiques procurés par l'usage de ces benzodiazépines découlent de leur action au niveau des récepteurs au GABA de type A. Ces récepteurs canaux, qui sont notamment localisés au niveau du cervelet, du cortex et de l'hippocampe, sont en effet dotés d'un site de fixation spécifique aux benzodiazépines.

Ces dernières vont avoir un effet modulateur allostérique positif, puisqu'en se fixant à ce récepteur elles vont augmenter l'affinité du GABA pour ces mêmes récepteurs. Le GABA va ainsi pouvoir moduler le passage des ions chlorure au travers de la membrane post-synaptique. C'est cette hyperpolarisation de la membrane qui va sous-tendre les effets inhibiteurs du GABA au niveau du système nerveux central, et ainsi de soulager les symptômes associés à l'anxiété. (36)

Ce sont des traitements dits symptomatiques, c'est-à-dire qu'ils doivent être prescrits et utilisés uniquement pendant les épisodes perçus comme critiques par l'individu. Les benzodiazépines ont l'avantage d'un délai d'action rapide, puisque l'effet maximal est obtenu entre 30 mn et 1 h pour la majorité d'entre elles. L'absorption peut même être accélérée en cas d'urgence, en positionnant le comprimé sous la langue afin que le principe actif passe directement dans le sang et évite le premier passage hépatique. (36)

Il est toutefois important de noter que les benzodiazépines, contrairement à d'autres traitements pharmacologiques, comportent un risque élevé d'accoutumance, de dépendance et de troubles mnésiques. D'après le DSM-5, elles font ainsi partie de la liste des 10 classes de substances pouvant être à l'origine d'un trouble addictif, au même titre que les opiacés, l'alcool, le tabac ou encore le cannabis. (3) Des publications récentes vont même jusqu'à suggérer que leur consommation régulière pourrait être associée à long terme à l'apparition de pathologies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer par exemple. (37) (38)

Pour ces différentes raisons, les benzodiazépines sont généralement prescrites pour des durées maximales de 12 semaines, afin de contrôler dans un premier temps leurs potentielles conséquences neurologiques et, dans un second temps, de minimiser au mieux les effets indésirables ressentis par le patient au moment du sevrage médicamenteux. (36)

Les benzodiazépines ont été remplacées depuis quelques années dans l'arbre décisionnel par les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et la psychothérapie (24), mais elles continuent malgré tout d'être massivement prescrites. En 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) révélait, en effet, que 13,4% des Français avaient bénéficié d'un remboursement pour des benzodiazépines au cours de l'année 2015 et que pas moins de 117 millions de boîtes de benzodiazépines avaient été vendues dans le même laps de temps.

Ces chiffres, bien qu'impressionnants, sont en baisse constante depuis un peu plus d'une dizaine d'années. Ils placent cependant toujours la France au 2<sup>ème</sup> rang des pays européens les plus consommateurs de benzodiazépines et de molécules anxiolytiques de manière générale. (39)

De telles statistiques peuvent notamment s'expliquer par le manque de connaissances des alternatives thérapeutiques existantes dans la prise en charge des troubles anxieux, comme chez les médecins généralistes qui représentent près de 82% des prescriptions initiales de benzodiazépines. (39)

#### 4. Antidépresseurs

Pour le traitement de la pathologie au long terme, ce sont principalement certaines molécules de la classe des antidépresseurs qui sont utilisées. Il existe cinq familles principales d'antidépresseurs : (40)

<b>Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine (ou ISRS)</b>	
<i>Molécules</i>	<i>Mécanismes d'action</i>
Citalopram	Inhibiteurs du transporteur de la sérotonine (SERT)
Escitalopram	
Fluoxétine	
Fluvoxamine	
Paroxétine	
Sertraline	
<b>Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ou IRSNa)</b>	
<i>Molécules</i>	<i>Mécanismes d'action</i>
Duloxétine	Inhibiteurs du SERT et du transporteur de la noradrénaline (NET)
Milnacipran	
Venlafaxine	
<b>Antidépresseurs tricycliques ou imipraniques</b>	
<i>Molécules</i>	<i>Mécanismes d'action</i>
Amitriptyline	Inhibition du SERT et du NET
Clomipramine	
Dosulépine	
Doxépine	
Imipramine	

<b>Inhibiteurs de la Mono-Amine Oxydase (ou IMAO)</b>	
<i>Molécules</i>	<i>Mécanismes d'action</i>
Iproniazide	Inhibition non-sélective de la MAO-A
Moclobémide	Inhibition sélective de la MAO-A
<b>Autres antidépresseurs</b>	
<i>Molécules</i>	<i>Mécanismes d'action</i>
Agomélatine	Agoniste R MT <sub>1</sub> /MT <sub>2</sub> & Antagoniste R 5-HT <sub>2C</sub>
Miansérine	Antagoniste R α <sub>2</sub> adrénergiques pré-synaptiques
Mirtazapine	Antagoniste R α <sub>2</sub> adrénergiques pré-synaptiques
Vortioxétine	Inhibiteur du SERT, agoniste R 5-HT <sub>1A</sub> /5-HT <sub>1B</sub> , antagoniste R 5-HT <sub>3A</sub>
Tianeptine	Augmenterait la vitesse de recapture de la sérotonine

*Figure 4 : Les différentes familles d'antidépresseurs (40)*

Les molécules indiquées dans la prise en charge du trouble panique sont celles ciblant les neurotransmetteurs impliqués dans le processus physiologique de l'anxiété, principalement la sérotonine. Ces molécules, qui regroupent les ISRS et les IRSNa, sont appelées inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et constituent des traitements de fond dont la durée recommandée est généralement de plusieurs mois. (24) C'est sur cette classe thérapeutique que nous focaliserons la suite de notre analyse.

### III. Inhibiteurs de recapture de la sérotonine

#### 1. La sérotonine

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine, est un neurotransmetteur impliqué dans de nombreux mécanismes tels que la régulation de l'humeur, du comportement, de l'anxiété ou encore des cycles du sommeil. Elle est synthétisée au niveau central par le noyau du raphé et au niveau périphérique par les cellules entérochromaffines intestinales, et ce, à partir d'un acide aminé : le L-Tryptophane. (41)

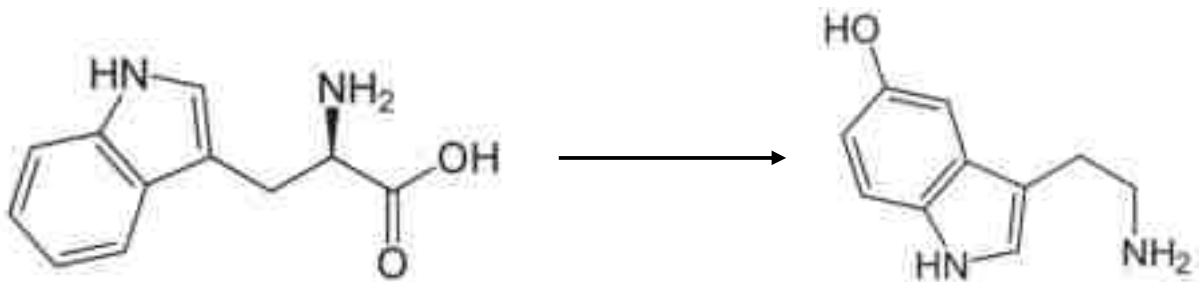


Figure 5 : Synthèse de la sérotonine (droite) à partir du L-Tryptophane (gauche) (42) (43)

La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques au niveau central grâce au transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT) et dans les cellules entérochromaffines intestinales au niveau périphérique. (44)

Les récepteurs à la sérotonine sont regroupés en 7 familles numérotées de 5-HT<sub>1</sub> à 5-HT<sub>7</sub> et sont distribués au niveau central selon le schéma ci-dessous (Figure 6). Ce sont tous des récepteurs couplés à la protéine G à l'exception du récepteur 5-HT<sub>3</sub> qui est un récepteur ionotrope. (44)

Lorsque la sérotonine est libérée, sa concentration dans l'organisme est modulée par le biais de :

- 3 autorécepteurs : 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, dont la fonction est d'inhiber la libération de nouveaux neurotransmetteurs lorsqu'une quantité seuil est atteinte.
- Un transporteur sélectif de la sérotonine : le SERT, qui est capable de recapter jusqu'à 80% de la sérotonine libre.
- Une enzyme de dégradation : la mono-amine oxydase de type A (MAO-A)

La sérotonine catabolisée est éliminée en passant successivement par le liquide céphalo-rachidien (LCR), le sang et l'urine. (44)

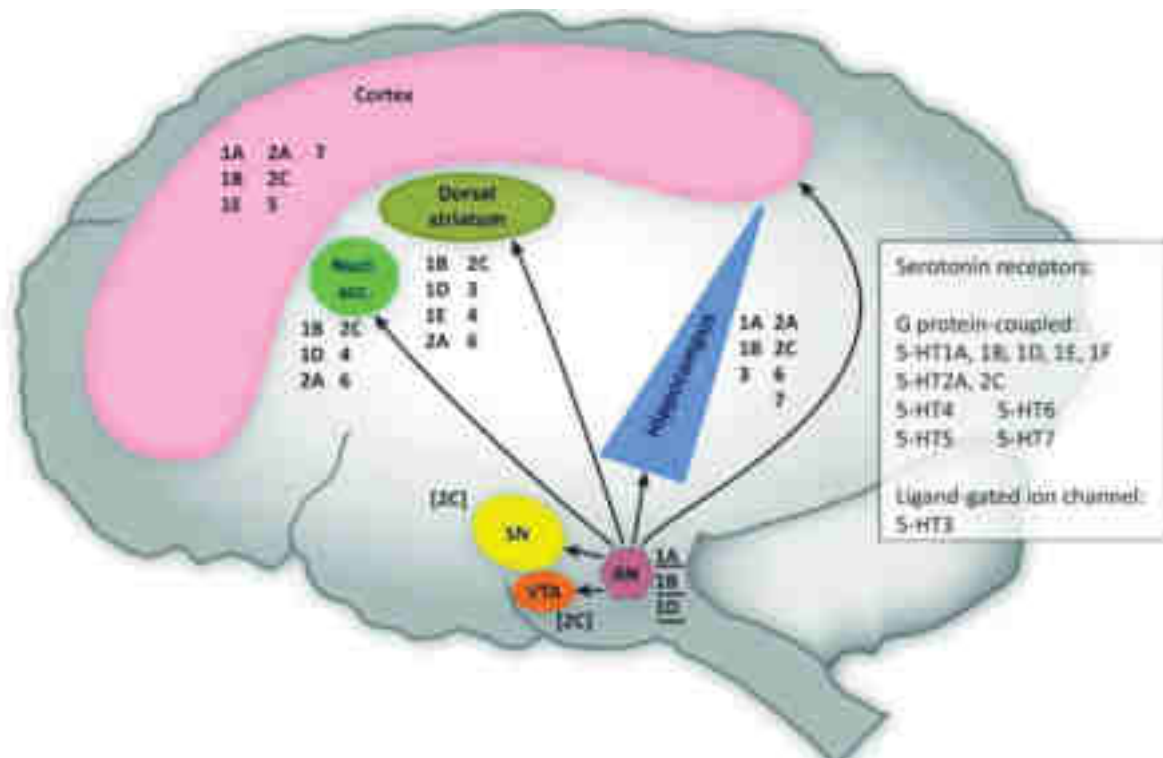


Figure 6 : Distribution des récepteurs sérotoninergiques au niveau central (45)

## 2. Mode d'action

Les IRS sont les antidépresseurs les plus utilisés à l'heure actuelle, tant dans leur indication initiale (dépression) que dans leurs nouvelles indications (troubles anxieux et trouble panique). (46)

La principale raison pour laquelle les IRS représentent une option thérapeutique très intéressante d'un point de vue pharmacologique est qu'ils ont pour effet d'augmenter les concentrations de sérotonine dans le cerveau. Pour ce faire, ils vont empêcher la recapture de la sérotonine au niveau présynaptique en inhibant son transporteur (SERT) (voir Annexe). (47) (48)

La sérotonine est ainsi présente plus longtemps dans la fente synaptique et stimule d'avantage les récepteurs sérotoninergiques présents au niveau post-synaptique, ce qui a pour effet de potentialiser les effets neurologiques et physiologiques résultant de leur activation. (47) (48)

Il existe deux sous-types d'IRS :

- Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)
- Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

Les molécules possédant l'AMM dans la prise en charge du trouble panique sont actuellement au nombre de 5 : (24)

## ISRS

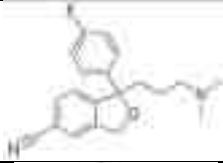
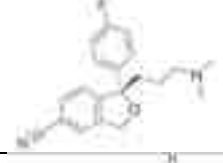
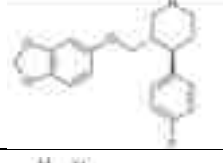
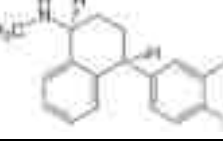
Citalopram	
Escitalopram	
Paroxétine	
Sertraline	

Figure 7 : Structures chimiques des ISRS avec AMM dans la prise en charge du trouble panique (49)

## IRSNa

Venlafaxine	
-------------	---

Figure 8 : Structure chimique de la Venlafaxine (50)

Une 6<sup>ème</sup> et dernière molécule, qui n'est pas un IRS, peut être utilisée en dernier recours. Il s'agit de la Clomipramine, un antidépresseur tricyclique (ATC), qui est indiquée uniquement dans les formes de trouble panique résistantes au traitement par IRS + TCC après 3 mois. (24)

## ATC

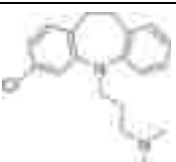
Clomipramine	
--------------	--

Figure 9 : Structure chimique de la Clomipramine (51)



### **i. Citalopram**

Le Citalopram, ou Bromhydrate de Citalopram, a reçu pour la première fois l'AMM dans le cadre de la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie en 1994. Son princeps, commercialisé par les laboratoires Lundbeck sous le nom de SEROPRAM, est disponible en plusieurs spécialités : un comprimé de 20 mg, une solution de perfusion concentrée à 0,5 mg/mL et une solution buvable à 40 mg/mL. La posologie généralement recommandée est de 16 à 40 mg par jour en fonction de la forme galénique utilisée, avec un démarrage du traitement à 10 mg par jour. Cette posologie peut être exceptionnellement augmentée à 60 mg par jour chez les patients pour qui la réponse au traitement n'est pas optimale. L'avis initial de la HAS prévoit pour cette molécule, et comme pour la majorité des ISRS, un traitement « prolongé sur plusieurs mois » puisque « l'efficacité maximale est atteinte à 3 mois de traitement ». (52) (53)

### **ii. Escitalopram**

Le Citalopram, décrit ci-dessus, est constitué de 2 formes chimiques identiques mais non superposables, comme une image et son reflet dans un miroir, qui sont appelés énantiomères R et S. En isolant l'énantiomère S, les scientifiques ont remarqué qu'il était possible de potentialiser les effets thérapeutiques du Citalopram tout en diminuant les dosages. C'est de cette manière que l'Escitalopram, ou Oxalate d'Escitalopram, a fait son apparition sur le marché.

Son affinité pour les récepteurs de la sérotonine est deux fois supérieure à celle du Citalopram et 30 à 40 fois supérieure à celle de l'énantiomère R seule, ce qui permet de réduire les posologies recommandées et d'en faire une molécule de choix dans le « traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie ». La posologie idéale est de 10 mg par jour avec un début de traitement à 5 mg par jour, mais celle-ci peut être augmentée à 20 mg maximum chez les patients présentant une réponse non-optimale au traitement. Les laboratoires Lundbeck commercialisent le traitement en France sous le nom de SEROPLEX, et ce depuis 2005. L'AMM initiale a été obtenue en 2004 grâce notamment à la présentation de l'étude SCT-MD-04 aux autorités de santé. (54) (55)

Cette étude randomisée, réalisée en double-aveugle, avait pour objectif de comparer « l'efficacité et la tolérance de l'Escitalopram et du Citalopram » face à un placebo dans le « traitement du trouble panique ». Le critère principal à l'étude était la fréquence des attaques de panique. 380 patients âgés de 18 à 81 ans ont ainsi participé pendant 10 semaines à cet essai clinique. Pour pouvoir y participer, les patients devaient avoir présenté au minimum 4 attaques de panique au cours de leur vie, dont au moins une inattendue au cours des 4 semaines précédant la phase de pré-inclusion à l'étude et au moins 3 au cours des deux semaines sous placebo de la phase de pré-inclusion à l'étude.

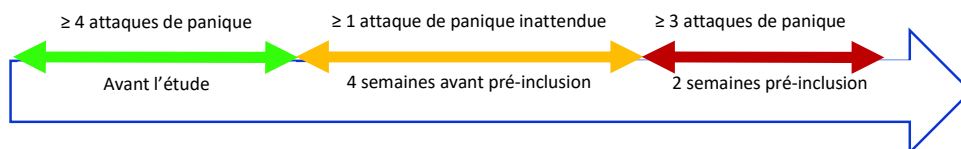


Figure 10 : Critères d'inclusion à l'étude SCT-MD-04 (54)

Les résultats furent les suivants : les patients traités avec l'Escitalopram ont vu la fréquence de leurs attaques de panique diminuer par rapport au groupe placebo, tandis que le Citalopram n'a pas différé du placebo dans cet étude.

Critères d'efficacité	Placebo (n=114)	Escitalopram (n=125)	Citalopram (n=112)
Fréquence des attaques (PAAS)**	-1,32	-1,62*	-1,42
Rémissions† (%)	35,1	47,2	33,9
Sévérité des attaques (P&A)	-4,01	-8,66	-7,29

\* Différence versus placebo, LOCF  
 \*\* Transformation logarithmique des données  
 † Patients n'ayant pas présenté d'attaque de panique

Figure 11 : Résultats de l'étude SCT-MD-04 (54)

Dans son dernier avis de ré-évaluation datant de juin 2015, la Commission de la Transparence de la HAS n'a identifié aucune donnée nouvelle concernant l'efficacité ou la tolérance de l'Escitalopram. En ce qui concerne les ventes du Seroplex, elles s'élevaient en France à un peu plus de 10 000 000 de boîtes sur l'année 2014-2015. (54) (55)

### iii. Paroxétine

La Paroxétine, ou Chlorhydrate de paroxétine, est commercialisée depuis 1992 sous le nom de DEROXAT (PAXIL sur certains marchés) par les laboratoires SmithKline Beecham (aujourd'hui GlaxoSmithKline ou GSK). Disponible en comprimés de 20mg ainsi qu'en suspension buvable concentrée à 20 mg / 10 mL, la Paroxétine a fait l'objet de 1 650 596 prescriptions en France sur l'année 2016. Elle peut être utilisée dans la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie à des posologies allant de 10 à 60 mg en fonction de la réponse du patient.

La Commission de la Transparence de la HAS a jugé important le Service Médical Rendu (SMR) de la Paroxétine dans le trouble panique, et ce, malgré l'absence de nouvelles données probantes depuis son

autorisation sur le marché. La ou les études qui avaient été présentées aux autorités de santé lors de la demande d'AMM ne sont aujourd'hui plus disponibles en accès libre. (56) (57)

La Paroxétine a fait l'objet d'une controverse majeure au début des années 2000 à la suite de l'observation d'une augmentation des tendances suicidaires et des passages à l'acte chez les enfants et les adolescents. Les laboratoires GSK ont été accusés par le gouvernement des Etats-Unis d'avoir commercialisé sans autorisation la Paroxétine à des fins pédiatriques de 1998 à 2003, mais également d'avoir participé à la publication et à la distribution d'une étude jugée comme trompeuse concernant l'efficacité du traitement chez les enfants. Les notices des spécialités contenant de la Paroxétine ont été mises à jour en conséquence, et les indications de la Paroxétine ont été strictement limitées à la population adulte. (58)

#### **iv. Sertraline**

La Sertraline, ou Chlorhydrate de Sertraline, est commercialisée initialement sous le nom de ZOLOFT par les laboratoires Pfizer, et ce depuis l'obtention de la première AMM en 1991. Son utilisation chez les patients atteints de trouble panique a été motivée par la présentation de 6 études cliniques réalisées en double aveugle versus placebo, incluant 1288 patients, et qui ont pour 4 d'entre elles conclu à une supériorité significative du traitement dans la prise en charge de la pathologie. (59)

Uniquement disponible sous forme de gélules de 25 et 50 mg, la Sertraline avait fait l'objet de 595 768 prescriptions en France en 2012. Afin de limiter les effets indésirables imputables au traitement, il est recommandé de limiter la posologie à 25 mg durant la première semaine de traitement, avant de l'augmenter à 50 mg. Si le patient ne répond pas au traitement, il est possible d'augmenter graduellement les doses jusqu'à 200 mg par jour, en respectant un délai minimal de 7 jours entre chaque palier. (59)

#### **v. Venlafaxine**

La Venlafaxine, ou Chlorhydrate de Venlafaxine, a reçu pour la première fois l'AMM dans le cadre de la prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie en 2007. Cette AMM a été obtenue notamment grâce à la présentation de cinq études réalisées en double aveugle et visant à comparer l'efficacité du traitement face à un placebo. Trois de ces études ont permis de mettre en évidence une amélioration significative de l'état des patients atteints de trouble panique en comparaison avec le groupe placebo. (60)

Dans les deux premières études, après 12 semaines de suivi, les pourcentages de patients sans attaque de panique complète ont été significativement plus élevés dans les groupes traités que dans le groupe placebo. Dans la troisième étude, après 6 mois de suivi chez les patients répondeurs inclus dans la

période double-aveugle, le délai de rechute a été significativement plus long dans le groupe EFFEXOR que dans le groupe placebo.

Le princeps, commercialisé par les laboratoires Pfizer sous le nom d'EFFEXOR, est disponible en une seule et unique spécialité, à savoir une gélule à libération prolongée pour laquelle il existe deux dosages : 37,5 mg, qui est la posologie initiale recommandée au cours de la première semaine, et 75 mg, qui est la posologie thérapeutique. Si le patient ne répond pas correctement au traitement, il est possible d'augmenter graduellement les doses jusqu'à 225 mg par jour, en respectant un délai minimal de 4 jours entre chaque palier de 75 mg.

L'EFFEXOR a fait l'objet de 1 959 838 prescriptions en France au courant de l'année 2016. (60)

#### **vi. Clomipramine**

La Clomipramine, ou Chlorhydrate de Clomipramine, est commercialisée depuis 1981 par les laboratoires Novartis sous le nom d'ANAFRANIL. Comme précisé précédemment, cette molécule est un antidépresseur tricyclique ou imipraminique, qui dérive ainsi de l'imipramine. Le traitement existe sous deux formes : des comprimés dosés à 10, 25 et 75 mg, et une solution injectable dont la concentration est de 25 mg / 2 ml.

L'ANAFRANIL sous ses différentes formes a été prescrit 419 185 fois en France en 2016. (61)

### **3. Risques et effets indésirables**

Comme nous avons pu le voir précédemment, les molécules de la famille des IRS sont utilisées comme traitement de première intention dans le traitement du trouble panique. Cela est dû en grande partie aux nombreux avantages qu'elles présentent en comparaison avec les molécules anxiolytiques, notamment grâce à la supériorité de leurs profils pharmacocinétique et pharmacodynamique. (24) Cependant, il existe certains inconvénients majeurs liés à ce type de traitement.

Nous concentrerons notre attention uniquement sur les ISRS et les IRSNa, la Clomipramine n'étant prescrite que dans les cas de troubles panique pharmacorésistants en raison de ses effets indésirables relativement prononcés (troubles de la vision, sécheresse buccale, délires maniaques). (24)

Les effets indésirables associés à la prise d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine sont variés, et diffèrent grandement d'un patient à un autre. Les plus fréquents sont présentés dans le tableau suivant :

ISRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levée de l'inhibition avec risque suicidaire</li> <li>• Gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées</li> <li>• Allongement de QT pour le Citalopram et l'Escitalopram avec risque de torsade de pointe ou de fibrillation ventriculaire</li> <li>• Prise de poids</li> <li>• Baisse de la libido, impuissance</li> <li>• Sueurs</li> <li>• Éruption cutanée</li> <li>• Hyponatrémie</li> </ul>
IRSNa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levée de l'inhibition avec risque suicidaire</li> <li>• Nausées, vomissements, diarrhées</li> <li>• Hépatite</li> <li>• Baisse de la libido, impuissance</li> <li>• Hyponatrémie</li> <li>• Hypertension artérielle, tachycardie</li> </ul>

*Figure 12 : Principaux effets indésirables liés à la prise d'ISRS ou d'IRSNa (47) (48) (53) (55) (57)*

### **i. Levée de l'inhibition**

La levée de l'inhibition psychomotrice observée lors des premiers jours d'un traitement par antidépresseur est un phénomène qui demeure aujourd'hui encore dénué de toute explication scientifique. Il est en effet très fréquent qu'un patient, anxieux ou dépressif (ou les deux), voit son état empirer dans un premier temps après le début de sa prise en charge. (62)

Une hypothèse avancée en 2015 par Adrian G. Fischer et son équipe voudrait que l'augmentation initiale des concentrations de sérotonine engendrée par la prise d'un IRS ait pour effet de diminuer la fréquence de libération de la sérotonine et du glutamate, et ce, en activant les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub>. (63) Les neurones sérotoninergiques peuvent en effet libérer du glutamate en parallèle de la sérotonine. (64) (65)

Les concentrations de sérotonine demeurant élevées grâce à l'action des IRS sur le SERT, la dégradation initiale de l'état du patient serait donc en réalité la conséquence de la diminution des quantités de glutamate dans la fente synaptique. Il faudrait environ deux semaines pour que les autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> se désensibilisent et que la fréquence de libération de la sérotonine et du glutamate revienne à la normale. (63)

Des études cliniques ont ainsi démontré que l'administration combinée de pindolol, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, et d'un IRS permettait d'augmenter la vitesse d'apparition des effets bénéfiques associés à la prise de l'IRS. (66) Chez la souris, la désactivation sélective des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> a elle entraîné l'apparition d'effets immédiats lors de l'administration d'un IRS. (67)

Le principal risque associé à cette période initiale de traitement est l'augmentation des passages à l'acte suicidaires et autodestructeurs. En effet, un patient considéré comme « à risque » avant le début de traitement pourrait être amené à trouver la « motivation » de passer à l'acte une fois l'inhibition psychomotrice disparue. Il est donc indispensable que le ou les professionnels de santé concernés assurent un suivi poussé auprès du patient au cours des deux premières semaines de traitement. (24)

## **ii. Syndrome sérotoninergique**

Un autre inconvénient lié à la prise d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine est le risque de survenu d'un effet indésirable grave, surnommé syndrome sérotoninergique ou encore toxicité sérotoninergique. Bien que relativement rare, cet effet secondaire peut être à l'origine de symptômes graves, allant de la perte de repères accompagnée de poussées anxieuses, jusqu'à des spasmes musculaires, des crises de tachycardie, des vomissements, voire jusqu'au décès du patient dans certains cas très isolés. (68)

Le syndrome sérotoninergique est provoqué par une concentration excessive de sérotonine dans les synapses, la majorité du temps à la suite de la prise d'un ou plusieurs médicaments ayant un effet direct ou indirect sur les concentrations cérébrales de sérotonine. Ainsi, la prise conjointe de deux antidépresseurs possédant des modes d'actions différents, le surdosage d'un antidépresseur ou encore sa combinaison avec un traitement alternatif tel que le millepertuis (pas d'explication scientifique précise pour le moment) peuvent être à l'origine de l'apparition de ce syndrome. Le traitement, une fois le trouble identifié, est relativement simple puisqu'il suffit d'administrer au patient une benzodiazépine et d'arrêter immédiatement la prise de l'IRS qui en est responsable. (69)

## **4. Interactions médicamenteuses**

Les IRS sont des molécules majoritairement bien tolérées et qui présentent relativement peu d'interactions d'un point de vue pharmacologique. Certaines associations thérapeutiques demeurent toutefois contre-indiquées car potentiellement dangereuses pour l'intégrité physique et mentale du patient. (24)

Il existe en effet des molécules et des compléments alimentaires à éviter en raison de l'influence qu'ils exercent sur les propriétés pharmacodynamiques des IRS.

Ainsi, la prise concomitante d'un ou plusieurs inhibiteurs des monoamine-oxydase A et B (IMAO) et d'un IRS est fortement déconseillée, que ces IMAO soient sélectifs ou non et réversibles ou non. Ces médicaments sont utilisés dans la prise en charge de certains états dépressifs sévères (IMAO-A et B) et dans le traitement de la maladie de Parkinson (IMAO-B sélectifs). Leur association peut en effet être à l'origine de l'apparition d'un syndrome sérotoninergique. La prise successive de ces deux molécules doit la plupart du temps être espacée d'au minimum 7 jours dans le cas d'un arrêt de l'IRS suivi par une initiation d'un traitement par IMAO, et de 14 jours dans le sens inverse. (53) (55) (57) (59) (60)

Parmi les effets indésirables potentiellement graves qui sont imputables à la prise régulière de deux ISRS en particulier, le Citalopram et l'Escitalopram, il est possible de retrouver l'allongement de l'intervalle QT, un marqueur électrocardiographique dont la valeur représente un indicateur important pour juger de l'état de santé cardiaque du patient. En effet, il existerait un lien probable entre la longueur de cet intervalle et la survenue d'arythmies ventriculaires qui peuvent conduire à la mort du patient dans les cas les plus graves.

Afin de diminuer les risques d'une modification des caractéristiques de l'intervalle QT, il est ainsi contre-indiqué d'associer un ISRS avec une ou plusieurs molécules présentant un risque d'allongement de cet intervalle. Les molécules à éviter sont donc certains traitements anti-microbiens, comme l'érythromycine IV ou l'halofantrine (antipaludique), les antidépresseurs tricycliques, mais également les antipsychotiques, comme l'halopéridol ou les dérivés de la phénothiazine et certains antihistaminiques, comme l'hydroxyzine notamment. (53) (55)

Il existe également des associations thérapeutiques qui, à défaut d'être formellement contre-indiquées, nécessitent une certaine prudence au moment de la prise. Bien qu'il existe de légères différences d'un ISRS à l'autre, certains éléments sont fréquemment retrouvés, et ce, peu importe la molécule. C'est notamment le cas du millepertuis et des médicaments dits « sérotoninergiques », qui peuvent être à l'origine de l'apparition du syndrome du même nom, mais également de minéraux comme le lithium et d'acides aminés comme le tryptophane, qui peuvent eux potentialiser les effets des ISRS, ou encore de l'alcool, qui est lui déconseillé chez tous les patients traités avec des psychotropes, et ce malgré l'absence d'une interaction prouvée avec les IRS. (70)

Certaines molécules ont, elles, pour effet de modifier les propriétés pharmacocinétiques des IRS, c'est-à-dire les effets de l'organisme sur le médicament, en agissant notamment sur les cytochromes CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 qui sont responsables de leur métabolisation. C'est, par exemple, le cas de l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, qui, en inhibant le cytochrome CYP2C19, aurait pour effet d'entraîner une augmentation de 50% des concentrations plasmatiques de certains IRS. C'est aussi le cas de la cimétidine, un antihistaminique anti-H2, qui entraînerait, elle, une augmentation de 70% de ces mêmes concentrations plasmatiques. (24)

Il est important de noter que les IRS, en tant qu'inhibiteurs du cytochrome CYP2D6, peuvent eux aussi influencer sur la pharmacocinétique d'autres molécules. Il est ainsi recommandé de surveiller de près les patients qui sont par exemple traités avec du métoprolol, un bêtabloquant, de la désipramine, un ATC, ou encore de la thioridazine, un antipsychotique, puisque leur association avec un ISRS peut entraîner le doublement de leur concentration plasmatique. (24)

## **5. Sous-populations spécifiques**

### **a. Enfants**

La population pédiatrique, qui regroupe tous les sujets de moins de 18 ans sous l'appellation d'« enfants », représente une sous-population particulière puisqu'il n'existe pas pour eux d'étude sur les effets de la prise à long ou très long terme d'un ISRS. Ce type de données est essentiel puisqu'il permet d'observer les effets du traitement sur le développement de l'enfant. De plus, les données à court terme indiquent que les enfants sont plus susceptibles d'être sujets à des comportements suicidaires et agressifs que les adultes. (24)

### **b. Femmes enceintes et allaitantes**

En ce qui concerne les femmes enceintes, le peu de données issues des études cliniques semble indiquer une potentielle toxicité des IRS. Il est donc fortement déconseillé de poursuivre le traitement pendant la grossesse, en particulier pendant le troisième et dernier trimestre, puisqu'il existe un risque non négligeable que le nouveau-né souffre de symptômes semblables à ceux d'un syndrome sérotoninergique dans les 24h après l'accouchement. (47) (48) Celui-ci pourrait ainsi être sujet à des vomissements, une détresse respiratoire, des convulsions ou des troubles du tonus musculaire.

De plus, l'utilisation d'un IRS pendant la grossesse entraînerait l'apparition fréquente d'hypertension artérielle pulmonaire persistante (HTAPP) chez le nouveau-né et augmenterait le risque d'hémorragie du post-partum (HPP) chez la mère.

En ce qui concerne l'HTAPP, l'hypothèse principale est que la sérotonine entraînerait une augmentation de la pression vasculaire pulmonaire. L'augmentation des concentrations de sérotonine chez la mère consécutive à la prise d'un IRS serait ainsi à l'origine de cette pathologie chez le nouveau-né. (71)

Pour ce qui est du risque d'HPP, il semblerait qu'il soit lié à la perturbation de la fonction plaquettaire par les IRS. L'augmentation des concentrations de sérotonine liée à la prise d'un IRS entraînerait également une vasodilatation. La combinaison de ces facteurs serait ainsi responsable de ces saignements chez la femme venant d'accoucher. (72)



Il est important de noter que l'allaitement est à déconseiller en cas de traitement par IRS puisque ceux-ci peuvent être excrétés dans le lait maternel. (24)

## 6. Syndrome de sevrage

Un autre inconvénient majeur lié à la prise d'antidépresseurs est le syndrome de sevrage. (73) En effet, et comme pour n'importe quel traitement médicamenteux non-essentiel au fonctionnement physiologique normal de l'organisme, il arrive un moment où le patient et son médecin se doivent d'aborder ensemble le sujet de l'arrêt éventuel de la prise médicamenteuse. Les antidépresseurs sérotoninergiques ne font pas partie de la liste des substances addictogènes du DSM-5 (3) et il n'existe en théorie pas de durée maximale à leur utilisation.

Cependant, il est important de prendre cette information avec beaucoup de recul, en précisant notamment que nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'étude portant sur les potentiels effets indésirables de la prise à long ou très long terme (plusieurs années voire plusieurs décennies) de ce type de molécules. C'est pour cette même raison qu'il est recommandé au patient de s'orienter, accompagné de son praticien traitant, vers une sortie progressive du traitement dès qu'il commence à ne plus ressentir la nécessité d'une assistance pharmacologique.

Le sevrage médicamenteux ne doit surtout pas être brusque, au risque de s'exposer rapidement à un phénomène de « rebond » des symptômes anxieux associés au trouble panique. (73) Ainsi, dans le cas d'un arrêt trop rapide du médicament, il y a d'importantes chances que le patient se retrouve submergé psychologiquement par l'abondance des symptômes et souhaite ainsi reprendre son traitement pour retrouver son état antérieur.

L'arrêt du traitement antidépresseur doit donc s'effectuer progressivement, et ce sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois dans certains cas. Cependant, même dans le cas de figure d'un arrêt en théorie idéal, le patient n'est pas à l'abri d'être sujet à un ensemble d'effets secondaires appelé « syndrome d'arrêt des antidépresseurs » ou « syndrome de discontinuation des antidépresseurs ». (74)

Les manifestations physiologiques qui y sont associées durent en moyenne de 1 à 3 semaines, mais peuvent chez certains patients persister plusieurs mois, voire années. Les symptômes perçus sont nombreux et variés, et peuvent ainsi s'apparenter soit à ceux d'un syndrome grippal : nausées, fatigue, diarrhée, maux de tête, courbatures ; soit à ceux d'un retour de l'anxiété : vertiges, déréalisation, pensées suicidaires, irritabilité, insomnie, difficulté de concentration. (74)

Les données les plus récentes sur le sujet sembleraient indiquer que plus la demi-vie de la molécule est longue, moins les symptômes de sevrage ressentis par le patient seront importants, et inversement. (73)

Citalopram	35h
Escitalopram	27-32h
Paroxétine	21-24h
Sertraline	24-26h
Venlafaxine	4-7h

*Figure 13 : Demi-vie des IRS indiqués dans la prise en charge du trouble panique (47) (48)*

Un autre type de complication a été mis en évidence en 2008 par A.B Csoka et son équipe, qui ont découvert l'existence d'un trouble qu'ils ont qualifié de « dysfonctionnement sexuel post-ISRS » après avoir observé des perturbations récurrentes au niveau des fonctions sexuelles chez des patients ayant été traités avec ce type de molécules. (75) Les symptômes sont les suivants :

- Anesthésie des parties génitales
- Troubles de l'érection
- Orgasmes sans plaisir
- Diminution de la libido
- Diminution ou absence d'érection
- Éjaculation précoce
- Problèmes de lubrification vaginale et insensibilité des mamelons chez la femme

En 2018, Areeg Bala et ses collègues ont réalisé une méta-analyse portant sur 32 articles scientifiques décrivant ce dysfonctionnement sexuel. (75) Cette étude a permis de mettre en évidence le manque d'analyses statistiques destinées à évaluer la prévalence de ce trouble, ainsi que les difficultés rencontrées par le corps médical au moment de poser un diagnostic. Les origines de ces perturbations demeurent floues, et il n'existe pas pour le moment de traitement curatif à ce trouble qui semble irréversible.

## IV. Méta-analyses indépendantes

### 1. Benzodiazépines & placebo

En 2019, Johanna Breilmann et ses collègues décidèrent de passer en revue 24 études cliniques afin d'évaluer les bénéfices apportés par la prise de benzodiazépines par rapport au placebo chez les patients atteints de trouble panique. (76) Bien que 20 des 24 études analysées aient été jugées biaisées d'une manière ou d'une autre par l'équipe scientifique, leurs observations et leurs conclusions n'en demeurent pas moins intéressantes. En effet, les résultats de cette méta-analyse ont été ceux attendus : les benzodiazépines se sont avérées supérieures au placebo au niveau du taux de réponse au traitement ainsi qu'au niveau du nombre de patients abandonnant les études avant leur terme.

Le critère principal d'analyse des résultats était le risque relatif, à savoir le rapport entre la probabilité de survenue d'un évènement chez les patients traités avec les benzodiazépines et la probabilité de survenue de ce même évènement chez les patients traités avec le placebo. Ce nombre était respectivement de 1,65 pour le taux de réponse au traitement et de 0,5 pour les abandons. Les benzodiazépines ont également permis une rémission plus rapide des patients ainsi qu'une amélioration du fonctionnement social des individus. Les données pour ces derniers paramètres étaient cependant de faible qualité. (76)

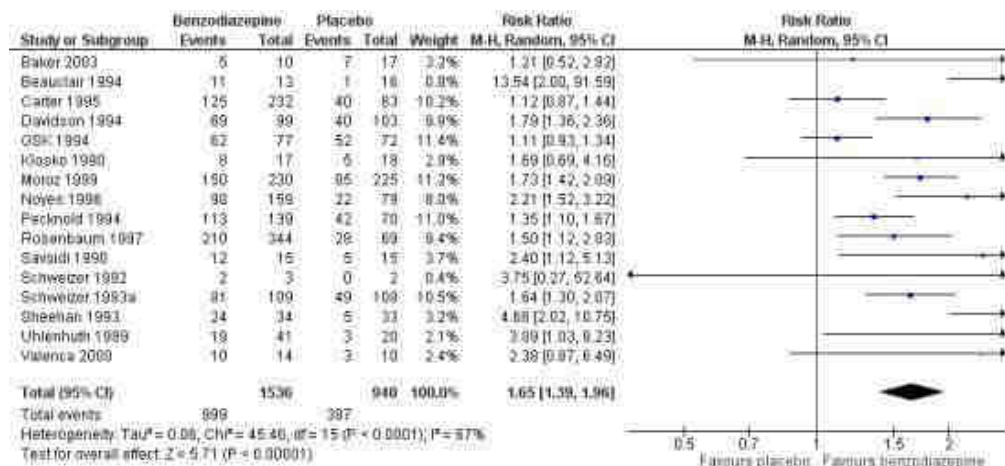


Figure 14 : Résultats de la méta-analyse benzodiazépines versus placebo dans la prise en charge du trouble panique (76)

### 2. Psychothérapie & benzodiazépines

En 2009, Norio Watanabe et son équipe étudièrent, sous la forme d'une méta-analyse, les potentiels effets bénéfiques de la combinaison d'une psychothérapie avec une benzodiazépine dans la prise en

charge de patients atteints de trouble panique. (77) Seules trois études ont été passées en revue, les autres ne remplissant pas les critères d'éligibilité. Deux de ces études avaient pour but de comparer la combinaison psychothérapie + benzodiazépine face à une psychothérapie seule.

Aucune différence significative n'a été observée concernant le taux de réponse au traitement pendant l'étude, après l'étude et à la fin du suivi post-étude. La troisième étude analysée avait pour but de comparer la combinaison psychothérapie + benzodiazépine face à une benzodiazépine seule. Aucune différence significative n'a été observée concernant le taux de réponse au traitement pendant l'étude. La combinaison psychothérapie + benzodiazépine a démontré une très légère supériorité vers la fin du traitement mais cette amélioration avait disparu à la fin du suivi post-étude. (77)

### **3. Psychothérapie & Pharmacothérapie**

En 2016, le chercheur Hissei Imai et ses collègues ont réalisé une méta-analyse sur 16 études incluant au total 966 patients afin de comparer l'efficacité de la psychothérapie et de la pharmacothérapie dans la prise en charge du trouble panique. (78) Les thérapies psychologiques analysées étaient les suivantes : psychoéducation, thérapie de support psychologique, thérapie comportementale, thérapie cognitive, thérapie cognitive et comportementale.

Les agents pharmacologiques à l'étude étaient les antidépresseurs et les benzodiazépines. Les conclusions de leurs travaux furent les suivantes : aucune thérapie ne s'est montrée significativement supérieure aux autres, que ce soit au niveau de la rémission à court-terme (absence ou quasi-absence de symptômes de panique), de la réponse au traitement à court-terme (amélioration significative par rapport au niveau basal) ou de la tolérance au traitement. (78) Les données analysées pour l'ensemble des paramètres étaient cependant de très faible qualité.

### **4. Antidépresseurs & benzodiazépines**

En 2016 également, Irene Bighelli et son équipe ont analysé 35 études portant sur 6785 patients souffrant de trouble panique, et ce afin de comparer les effets bénéfiques des antidépresseurs et des benzodiazépines. (79) Les résultats furent les suivants : au niveau du taux de réponse au traitement, aucune différence n'a été constatée entre les ISRS et les benzodiazépines.

En revanche, une légère supériorité des benzodiazépines par rapport aux ISRS a été constatée au niveau du nombre de patients quittant les études. Il est important de noter que d'après les conclusions de l'équipe scientifique, les données obtenues se sont avérées être de faible voire de très faible qualité et la prescription de l'un ou l'autre des traitements ne doit ainsi pas se faire uniquement sur la base de cette méta-analyse.

## 5. Antidépresseurs & placebo

Les résultats suivants proviennent d'une méta-analyse, également réalisée par la chercheuse Irène Bighelli et son équipe, portant sur 41 études cliniques randomisées et incluant un peu plus de 9000 patients. (80) Les essais cliniques sélectionnés visent tous à comparer l'efficacité des antidépresseurs face au placebo dans le traitement du trouble panique. Nous résumerons uniquement les résultats concernant les molécules citées précédemment, à savoir celles possédant l'indication en France.

	Citalopram	Escitalopram	Paroxétine	Sertraline	Venlafaxine	Clomipramine
Taux de réponse au traitement / placebo	18 %	=	30 %	=	34 %	26 %
Taux d'observance / placebo	=	36 %	=	=	=	=
Taux de rémission / placebo	=	=	18 %	24 %	16 %	=
Symptômes de panique						
Fréquence des attaques de panique						
Agoraphobie						
Anxiété générale						
Dépression						
Fonctionnement social						
Qualité de vie					=	
Satisfaction patient						
Nombre d'abandons pour cause d'effets indésirables	=	=	=		=	
Nombre de patients avec au moins un effet indésirable	=	=	=	=		=

Figure 15 : Résultats de la méta-analyse antidépresseurs versus placebo dans la prise en charge du trouble panique (80)

### Légende

**Vert** : supérieur au placebo

**X %** : pourcentage de supériorité par rapport au placebo (si applicable)

**Blanc (=)** : égal au placebo

**Rouge** : inférieur au placebo

**Gris** : donnée non disponible

## **6. Discussion**

La lecture de ces méta-analyses nous a permis de mettre en évidence l'existence d'un manque critique de données probantes en ce qui concerne l'efficacité à long-terme des différentes méthodes de traitements utilisées dans la prise en charge du trouble panique. Pour les molécules antidépressives et les benzodiazépines, les principales études cliniques disponibles sont celles qui ont permis leur commercialisation et qui ont ainsi été financées et supervisées par les industriels. Le risque de biais dans l'interprétation des résultats est considéré comme important dans ce cas de figure.

En ce qui concerne les psychothérapies, la difficulté principale réside dans la quantification des effets bénéfiques attribuables au traitement, puisqu'il n'existe pas la possibilité de comparer avec un placebo.

## V. Cas clinique

Nous présentons le cas de Pierre, 25 ans, qui souffre de trouble panique avec agoraphobie depuis 3 ans. Le patient était fumeur régulier de ses 18 à ses 23 ans et consommait une ou deux fois par semaine de l'alcool en grande quantité. Il existe des antécédents familiaux puisque son père et sa sœur ont tous deux souffert d'attaques de panique lors de leur jeunesse. Le patient est lui sujet à l'anxiété depuis l'enfance, puisque déjà très jeune il a été amené à consulter un psychothérapeute pour des tics nerveux et des angoisses de mort. Il dit avoir vu réapparaître pour la première fois les manifestations physiques de l'anxiété à l'âge de 22 ans, lorsqu'au cours d'un déplacement en sous-sol sur son lieu de travail, il a été victime d'une vague de bouffées de chaleur s'accompagnant de vertiges et d'une sensation de malaise imminent. Ces symptômes ne furent que de courte durée et son état revint à la normale au bout de quelques minutes. C'est à la suite de cet épisode que Pierre a commencé à souffrir quotidiennement de déréalisation qu'il décrit comme « la sensation d'être dans un rêve ou dans une bulle, de ne pas être maître de son corps ». Le patient ne consulte pas de professionnel de santé, et justifie son absence de communication par la « peur d'être incompris ou pris pour un fou ».

La première véritable attaque de panique survient 6 mois plus tard sur son lieu de travail lors d'un rassemblement en plein air. Cet événement est décrit comme traumatisant par le patient qui a l'impression d'être paralysé, d'être en train de mourir. Après discussion avec ses proches, l'hypothèse d'une hyperglycémie réactionnelle est avancée et le patient décide une fois de plus de ne pas consulter de médecin. Les attaques de panique se poursuivent pendant 3 mois à raison d'une ou deux attaques par semaine, et le patient développe progressivement de l'anxiété d'anticipation. Il évite ainsi de plus en plus les lieux susceptibles d'être très peuplés mais également les transports en commun, la voiture, et tous les lieux où il juge qu'il serait difficile d'être secouru.

C'est à la suite d'un déménagement en région parisienne et d'un changement de milieu socio-professionnel que la situation du patient s'est subitement aggravée. Il se retrouve soudain seul dans un environnement qui lui est inconnu et souffre rapidement d'une attaque de panique majeure à la suite d'une panne de métro d'une vingtaine de minutes, qu'il qualifie lui-même de « point de non-retour ». Il décide finalement de consulter son médecin traitant qui pose le diagnostic d'attaques de panique et qui lui prescrit des comprimés d'Alprazolam à utiliser en cas d'attaque. La première prise du traitement a lieu dans les jours qui suivent le rendez-vous et le patient se retrouve très rapidement à prendre 3 comprimés de 0.25 mg par jour, soit la posologie maximale recommandée par son médecin. Le traitement ne présente pas d'effets indésirables notables et soulage fortement le patient lors de ses moments de stress, au point de progressivement devenir indispensable. Ainsi, son simple oubli lors d'une sortie peut conduire le patient à souffrir d'une attaque de panique.

Une consultation de suivi est effectuée à la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement, au cours de laquelle le diagnostic de trouble panique avec agoraphobie est posé pour la première fois. Le médecin traitant a pris connaissance par le biais d'un autre praticien d'un traitement de fond efficace dans la prise en charge de cette pathologie et prescrit ainsi au patient de l'Escitalopram en comprimés de 10 mg. L'Escitalopram est débuté à une dose de 5 mg lors des 4 premières semaines, afin de limiter autant que possible les effets indésirables liés à sa prise. Le patient nous rapporte une aggravation significative de son état mental lors des 10 premiers jours de traitement, caractérisée par une forte poussée de l'anxiété et de nombreuses attaques de panique. Toutefois, une fois cette phase d'initiation du traitement passée, l'état du patient s'est significativement amélioré et attaques de panique ont progressivement disparu. Plusieurs effets indésirables plus ou moins handicapants ont été constatés par le patient, notamment une diminution de la réponse sexuelle mais également des maux de tête, une hypersudation ou encore un manque de salivation par moment. Ces effets secondaires se sont atténués peu à peu au bout de quelques mois de traitement.

La prise d'Alprazolam a été progressivement diminuée puis arrêtée au cours des 2 premiers mois de traitement par Escitalopram, et ce, sans que le patient ne souffre de symptômes de sevrage notables. Le patient a stoppé la cigarette et le café après avoir remarqué que leur consommation était à l'origine d'une aggravation des manifestations de l'anxiété. Il a également arrêté la consommation d'alcool, cette dernière étant fortement déconseillée lors de la prise d'antidépresseurs. Le patient est sous traitement depuis maintenant 30 mois et souhaiterait diminuer progressivement les doses afin de ne pas « dépendre d'un médicament pour vivre normalement ». Il décrit par ailleurs un émoussement de l'activité thérapeutique qui pourrait s'analyser comme un phénomène de tachyphylaxie. La peur du sevrage et d'un retour à son état pathologique demeurent pour le moment les obstacles principaux à l'arrêt du traitement.

Après un essai de passage à demi-dose (5 mg), le patient vit une journée caractérisée par un rebond de l'anxiété qui l'amène à repasser à sa dose habituelle (10 mg). Après consultation auprès de son médecin traitant, qui lui indique que ces manifestations ne sont pas attribuables à la diminution de la posologie mais simplement à la peur de l'arrêt du traitement, le patient a débuté un sevrage plus progressif à une dose de 7,5 mg qui n'a pour le moment pas provoqué de réactivation anxieuse. Un passage à 5mg devrait intervenir par la suite avant de tenter un arrêt du traitement. Entre temps, le patient a appris que son oncle paternel a lui-même été victime d'attaques de panique traitées avec succès depuis 2 ans par Paroxétine.



## VI. Nouvelles cibles thérapeutiques

Comme nous avons pu le voir précédemment, les techniques utilisées dans la prise en charge du trouble panique sont nombreuses, aussi bien au niveau pharmacologique que psychothérapeutique. Cependant, nous avons pu constater, au cours de notre révision de la littérature clinique que les données prouvant leur efficacité réelle se sont avérées relativement rares et de faible qualité.

C'est en partant de ce même constat qu'un bon nombre de chercheurs ont tenté d'expérimenter de nouvelles méthodes de traitement au cours de la dernière décennie, avec plus ou moins de succès.

Les antagonistes sélectifs des récepteurs à l'orexine de type 1 (OX1R) sont la première cible thérapeutique à avoir été étudiée. (81) L'orexine (aussi appelée hypocrétine) (Figure 16) est un neurotransmetteur produit localement au sein de l'hypothalamus et dont le rôle principal est de réguler l'état d'éveil et de conscience.

Les antagonistes des récepteurs à l'orexine de type 2 (OX2R) n'ayant été jusqu'ici que très peu étudiés au sein de la communauté scientifique, ce sont donc les antagonistes des OX1R qui ont suscité récemment un intérêt croissant en tant que nouvelle méthode de traitement destinée à compléter l'arsenal thérapeutique utilisé contre le trouble panique.

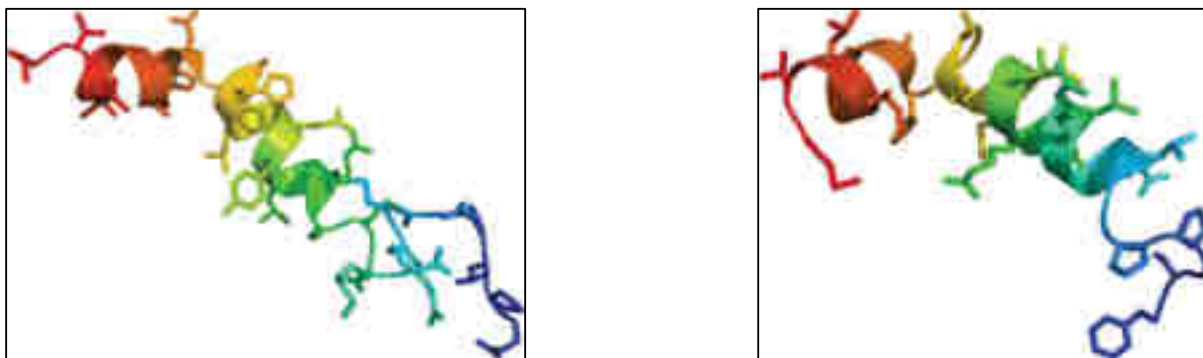


Figure 16 : Structures de l'orexine-A (gauche) et de l'orexine B (droite) (82)

### 1. Études pré-cliniques

En 2015, Pascal Bonaventure et son équipe mirent au point un protocole destiné à étudier les potentiels effets bénéfiques d'un antagoniste OX1R, surnommé composé 56, sur l'hyperexcitation induite par des situations de stress chez le rat (comme l'injection de lactate de sodium, un agent provocateur de panique, par voie intraveineuse). (83) Les résultats furent les suivants : chez tous les rats, le composé 56 étudié a

permis de réduire de manière significative les réponses comportementale et cardiovasculaire liées à l'injection du lactate de sodium, et ce sans engendrer d'effets secondaires.

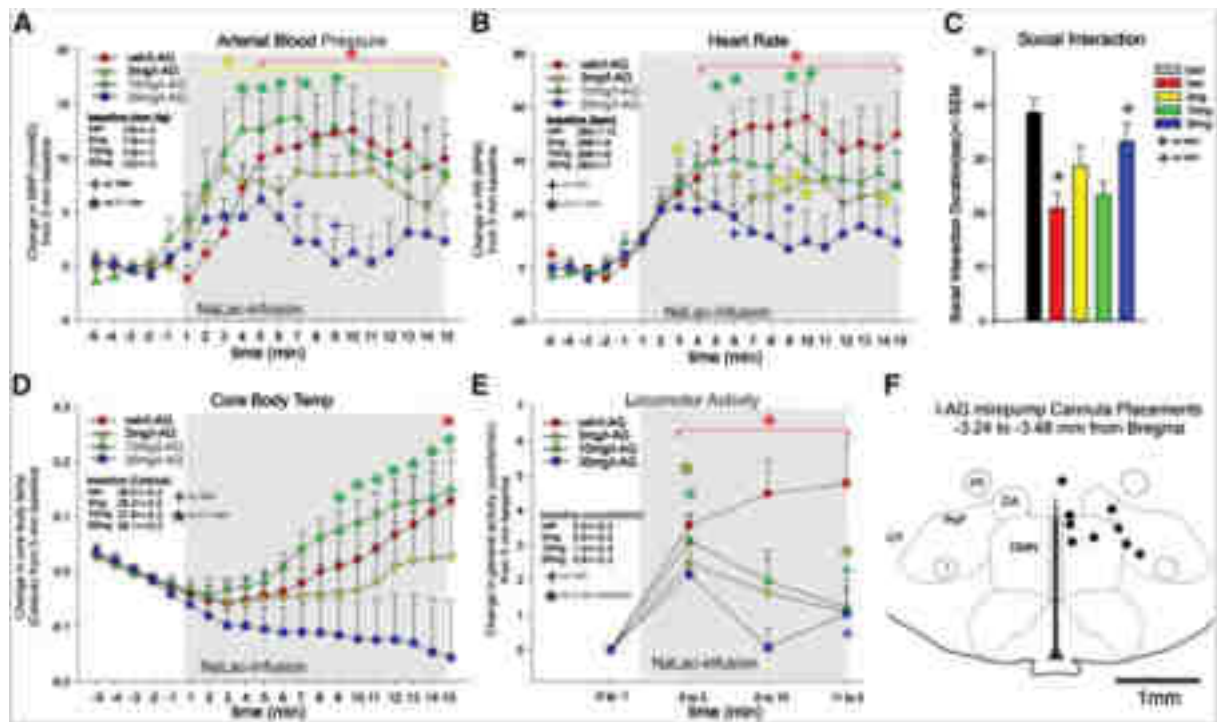


Figure 17 : Effets du composé 56 sur les différentes fonctions corporelles (83)

En 2015 également, Philip L Johnson et son équipe ont comparé les effets du composé 56 à ceux d'un double antagoniste OX1R/OX2R, d'un antagoniste sélectif des OX2R et d'une benzodiazépine : le lorazépam, servant ici de contrôle positif. (84) Cette fois-ci, à la place d'injections de lactate de sodium, les chercheurs ont utilisé un autre agent provocateur de panique, à savoir une concentration élevée de CO<sub>2</sub> dans l'air respiré (20% dans cette expérience). Les résultats furent les suivants : le composé 56, comme dans l'étude précédente, a permis de réduire de manière significative les variations dans les réponses comportementale et cardiovasculaire liées à l'inhalation du CO<sub>2</sub>, et ce sans causer de somnolence contrairement au lorazépam.

Le double antagoniste OX1R/OX2R n'a, lui, été qu'à l'origine d'une diminution de la réponse comportementale et l'antagoniste sélectif OX2R n'a, lui, engendré aucune diminution. (84) D'autres essais réalisés par la suite sur les effets des nouveaux antagonistes OX1R chez l'animal ont conclu à des résultats similaires. (85) (86)

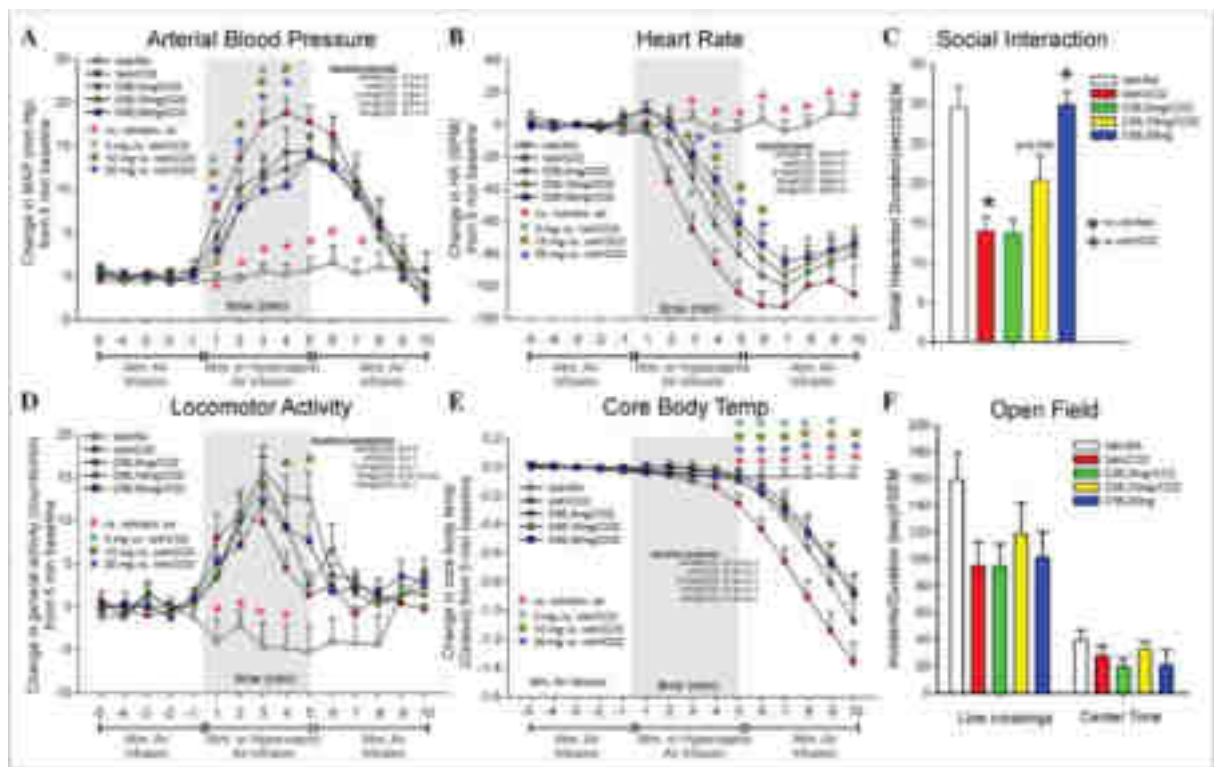


Figure 18 : Composé 56 - Antagoniste OX1R/OX2R - Antagoniste sélectif OX2R – Lorazépam (84)

## 2. Études cliniques phase 1

En ce qui concerne les études chez l'humain, les antagonistes OX1R ont pour le moment été étudiés uniquement au sein d'essais cliniques de phase 1, c'est-à-dire sur un petit nombre de volontaires sains. Cette phase de l'étude clinique est destinée principalement à déterminer la posologie optimale ainsi que la voie d'administration la plus adaptée, et ce tout en limitant au maximum les effets indésirables.

C'est ainsi qu'en 2020, Giacomo Salvatore et son équipe étudièrent, en deux temps, les potentiels effets bénéfiques d'un nouvel antagoniste sélectif OX1R, le JNJ-61393215, sur la panique induite par une double inhalation d'air concentré à 35% de CO<sub>2</sub> et 65% d'O<sub>2</sub> chez un petit groupe d'hommes sains. Cette méthode surnommée *Carbon Dioxide Tolerance Tester* (CTT) a été précédée de 6 jours d'administration du placebo ou du traitement actif. (86)

La première étape était destinée à évaluer la sévérité des effets secondaires et à sélectionner les sujets réceptifs à la méthode du dioxyde de carbone, tandis que la deuxième étape était, elle, destinée à évaluer l'efficacité de la molécule chez les patients retenus précédemment, en la comparant à une benzodiazépine (Alprazolam).

Les résultats furent les suivants : à toutes les doses, les effets secondaires ressentis n'ont pas significativement différé de ceux du placebo et les plus communs, à savoir maux de tête, somnolence et troubles du goût, ne se sont finalement avérés que très légers. En ce qui concerne la deuxième partie de l'expérience, la dose maximale de l'antagoniste OX1R (90 mg) a permis d'obtenir des bénéfices similaires à ceux de l'alprazolam (1 mg), tandis ce que la dose inférieure étudiée (25 mg) n'a engendré aucune amélioration des symptômes par rapport au placebo. (86)

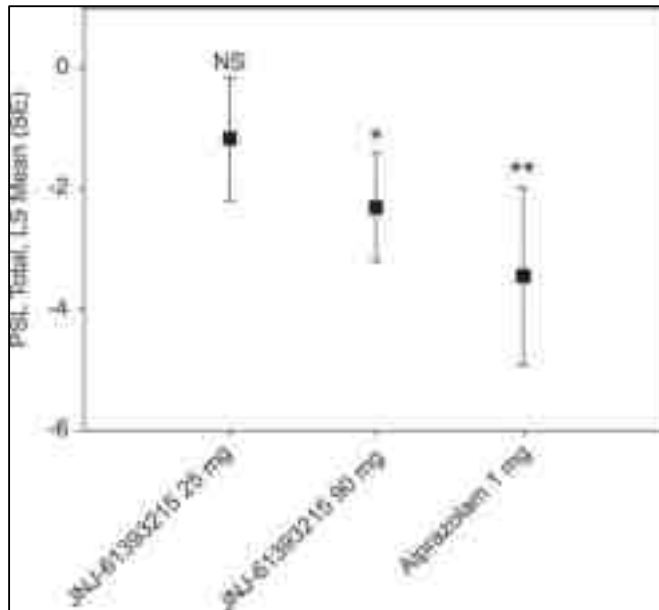


Figure 19 : Evolution des scores au questionnaire PSL-IV par rapport au niveau de base JNJ-61393215 – Alprazolam (86)

A contrario, une dernière étude réalisée en 2021 par Priska Kaufmann et son équipe n'a pas permis de mettre en évidence de réels effets bénéfiques d'un antagoniste OX1R (composé ACT-593313) par rapport au placebo, chez des patients ayant inhalé de l'air à différentes concentrations de CO<sub>2</sub>. (87)

### 3. Études cliniques autres phases

Deux solutions thérapeutiques potentielles ont à ce jour été étudiées dans des essais cliniques : la D-cyclosérine, un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose et le Xénon, un gaz rare utilisé comme anesthésiant dans le milieu hospitalier.

#### a. D-Cyclosérine

Les scientifiques ont commencé à étudier la D-cyclosérine au début des années 1990 après la mise en évidence de son action d'agoniste partiel sur le site de liaison à la glycine des récepteurs N-méthyl-D-

aspartate (NMDA). Les récepteurs NMDA sont des récepteurs au glutamate, qui jouent un rôle crucial dans divers processus d'apprentissage tel que le conditionnement et le déconditionnement de la peur. De ces observations est née l'hypothèse que la D-cyclosérine serait en mesure de potentialiser les effets bénéfiques de la TCC et d'améliorer son efficacité. (88)

En 2016, Michael W. Otto et son équipe ont ainsi tenté de mettre en évidence de potentiels effets bénéfiques de la D-cyclosérine sur l'efficacité de la TCC chez 180 patients atteints de trouble panique. (89) Pour ce faire, les individus ont été répartis aléatoirement en 2 groupes et ont suivi 5 séances de TCC, les 3 dernières étant précédées par la prise du placebo ou de 50 mg du traitement actif.

Le questionnaire principal soumis aux patients tout au long de cette étude était le *Panic Disorder Severity Scale (PDSS)*. Un suivi à 1, 2 et 6 mois post-traitement a été réalisé afin d'évaluer les effets thérapeutiques à moyen et long terme. Les résultats furent les suivants : La D-cyclosérine s'est avérée efficace en début de psychothérapie, avec une amélioration significative des scores au questionnaire PDSS au bout des 5 sessions. Ces effets bénéfiques avaient cependant disparu au moment du suivi post-traitement.

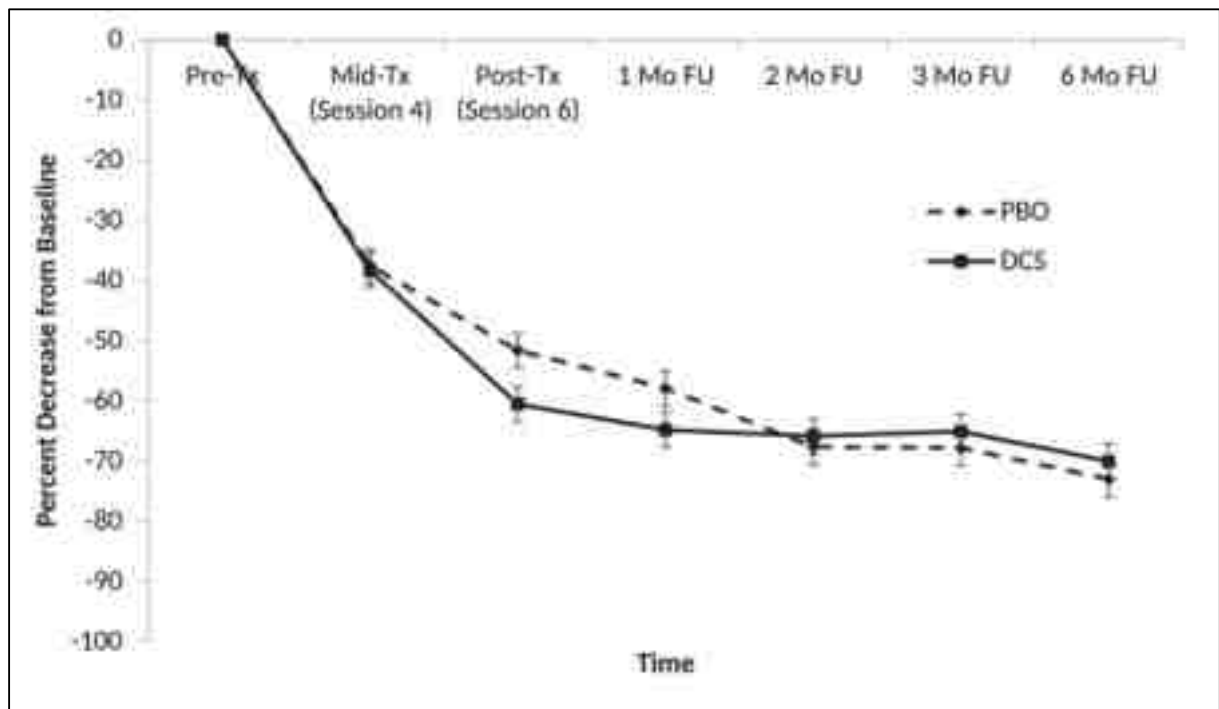


Figure 20 : Evolution des scores au questionnaire PDSS (DCS = D-Cyclosérine / PBO = Placebo) (89)

En 2017, Mieke Klein Hofmeijer-Sevink et son équipe ont réalisé une étude similaire chez 57 patients atteints de trouble panique associé à de l'agoraphobie. (90) L'objectif principal était cette fois de déterminer si le moment de la prise médicamenteuse pouvait exercer une influence sur son efficacité. Les individus ont ainsi été répartis aléatoirement en 3 groupes et ont suivi 12 séances de TCC, les 6 premières étant précédées **ou** suivies par la prise du placebo ou de 125 mg du traitement actif. Le questionnaire principal soumis aux patients tout au long de cette étude était le *Mobility Inventory (MI)* (Annexe 6), et plus spécifiquement la colonne « When alone ». Les résultats furent les suivants : la D-cyclosérine ne s'est aucunement avérée supérieure au placebo, et ce, peu importe le moment de l'administration. (Figure 21)

Ces observations ne nous permettent donc pas d'envisager la D-cyclosérine comme un traitement de choix dans la prise en charge du trouble panique.

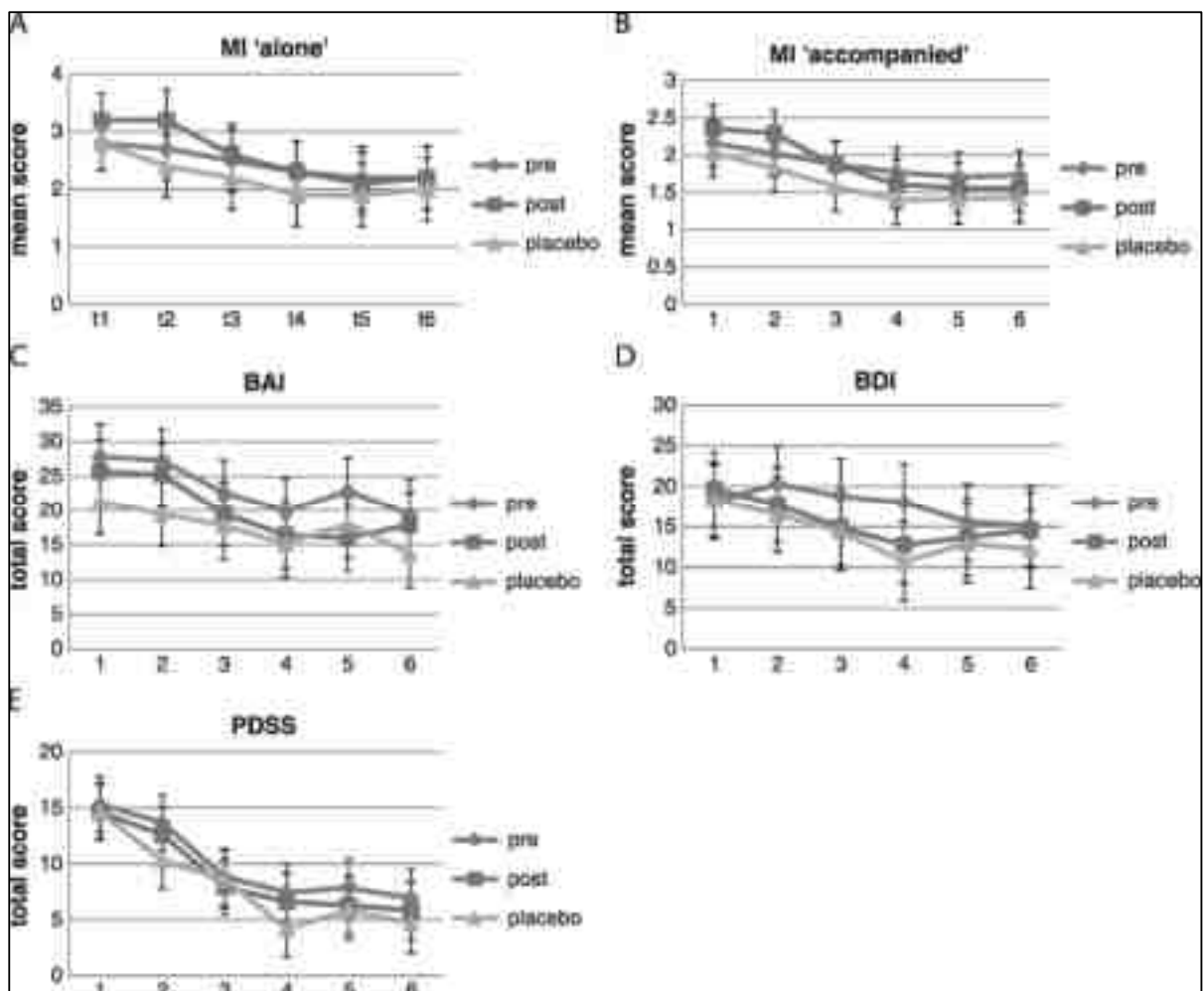


Figure 21 : Evolution des scores aux questionnaires MI / BAI / BDI / PDSS (pre & post = D-Cycloserine) (90)

## b. Xénon

Le Xénon, un antagoniste compétitif du site de liaison à la glycine des récepteurs NMDA, a lui été mis à l'étude en 2017 par Alexander Dobrovolsky et son équipe. Ils ont cherché à déterminer si 6 à 7 sessions d'inhalation, d'une durée de 2 mn 30 à 4 mn, étalées sur une période de 6 mois, pouvaient avoir des effets bénéfiques sur les niveaux d'anxiété de patients diagnostiqués pour un trouble panique avec ou sans comorbidités psychiatriques. (91) La sévérité des symptômes a été évaluée grâce à différentes échelles de référence (Annexes 7 et 8) qui ont toutes permis d'en arriver aux mêmes conclusions. Ainsi, après 3 sessions d'inhalation, le niveau d'anxiété général des patients avait déjà diminué de manière significative et à la fin du traitement, les patients avec et sans comorbidités étaient tous revenus à des niveaux d'anxiété définis comme normaux et les attaques de panique dont ils étaient victimes avaient disparu.

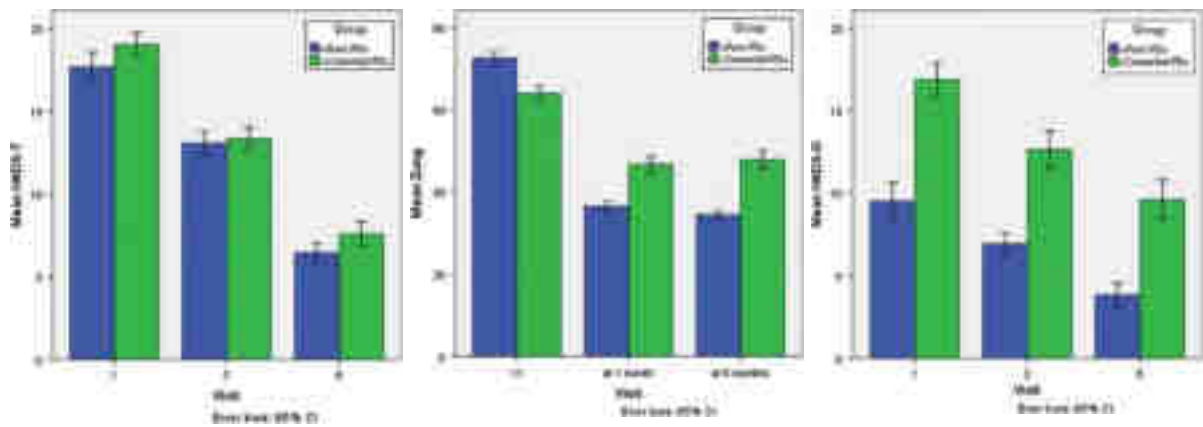


Figure 22 : Evolution des scores aux questionnaires HADS-T / Mean-Zung / HADS-D (91)

En ce qui concerne les effets secondaires, le Xénon a été bien toléré dans la grande majorité des cas, puisque les seuls patients ayant quitté l'étude à cause de maux de tête et de vertiges présentaient tous, avant de participer à l'étude, de légères affections vasculaires cérébrales. (91)

## Conclusion

Ce travail nous a permis dans un premier temps d'établir une description du trouble panique, une pathologie caractérisée par des attaques de panique récurrentes et inattendues qui entraînent l'apparition de craintes persistantes ou de comportements d'évitement chez l'individu. Nous avons pu constater que, comme dans les autres troubles anxieux, il est recommandé au patient d'adopter une alimentation équilibrée, une consommation raisonnable de neurostimulants, d'avoir un sommeil de qualité et de pratiquer une activité physique régulière afin de limiter au mieux les sources potentielles d'anxiété. Ces mesures hygiéno-diététiques étant pour la plupart insuffisantes pour traiter la pathologie, elles doivent s'accompagner d'une prise en charge médicamenteuse et d'un suivi psychologique.

Les benzodiazépines ont prouvé leur efficacité dans le traitement symptomatique des attaques de panique, mais leur balance bénéfice-risque est trop défavorable pour en faire une solution thérapeutique satisfaisante dans la prise en charge du trouble panique. Elles restent malgré tout prescrites trop largement dans les troubles anxieux en raison notamment d'un manque d'information des praticiens. Dans les cas où elles sont utilisées, elles doivent l'être ponctuellement comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention et faire l'objet d'une surveillance accrue de la part du médecin traitant pour éviter les abus et les mésusages. On leur préférera logiquement les traitements recommandés en 1<sup>ère</sup> intention, qui sont la TCC et les IRS.

La TCC est la méthode de suivi psychologique la plus répandue à l'heure actuelle dans la prise en charge du trouble panique et elle apparaît sur le papier comme la solution idéale pour traiter les patients. En effet, l'objectif de ce type de thérapie est d'enseigner au patient l'observation et la compréhension de ses symptômes, afin qu'il apprenne à contrôler lui-même son anxiété, sans se reposer sur une prise médicamenteuse.

Malheureusement, l'arrivée récente de la pandémie de COVID-19 et de ses contraintes a entraîné une augmentation brutale du nombre de personnes souffrant de manifestations anxieuses et de dépression. (75) Les psychothérapeutes pratiquant la TCC étant relativement peu nombreux, obtenir un suivi régulier et personnalisé est devenu mission impossible pour les patients, qui sont donc plus souvent orientés vers les IRS ou les benzodiazépines, car plus faciles d'accès.

Les IRS sont une classe de médicaments psychotropes apparus à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle et qui ont dans un premier temps été développés pour traiter la dépression. Depuis, le Citalopram, l'Escitalopram, la Paroxétine, la Sertraline et la Venlafaxine se sont également imposés comme les traitements médicamenteux de référence dans la prise en charge des troubles anxieux, et ce, sans que les mécanismes à l'origine de leurs effets thérapeutiques ne soient entièrement compris.



Bien qu'ils soient à l'origine d'un certain nombre d'effets indésirables relativement handicapant pour le patient (troubles sexuels, prise de poids, risques cardiaques, ...), leur balance bénéfice-risque demeure suffisamment intéressante pour qu'ils soient utilisés comme traitement de premier choix dans le trouble panique. En pratique, ils semblent en effet atténuer suffisamment l'anxiété des patients pour leur permettre de mener une vie quasi-normale.

Concernant l'efficacité de chacun des traitements, il est intéressant de noter que les méta-analyses indépendantes (à savoir non financées par des laboratoires pharmaceutiques) destinées à quantifier les bénéfices associés aux séances de TCC ou à la prise d'IRS sont peu nombreuses, et comportent des données de qualité trop faible pour pouvoir être exploitées en tant que preuve de la supériorité de l'un ou l'autre traitement. Il a en revanche été prouvé que leur association représente la méthode thérapeutique la plus efficace dans la prise en charge du trouble panique.

Pour finir, en ce qui concerne la recherche de nouveaux traitements, force est de constater qu'elle n'a pour le moment pas permis d'identifier de réelle alternative thérapeutique à la combinaison IRS + TCC traditionnellement indiquée en 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge du trouble panique. En effet, les études pré-cliniques et cliniques de phase 1 portant sur les antagonistes OX1R ont abouti à des conclusions contradictoires, et les études portant sur l'utilisation de la D-cyclosérine n'ont pas conclu à une supériorité par rapport au placebo. L'inhalation de Xénon, utilisée habituellement en anesthésie, est récemment apparue comme une perspective thérapeutique intéressante pour traiter les patients atteints de trouble panique. Cependant, le protocole n'a pour le moment pas fait l'objet de suffisamment d'études pour que le traitement fasse l'objet d'une extension d'indication.

## Bibliographie

1. Définitions : anxiété - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur:  
<https://proofpointisolation.com/browser?url=https%3A%2F%2Fwww.larousse.fr%2Fdictionnaires%2Ffrançais%2Fanxi%25C3%25A9t%25C3%25A9%2F4369>
2. Anxiété [Internet]. Association des médecins psychiatres du Québec. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://ampq.org/info-maladie/anxiete/>
3. Crocq MA, Guelfi JD. DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
4. Mar 20, 2023. Latest Federal Data Show That Young People Are More Likely Than Older Adults to Be Experiencing Symptoms of Anxiety or Depression [Internet]. KFF. 2023 [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/press-release/latest-federal-data-show-that-young-people-are-more-likely-than-older-adults-to-be-experiencing-symptoms-of-anxiety-or-depression/>
5. Mental disorders [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
6. Chodavadia P, Teo I, Poremski D, Fung DSS, Finkelstein EA. Prevalence and economic burden of depression and anxiety symptoms among Singaporean adults: results from a 2022 web panel. *BMC Psychiatry*. 14 févr 2023;23:104.
7. Tovote P, Fadok JP, Lüthi A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nat Rev Neurosci*. juin 2015;16(6):317-31.
8. Amygdala | Definition, Function, Location, & Facts | Britannica [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/amygdala>
9. Thalamus: What It Is, Function & Disorders [Internet]. Cleveland Clinic. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22652-thalamus>
10. Avery SN, Clauss JA, Blackford JU. The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology*. janv 2016;41(1):126-41.
11. Kim JE, Dager SR, Lyoo IK. The role of the amygdala in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies. *Biol Mood Anxiety Disord*. 20 nov 2012;2:20.

12. Asami T, Yoshida H, Takaishi M, Nakamura R, Yoshimi A, Whitford TJ, et al. Thalamic shape and volume abnormalities in female patients with panic disorder. *PLoS ONE*. 19 déc 2018;13(12):e0208152.
13. Brinkmann L, Buff C, Feldker K, Tupak SV, Becker MPI, Herrmann MJ, et al. Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychol Med*. nov 2017;47(15):2675-88.
14. Nervous system - Dopamine, Serotonin, GABA, and Glycine | Britannica [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/nervous-system/Dopamine>
15. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am*. sept 2009;32(3):549-75.
16. Anxiety disorders - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/anxiety/symptoms-causes/syc-20350961>
17. <https://www.facebook.com/nhswebsite>. Panic disorder [Internet]. nhs.uk. 2021 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/panic-disorder/>
18. Anxiété - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete.html>
19. Angst J. Panic disorder: History and epidemiology. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 1998;13 Suppl 2:51s-5s.
20. American Psychiatric Association. DSM-III-R : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. Paris : Masson; 1989 [cité 30 mai 2023]. 666 p. Disponible sur: <http://archive.org/details/dsmiiirmanueldia0000amer>
21. Crowe RR, Noyes R, Pauls DL, Slymen D. A family study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. oct 1983;40(10):1065-9.
22. Na HR, Kang EH, Lee JH, Yu BH. The Genetic Basis of Panic Disorder. *J Korean Med Sci*. juin 2011;26(6):701-10.
23. Mufford MS, van der Meer D, Andreassen OA, Ramesar R, Stein DJ, Dalvie S. A review of systems biology research of anxiety disorders. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. 2021;43(4):414-23.

24. Recommandations Trouble panique [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-panique-3330.html>
25. de Jonge P, Roest AM, Lim CCW, Florescu SE, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety*. déc 2016;33(12):1155-77.
26. Srivastava K. Urbanization and mental health. *Ind Psychiatry J*. 2009;18(2):75-6.
27. Shahbazi F, Shahbazi M, Poorolajal J. Association between socioeconomic inequality and the global prevalence of anxiety and depressive disorders: an ecological study. *Gen Psychiatry*. 16 mai 2022;35(3):e100735.
28. Li SH, Graham BM. Why are women so vulnerable to anxiety, trauma-related and stress-related disorders? The potential role of sex hormones. *Lancet Psychiatry*. janv 2017;4(1):73-82.
29. Marques AA, Bevilaqua MC do N, da Fonseca AMP, Nardi AE, Thuret S, Dias GP. Gender Differences in the Neurobiology of Anxiety: Focus on Adult Hippocampal Neurogenesis. *Neural Plast*. 2016;2016:5026713.
30. Henriksson M, Wall A, Nyberg J, Adiels M, Lundin K, Bergh Y, et al. Effects of exercise on symptoms of anxiety in primary care patients: A randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 15 janv 2022;297:26-34.
31. Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, et al. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutr Rev*. 24 mai 2020;79(3):247-60.
32. Klevebrant L, Frick A. Effects of caffeine on anxiety and panic attacks in patients with panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;74:22-31.
33. <https://www.facebook.com/nhswebsite>. Overview - Cognitive behavioural therapy (CBT) [Internet]. nhs.uk. 2021 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/talking-therapies-and-counselling/cognitive-behavioural-therapy-cbt/overview/>
34. Pompoli A, Furukawa TA, Imai H, Tajika A, Efthimiou O, Salanti G. Psychological therapies for panic disorder with or without agoraphobia in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 avr 2016;2016(4):CD011004.

35. Haute Autorité de Santé - Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete)
36. Benzodiazépines [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
37. Rivière P. Benzodiazépine et Alzheimer : le risque augmente avec la durée de l'exposition [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2014 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/benzodiazepine-et-alzheimer-le-risque-augmente-avec-la-duree-de-lexposition/15346/>
38. Benzodiazepine Use and the Risk of Dementia [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.psychiatrictimes.com/view/benzodiazepine-use-risk-dementia>
39. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
40. \*Antidépresseurs : Les points essentiels [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidepresseurs-les-points-essentiels>
41. Serotonin | Definition, Functions, & Facts | Britannica [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/science/serotonin>
42. Tryptophane. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tryptophane&oldid=203526530>
43. Sérotonine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9rotonine&oldid=204475615>
44. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. L'Encéphale. 1 juin 2016;42(3):255-63.
45. Folly-Adjon W. Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances relatives dans les principales pathologies neurodégénératives. 2019.

46. Luo Y, Kataoka Y, Ostinelli EG, Cipriani A, Furukawa TA. National Prescription Patterns of Antidepressants in the Treatment of Adults With Major Depression in the US Between 1996 and 2015: A Population Representative Survey Based Analysis. *Front Psychiatry*. 14 févr 2020;11:35.
47. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>
48. Inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-mixtes-de-recapture-de-la-serotonine-et-de-la-noradrenaline-irsna>
49. Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhibiteur\\_s%C3%A9lectif\\_de\\_la\\_recapture\\_de\\_la\\_s%C3%A9rotonine&oldid=202737166](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhibiteur_s%C3%A9lectif_de_la_recapture_de_la_s%C3%A9rotonine&oldid=202737166)
50. Venlafaxine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Venlafaxine&oldid=204309584>
51. Clomipramine. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Clomipramine&oldid=188679774>
52. SEROPRAM (citalopram (bromhydrate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983567/fr/seropram-citalopram-bromhydrate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983567/fr/seropram-citalopram-bromhydrate-de)
53. SEROPRAM 20 mg cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/seropram-20-mg-cp-pellic-sec-15000.html>
54. SEROPLEX (escitalopram) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984493/fr/seroplex-escitalopram](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984493/fr/seroplex-escitalopram)
55. SEROPLEX 10 mg cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/seroplex-10-mg-cp-pellic-sec-19846.html>
56. DEROXAT (paroxétine (chlorhydrate de) hémihydraté) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983706/fr/deroxat-paroxetine-chlorhydrate-de-hemihydrate](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983706/fr/deroxat-paroxetine-chlorhydrate-de-hemihydrate)

57. DEROXAT 20 mg cp pellic séc [Internet]. VIDAL. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/deroxat-20-mg-cp-pellic-sec-4962.html>
58. deroxat\_avis1\_ri\_ct10313\_2013-04-22\_11-21-7\_690.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/deroxat\\_avis1\\_ri\\_ct10313\\_2013-04-22\\_11-21-7\\_690.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/deroxat_avis1_ri_ct10313_2013-04-22_11-21-7_690.pdf)
59. ZOLOFT (sertraline) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2984818/fr/zoloft-sertraline](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984818/fr/zoloft-sertraline)
60. EFFEXOR (venlafaxine (chlorhydrate de)) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2983576/fr/effexor-venlafaxine-chlorhydrate-de](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983576/fr/effexor-venlafaxine-chlorhydrate-de)
61. CT-15435\_ANAFRANIL\_PIS\_RI\_AvisPostObs\_CT15435.pdf [Internet]. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15435\\_ANAFRANIL\\_PIS\\_RI\\_AvisPostObs\\_CT15435.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15435_ANAFRANIL_PIS_RI_AvisPostObs_CT15435.pdf)
62. Cusin C, Fava M, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Beasley CM, et al. Early symptomatic worsening during treatment with fluoxetine in major depressive disorder: prevalence and implications. *J Clin Psychiatry*. janv 2007;68(1):52-7.
63. Fischer AG, Jocham G, Ullsperger M. Dual serotonergic signals: a key to understanding paradoxical effects? *Trends Cogn Sci*. 1 janv 2015;19(1):21-6.
64. Johnson MD. Synaptic glutamate release by postnatal rat serotonergic neurons in microculture. *Neuron*. 1 févr 1994;12(2):433-42.
65. Fast Synaptic Subcortical Control of Hippocampal Circuits [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1178307>
66. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord*. 1 avr 2004;79(1):137-47.
67. Selective siRNA-mediated suppression of 5-HT1A autoreceptors evokes strong anti-depressant-like effects | *Molecular Psychiatry* [Internet]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/mp201192>
68. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 17 mars 2005;352(11):1112-20.

69. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med*. nov 2016;83(11):810-7.
70. <https://www.facebook.com/nhswebsite>. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) [Internet]. nhs.uk. 2021 [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/>
71. Delaney C, Gien J, Roe G, Isenberg N, Kailey J, Abman SH. Serotonin contributes to high pulmonary vascular tone in a sheep model of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 15 juin 2013;304(12):L894-901.
72. Andrade C. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use in Pregnancy and Risk of Postpartum Hemorrhage. *J Clin Psychiatry*. 4 avr 2022;83(2):40446.
73. Hensler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arzteblatt Int*. 17 mai 2019;116(20):355-61.
74. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant Discontinuation Syndrome. *Am Fam Physician*. 1 août 2006;74(3):449-56.
75. Csoka AB, Bahrick A, Mehtonen OP. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med*. janv 2008;5(1):227-33.
76. Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, et al. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 mars 2019;3(3):CD010677.
77. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combination of psychotherapy and benzodiazepines versus either therapy alone for panic disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 14 mai 2007;7:18.
78. Imai H, Tajika A, Chen P, Pompoli A, Furukawa TA. Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 oct 2016;10(10):CD011170.
79. Bighelli I, Trespidi C, Castellazzi M, Cipriani A, Furukawa TA, Girlanda F, et al. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 sept 2016;9(9):CD011567.

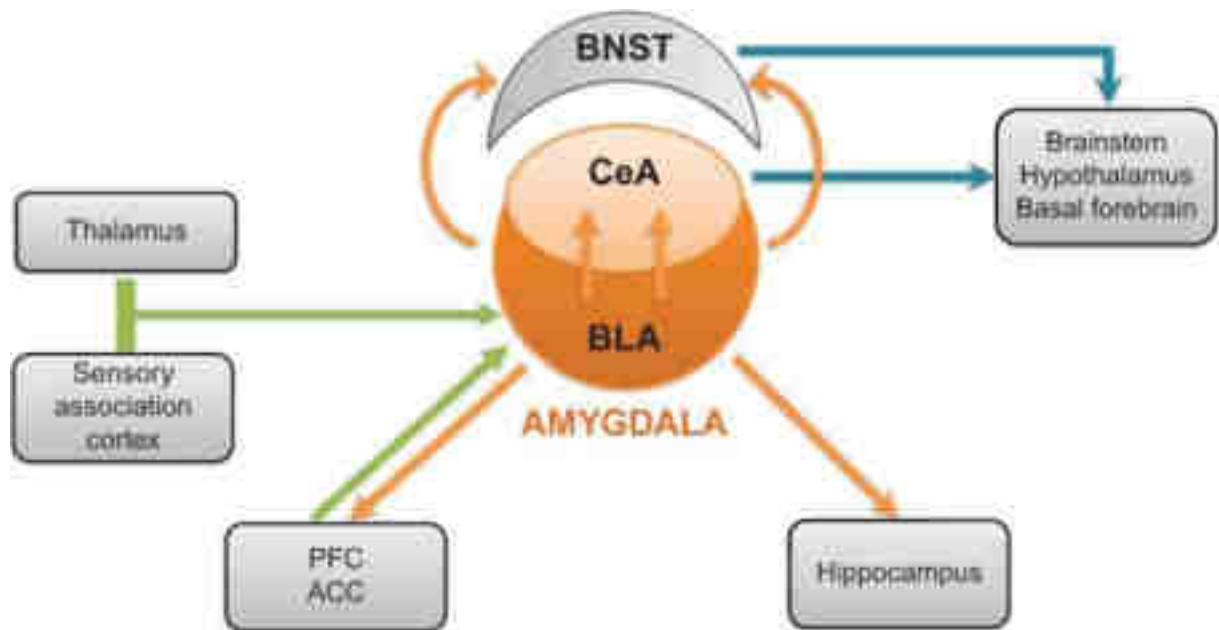


80. Bighelli I, Castellazzi M, Cipriani A, Girlanda F, Guaiana G, Koesters M, et al. Antidepressants versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 avr 2018;4(4):CD010676.
81. Caldirola D, Alciati A, Cuniberti F, Perna G. Experimental Drugs for Panic Disorder: An Updated Systematic Review. *J Exp Pharmacol.* 2021;13:441-59.
82. Orexin. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Orexin&oldid=1157643503>
83. Bonaventure P, Yun S, Johnson PL, Shekhar A, Fitz SD, Shireman BT, et al. A selective orexin-1 receptor antagonist attenuates stress-induced hyperarousal without hypnotic effects. *J Pharmacol Exp Ther.* mars 2015;352(3):590-601.
84. Johnson PL, Federici LM, Fitz SD, Renger JJ, Shireman B, Winrow CJ, et al. OREXIN 1 AND 2 RECEPTOR INVOLVEMENT IN CO<sub>2</sub> -INDUCED PANIC-ASSOCIATED BEHAVIOR AND AUTONOMIC RESPONSES. *Depress Anxiety.* sept 2015;32(9):671-83.
85. Bonaventure P, Dugovic C, Shireman B, Preville C, Yun S, Lord B, et al. Evaluation of JNJ-54717793 a Novel Brain Penetrant Selective Orexin 1 Receptor Antagonist in Two Rat Models of Panic Attack Provocation. *Front Pharmacol.* 2017;8:357.
86. Salvatore G, Bonaventure P, Shekhar A, Johnson PL, Lord B, Shireman BT, et al. Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans. *Transl Psychiatry.* 7 sept 2020;10(1):308.
87. Kaufmann P, Ort M, Golor G, Kornberger R, Dingemans J. Multiple-dose clinical pharmacology of the selective orexin-1 receptor antagonist ACT-539313. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 8 juin 2021;108:110166.
88. Rodrigues H, Figueira I, Lopes A, Gonçalves R, Mendlowicz MV, Coutinho ESF, et al. Does D-cycloserine enhance exposure therapy for anxiety disorders in humans? A meta-analysis. *PloS One.* 2014;9(7):e93519.
89. Otto MW, Pollack MH, Dowd SM, Hofmann SG, Pearlson G, Szuhany KL, et al. RANDOMIZED TRIAL OF D-CYCLOSERINE ENHANCEMENT OF COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY FOR PANIC DISORDER. *Depress Anxiety.* août 2016;33(8):737-45.
90. Hofmeijer-Sevink MK, Duits P, Rijkeboer MM, Hoogendoorn AW, van Megren HJ, Vulink NC, et al. No Effects of D-Cycloserine Enhancement in Exposure With Response Prevention Therapy in

Panic Disorder With Agoraphobia: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol.* oct 2017;37(5):531-9.

91. Xenon in the treatment of panic disorder: an open label study [Internet]. Bing. [cité 31 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bing.com/search?q=Xenon+in+the+treatment+of+panic+disorder%3A+an+open+label+study&cvid=d4987c420ce64e88b73970b34c55a80e&aqs=edge.0.69i59j69i61j69i11004.221j0j4&FORM=ANAB01&PC=U531>
92. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: A disturbance of modulation. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 14 janv 2015;11:165-75.
93. Calhoon GG, Tye KM. Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci.* oct 2015;18(10):1394-404.
94. Psychometric Properties of the Mobility Inventory for Agoraphobia: Convergent, Discriminant, and Criterion-Related Validity - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005789411000633>
95. Zung Self-Rating Anxiety Scale | PDF | Diseases And Disorders | Clinical Medicine [Internet]. Scribd. [cité 2 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.scribd.com/document/441702733/zung-self-rating-anxiety-scale>
96. Rishi P, Rishi E, Maitray A, Agarwal A, Nair S, Gopalakrishnan S. Hospital anxiety and depression scale assessment of 100 patients before and after using low vision care: A prospective study in a tertiary eye-care setting. *Indian J Ophthalmol.* 11 janv 2017;65(11):1203.

## Annexe 1 : Neural circuits implicated in anxiety disorders (92)



Green arrows: principal inputs to the BLA;  
orange arrows: principal outputs of the BLA;  
blue arrows: principal outputs of the CeA and BNST.

### Abbreviations:

ACC, anterior cingulate cortex;  
BLA, basolateral amygdala;  
BNST, bed nucleus of the stria terminalis;  
CeA, central nucleus of the amygdala;  
PFC, prefrontal cortex.

## **Annexe 2 : Circuit organization in anxiety (93)**

Red, anxiogenic pathway ;

Blue, anxiolytic pathway.

ad, anterodorsal nucleus of the BNST ;

AHA, anterior hypothalamic area ;

BLA, basolateral amygdala ;

BNST, bed nucleus of the stria terminalis ;

CeA, central amygdala ;

CeL, lateral subdivision of the central amygdala ;

CeM, centromedial subdivision of the amygdala ;

DVC, dorsal vagal complex ;

IL, infralimbic division of the mPFC ;

LH, lateral hypothalamus ;

LS, lateral septum ;

mPFC, medial prefrontal cortex ;

NAc, nucleus accumbens ;

ov, oval nucleus of the BNST ;

PAG, periaqueductal gray ;

PB, parabrachial nucleus ;

PL, prelimbic division of the mPFC ;

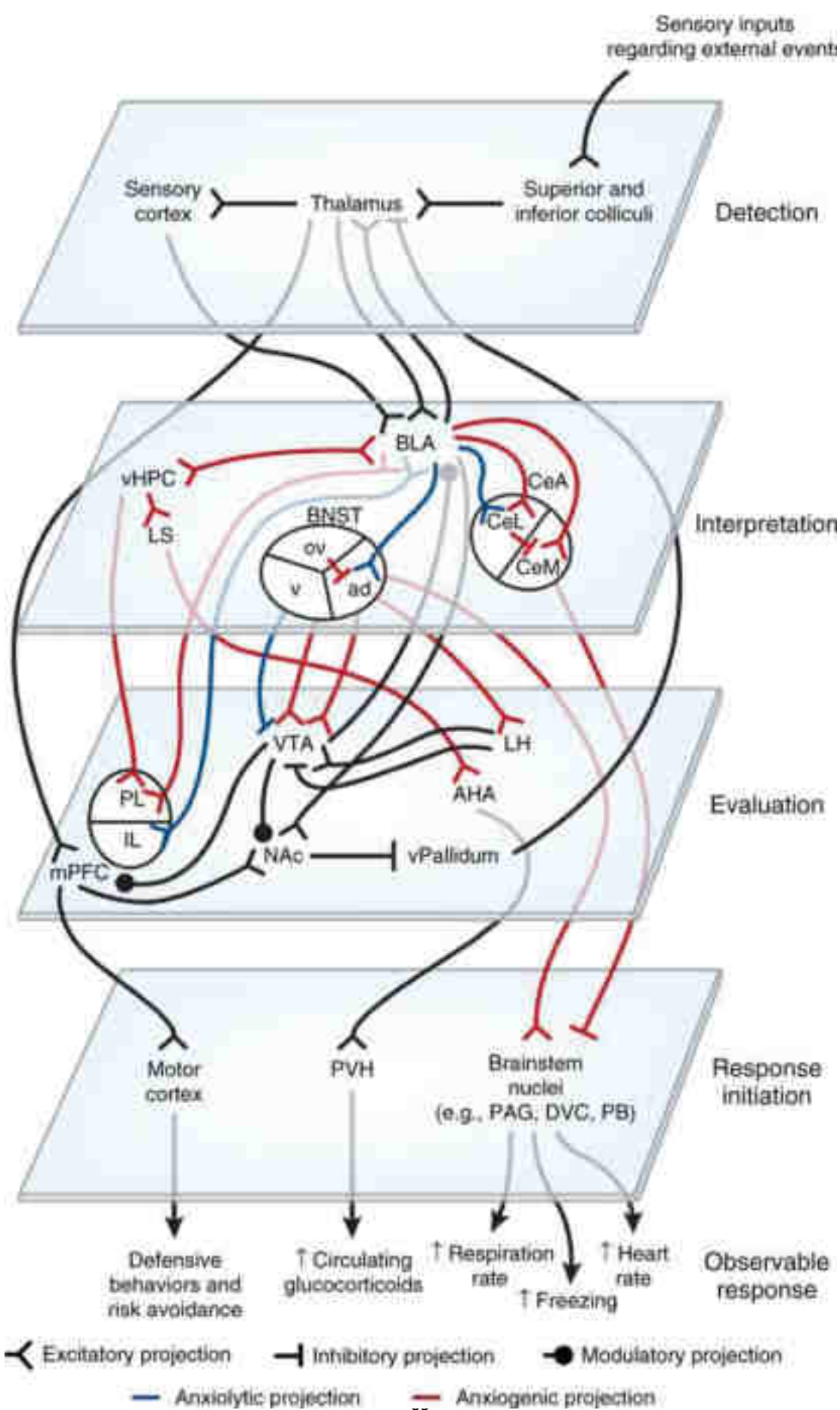
PVH, paraventricular nucleus of the hypothalamus ;

v, ventral BNST ;

vHPC, ventral hippocampus ;

vPallidum, ventral pallidum ;

VTA, ventral tegmental area.



Y Excitatory projection    T Inhibitory projection    ● Modulatory projection  
 — Anxiolytic projection    — Anxiogenic projection

### **Annexe 3 : The anxiety network. (7)**

BLA, basolateral amygdala ;

adBNST, anterodorsal bed nucleus of the stria terminalis ;

vHC, ventral hippocampus ;

CEA, central amygdala ;

HYP, hypothalamus ;

LC, locus coeruleus ;

LS, lateral septum ;

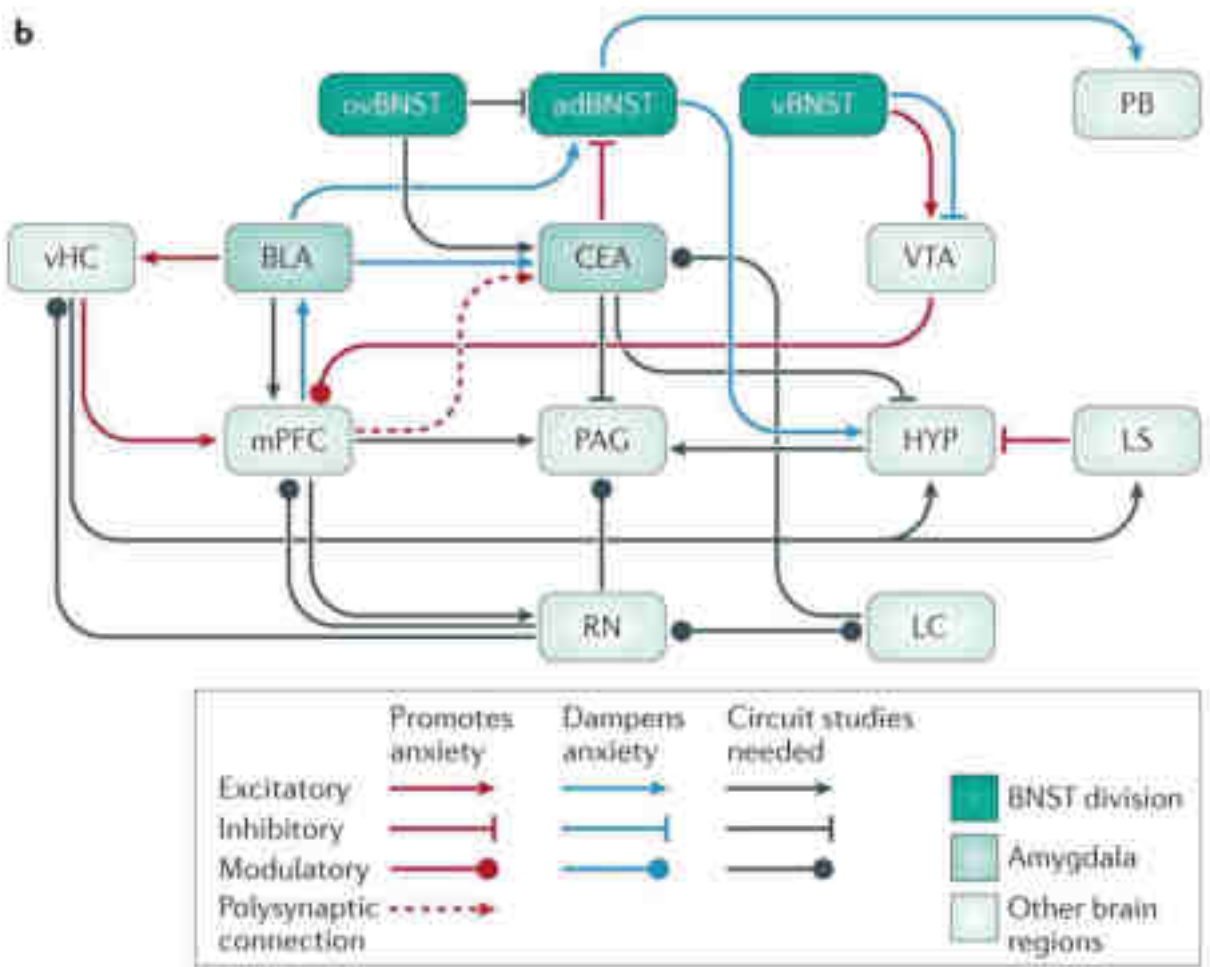
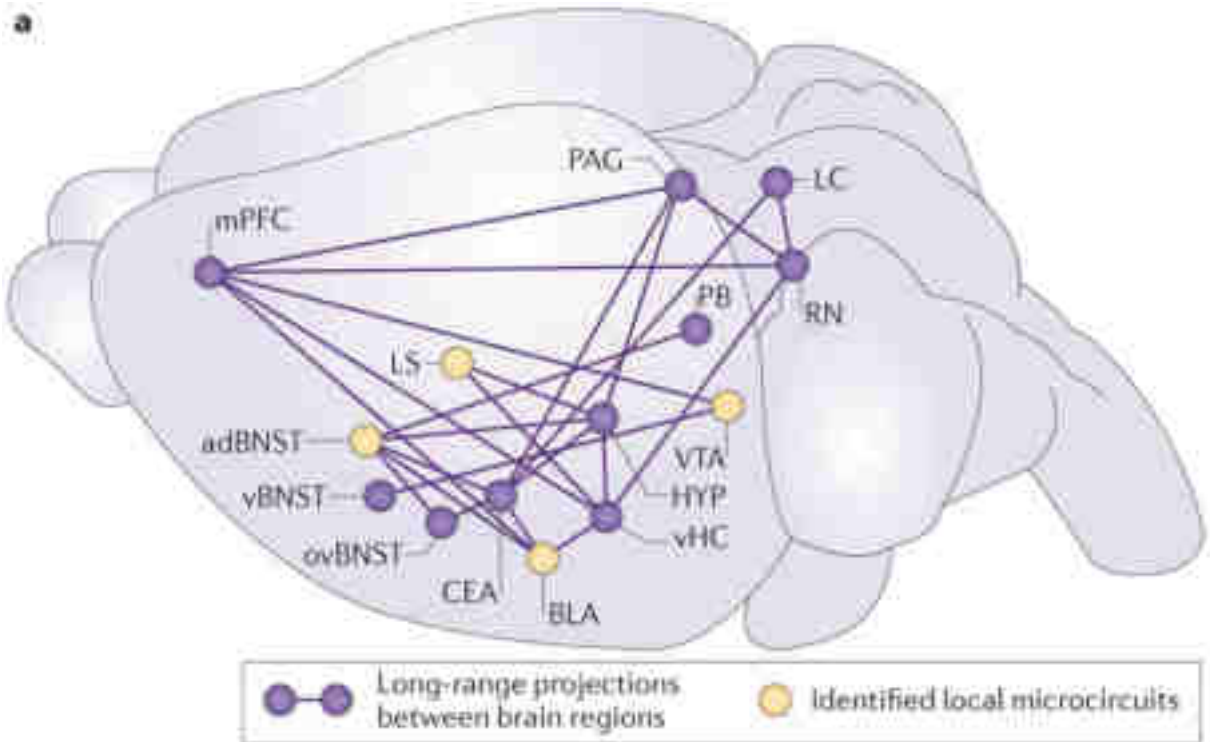
mPFC, medial prefrontal cortex ;

ovBNST, oval BNST ;

PAG, periaqueductal grey ;

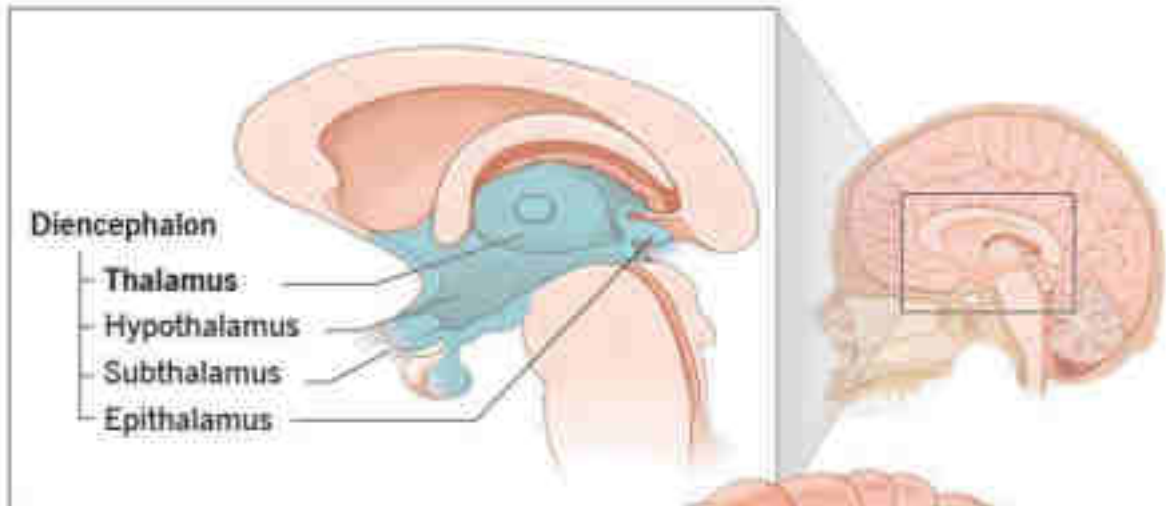
PB, parabrachial nucleus ;

RN, raphe nuclei.

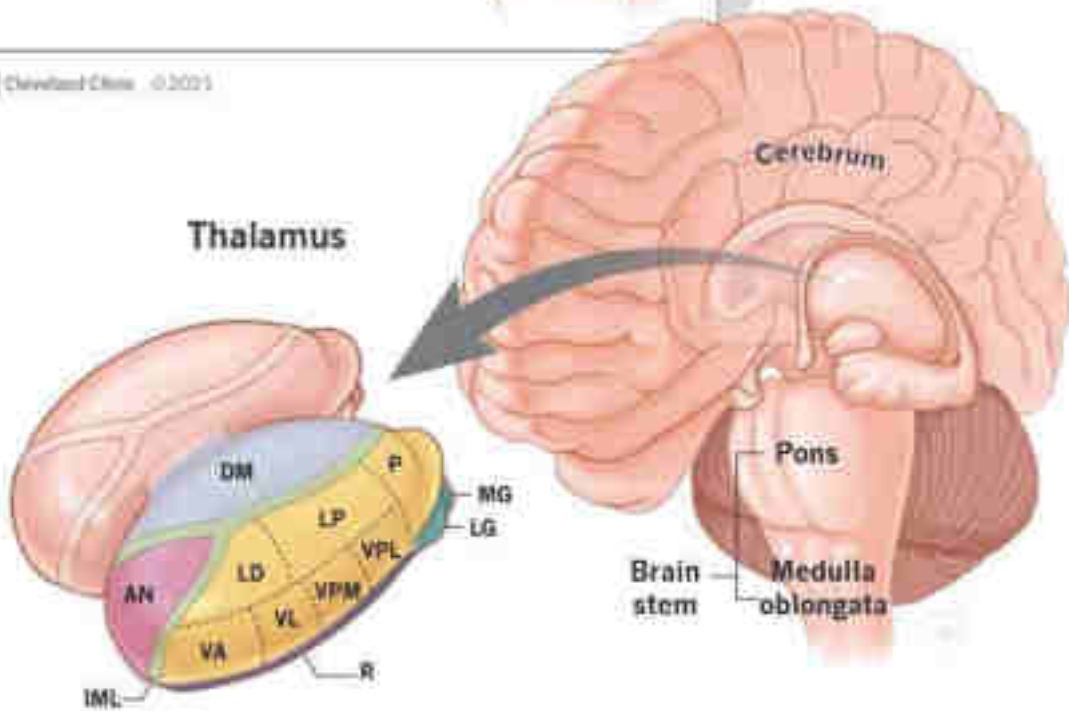


Annexe 4 : Thalamus (9)

**Anatomy of the thalamus**  
*Diencephalon and the nuclei of the thalamus*



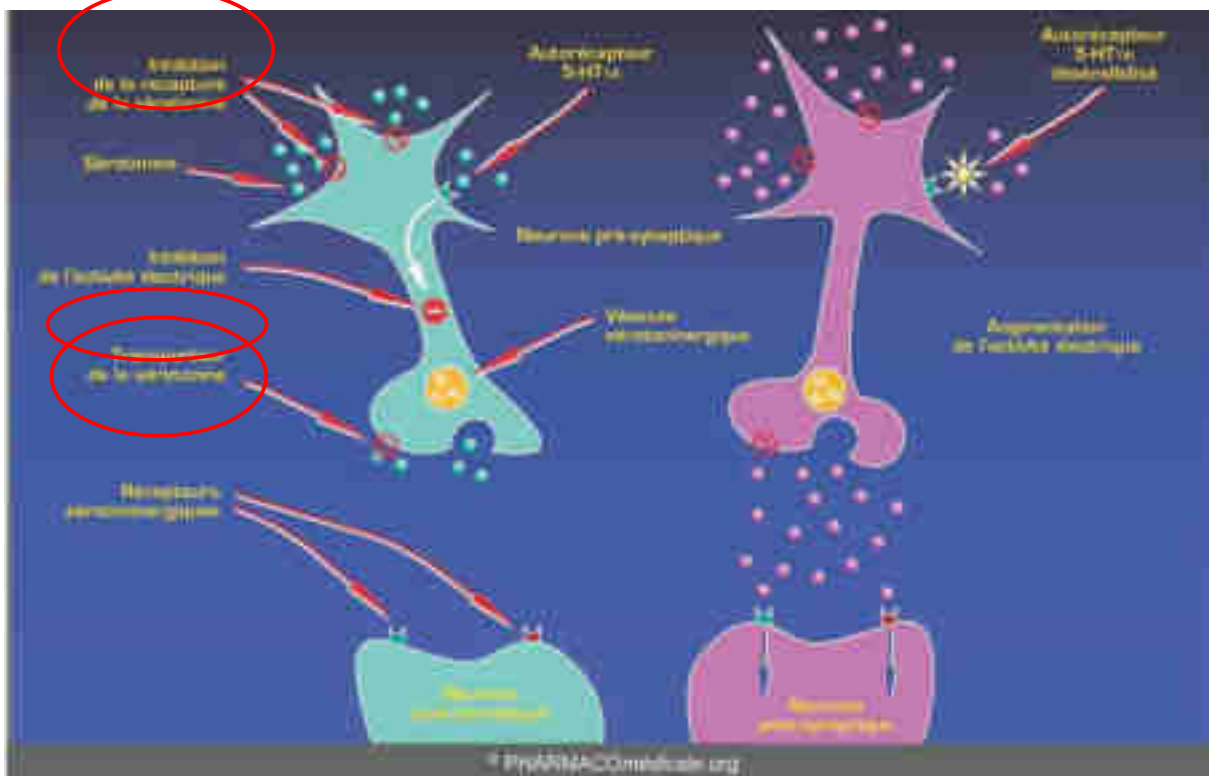
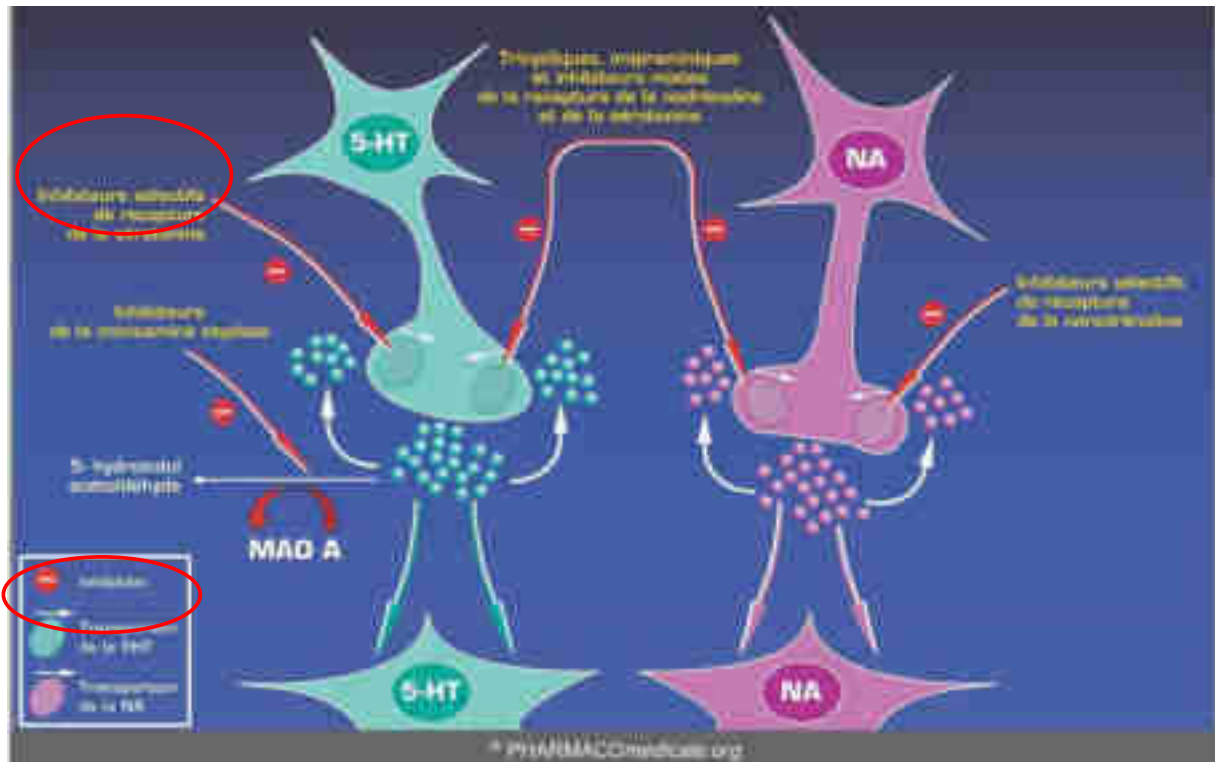
Cleveland Clinic ©2021



AN	Anterior nucleus	VL	Ventrolateral nucleus
IML	Internal medullary lamina	VPM	Ventral posteromedial nucleus
DM	Dorsomedial nucleus	VPL	Ventral posterolateral nucleus
LD	Lateral dorsal nucleus	MG	Medial geniculate nucleus
LP	Lateral posterior nucleus	LG	Lateral geniculate nucleus
P	Pulvinar nucleus	R	Reticular nucleus
VA	Ventral anterior nucleus		



Annexe 5 : Mécanisme d'action des IRS (40)



## Annexe 6 : Mobility Inventory (MI) (94)

### MOBILITY INVENTORY

1. Please indicate the degree to which you avoid the following places or situations because of discomfort or anxiety. Rate your amount of avoidance when you are with a trusted companion and when you are alone. Do this by using the following scale:

1	2	3	4	5
Never avoid	Rarely avoid	Avoid about half of the time	Avoid most of the time	Always avoid

Circle the number for each situation or place under both conditions: when accompanied and when alone. Leave blank situations that do not apply to you.

#### Places

	When accompanied					When alone				
Theaters	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Supermarkets	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Shopping malls	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Classrooms	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Department stores	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Restaurants	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Museums	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Elevators	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Auditoriums/stadiums	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Garages	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
High places	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Enclosed spaces	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

#### Open spaces

	When accompanied					When alone				
Outside (e.g., fields, wide streets, courtyards)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Inside (e.g., large rooms, lobbies)	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

#### Riding in

	When accompanied					When alone				
Buses	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Trains	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Subways	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Airplanes	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Boats	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

#### Driving or riding in a car

	When accompanied					When alone				
At anytime	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
On expressways	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

#### Situations

	When Accompanied					When Alone				
Standing in lines	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Crossing bridges	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Parties or social gatherings	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Walking on the street	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Staying home alone						1	2	3	4	5
Being far away from home	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Other (specify):	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

2. After completing the first step, circle the five items with which you are most concerned. Of the items listed, these are the five situations or places where avoidance/anxiety most affects your life in a negative way.

**Annexe 7 : Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS) (95)**



## Zung Self-rating Anxiety Scale

Name: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_

(Circle before you fill in statements. Please read each one carefully and decide how much the statement describes how you have been feeling during the past week. Circle the appropriate number for each statement.)

	None or a little of the time	Some of the time	Good part of the time	Most or all of the time
1. I feel more nervous and anxious than usual.	1	2	3	4
2. I feel afraid for no reason at all.	1	2	3	4
3. I get upset easily or feel panicky.	1	2	3	4
4. I feel like I'm falling apart and going to pieces.	1	2	3	4
5. I feel that everything is all right with nothing bad will happen.	4	3	2	1
6. My arms and legs tingle and tremble.	1	2	3	4
7. I am bothered by headaches, neck and back pains.	1	2	3	4
8. I feel weak and get tired easily.	1	2	3	4
9. I feel calm and can sit still easily.	4	3	2	1
10. I can feel my heart pounding fast.	1	2	3	4
11. I am bothered by dizzy spells.	1	2	3	4
12. I have fainting spells or feel faint.	1	2	3	4
13. I can breathe in and out easily.	4	3	2	1
14. I get feelings of numbness and tingling in my fingers and toes.	1	2	3	4
15. I am bothered by stomachaches or indigestion.	1	2	3	4
16. I have to empty my bladder often.	1	2	3	4
17. My hands are usually dry and warm.	4	3	2	1
18. My face gets hot and flushes.	1	2	3	4
19. I fall asleep easily and get a good night's rest.	4	3	2	1
20. I have nightmares.	1	2	3	4

© 1971 by W. M. Zung, M.D. All rights reserved. This instrument is a copyrighted work of the author and is not to be reproduced without his written permission.

Score Total:

\*Look to the left for possible interpretations.

Score	Interpretation
20-44	Absence of anxiety (normal range)
45-59	Mild level of anxiety
60-74	Moderate level of anxiety
75-80	Severe level of anxiety

**Annexe 8 : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (96)**

<b>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</b>					
Tick the box beside the reply that is closest to how you have been feeling in the past week. Don't take too long over you replies: your immediate is best.					
D	A		D	A	
		<b>I feel tense or 'wound up':</b>			<b>I feel as if I am slowed down:</b>
	3	Most of the time	3		Nearly all the time
	2	A lot of the time	2		Very often
	1	From time to time, occasionally	1		Sometimes
	0	Not at all	0		Not at all
		<b>I still enjoy the things I used to enjoy:</b>			<b>I get a sort of frightened feeling like 'butterflies' in the stomach:</b>
0		Definitely as much	0		Not at all
1		Not quite so much	1		Occasionally
2		Only a little	2		Quite Often
3		Hardly at all	3		Very Often
		<b>I get a sort of frightened feeling as if something awful is about to happen:</b>			<b>I have lost interest in my appearance:</b>
	3	Very definitely and quite badly	3		Definitely
	2	Yes, but not too badly	2		I don't take as much care as I should
	1	A little, but it doesn't worry me	1		I may not take quite as much care
	0	Not at all	0		I take just as much care as ever
		<b>I can laugh and see the funny side of things:</b>			<b>I feel restless as I have to be on the move:</b>
0		As much as I always could	0		Very much indeed
1		Not quite so much now	1		Quite a lot
2		Definitely not so much now	2		Not very much
3		Not at all	3		Not at all
		<b>Worrying thoughts go through my mind:</b>			<b>I look forward with enjoyment to things:</b>
	3	A great deal of the time	0		As much as I ever did
	2	A lot of the time	1		Rather less than I used to
	1	From time to time, but not too often	2		Definitely less than I used to
	0	Only occasionally	3		Hardly at all
		<b>I feel cheerful:</b>			<b>I get sudden feelings of panic:</b>
3		Not at all	3		Very often indeed
2		Not often	2		Quite often
1		Sometimes	1		Not very often
0		Most of the time	0		Not at all
		<b>I can sit at ease and feel relaxed:</b>			<b>I can enjoy a good book or radio or TV program:</b>
	0	Definitely	0		Often
	1	Usually	1		Sometimes
	2	Not Often	2		Not often
	3	Not at all	3		Very seldom

Please check you have answered all the questions

**Scoring:**  
 Total score: Depression (D) \_\_\_\_\_ Anxiety (A) \_\_\_\_\_  
 0-7 = Normal  
 8-10 = Borderline abnormal (borderline case)  
 11-21 = Abnormal (case)

## **RESUME**

À la lecture de ce mémoire, partez à la découverte de l'un des sujets de santé publique les plus préoccupants de notre siècle : l'anxiété pathologique. Au travers de ce travail, nous découvrirons un trouble anxieux en particulier : le trouble panique, une pathologie principalement caractérisée par des attaques de panique à répétition. Après une description synthétique des mécanismes sous-jacents à l'anxiété, nous commencerons dans un premier temps par définir les troubles anxieux et le trouble panique, en nous focalisant sur l'évolution des connaissances relatives au trouble panique et sur les données statistiques dont nous disposons à l'heure actuelle. Nous étudierons dans un second temps les différentes méthodes thérapeutiques indiquées dans la prise en charge de ce trouble, puis nous concentrerons notre attention sur la place des Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine (IRS), et ce, en étudiant les avantages et les inconvénients qui peuvent être associés à leur prise. Nous examinerons ensuite les perspectives thérapeutiques futures puis nous conclurons notre travail par un cas clinique.

## **SUMMARY**

Read on to discover one of the most worrying public health issues of our century: pathological anxiety. Through this work, we will discover one anxiety disorder in particular: panic disorder, a pathology mainly characterized by recurrent panic attacks. After a brief description of the mechanisms underlying anxiety, we will begin by defining anxiety disorders and panic disorder, focusing on the evolution of knowledge about panic disorder and the statistical data currently available. Next, we'll look at the various therapeutic methods indicated in the management of this disorder, then we'll focus our attention on the place of Serotonin Reuptake Inhibitors (SRIs), studying the advantages and disadvantages that may be associated with their use. Finally, we will examine future therapeutic perspectives and conclude our work with a clinical case.