

# Apparition d'un trouble psychotique aigu chez un patient sous lévétiracétam

Megan Satala<sup>1</sup>  
Damien Goor<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistante en psychiatrie  
Centre psychiatrique Chêne aux Haies de  
l'intercommunale Gabrielle-Passelecque,  
BE, Université catholique de Louvain

<sup>2</sup> Psychiatre au service de santé mentale  
de Chapelle-aux-Champs  
à Woluwé-Saint-Lambert,  
BE, Université catholique de Louvain

Rubrique dirigée  
par Martin Reça

**Résumé.** Nous rapportons le cas d'un premier épisode psychotique chez une patiente de 35 ans, caucasienne, polytraumatisée crânienne, dépendante à l'alcool et au cannabis. Cette psychose intervient 3 mois après la modification de sa médication anti-épileptique.

Les symptômes ont complètement disparu suite au retrait de la médication par lévétiracétam.

Nous avons revu la littérature concernant le lien de causalité entre le lévétiracétam et la psychose et nous avons conclu que celui-ci pourrait avoir joué un rôle précipitant.

**Mots clés :** premier épisode psychotique, cas clinique, effet secondaire, anti-convulsivant, Belgique

**Abstract.** Emergence of an acute psychotic disorder in a patient taking Levetiracetam. We report the case of a first psychotic episode in a 35-year-old Caucasian patient who sustained a polytraumatic brain injury, and who is dependent on alcohol and cannabis. This psychosis occurred three months after the modification of his anti-epileptic medication.

The symptoms completely disappeared following the withdrawal of the Levetiracetam medication.

We reviewed the literature regarding the causal link between Levetiracetam and psychosis and concluded that it may have played a precipitous role.

**Keywords:** first psychotic episode, clinical case, side effect, anticonvulsant, Belgium

**Resumen.** Aparición de un trastorno psicótico agudo en un paciente tratado con Levetiracetam. Comunicamos el caso de un primer episodio psicótico en una paciente de 35 años, caucásica, politraumatizada craneal, dependiente del alcohol y del cannabis. Esta psicosis se produjo 3 meses después de un cambio en su medicación antiepiléptica.

Los síntomas desaparecieron completamente tras la retirada de la medicación con levetiracetam.

Revisamos la literatura relativa a la relación causal entre el levetiracetam y la psicosis y concluimos que el levetiracetam puede haber desempeñado un papel precipitante.

**Palabras clave:** primer episodio psicótico, caso clínico, efecto secundario, anti-convulsivo, Bélgica

## Introduction

Au travers de ce cas clinique, nous avons voulu nous intéresser à la psychopathologie du trouble psychotique aigu induit d'un patient avec des comorbidités et à sa prise en charge.

## Situation clinique

Notre patiente, âgée d'une trentaine d'années est née en Europe de l'Est et a émigré dans son enfance en Belgique.

**Correspondance :** M. Satala  
<megan.satala@live.be>

Les antécédents familiaux psychiatriques nous révèlent un éthylisme chronique maternel ainsi que le suicide de son frère adoptif.

Dans les antécédents médicochirurgicaux, nous notons un accident sur la voie publique en 2004 ayant entraîné un traumatisme crânien et une hémorragie cérébrale (drainée chirurgicalement), ceux-ci entraînant une épilepsie séquellaire. Cette épilepsie a été traitée par acide valproïque à libération prolongée.

Dans les antécédents personnels psychiatriques, nous retiendrons une dépendance au cannabis (> 10 joints par jour, soit plus de 4 grammes par jour) pour laquelle une hospitalisation en psychiatrie pour sevrage a eu lieu en juin 2020. Durant ce séjour, la patiente a dû intégrer en unité de soins intensifs pour des crises d'épilepsie récidivantes compliquées d'une broncho-inhalation (malgré la poursuite de l'acide valproïque). L'épilepsie

a finalement pu être stabilisée et le traitement par acide valproïque maintenu.

En septembre 2020, la patiente présente un surdosage en acide valproïque mesuré à 134 mg/dl (norme : 50-100 mg/dl) lors d'une prise de sang réalisée à l'occasion d'un contrôle en ambulatoire.

Ce surdosage persiste malgré la diminution progressive des doses prescrites. Face à cette situation, le valproate a alors été remplacé par du lévétiracétam en décembre 2020.

Trois mois plus tard, la patiente est amenée par un membre de sa famille à l'hôpital pour une prise en charge psychiatrique en urgence. Celle-ci présente un discours délirant, des troubles du comportement et de l'agressivité envers autrui.

Ainsi, la veille, pensant les reconnaître, madame a interpellé vivement plusieurs inconnus.

Le délire qu'elle présente est à thème de persécution : madame est persuadée qu'elle est la victime d'un complot dont le médecin, qui l'examine aux urgences, fait partie. Elle relate son histoire à la lumière de ce délire et fait des liens avec différents événements de sa vie : si son frère s'est suicidé, c'est qu'il devait de l'argent à des voyous qui, maintenant, s'attaquent à elle en renversant ses poubelles et en crevant ses pneus, surtout depuis qu'elle a hérité de son père deux ans plus tôt de l'argent de la maison de celui-ci.

À l'examen clinique, on peut observer que la patiente a une présentation soignée et a une bonne orientation spatiotemporelle.

Elle présente cependant une agitation psychomotrice importante et son comportement est inadéquat : elle tente, par exemple, de subtiliser le téléphone du bureau médical à plusieurs reprises.

Elle ne peut critiquer ces idées qui perturbent ses sens (madame présente des fausses reconnaissances) et son raisonnement (elle se montre interprétative).

La patiente présente des attitudes d'écoute, plaçant en faveur d'hallucinations auditives et des barrages.

Bien qu'une consommation régulière d'alcool et de cannabis nous ait été rapportée, il n'y a pas de signe clinique d'imprégnation ni de signes de sevrage lors de l'entretien réalisé par nos collègues en salle d'urgence. Le tableau clinique évoquant en première intention une décompensation psychotique, aucun examen complémentaire n'a été réalisé. La patiente présente par ailleurs des manifestations d'angoisse. L'agressivité et l'agitation sont à l'avant-plan de la symptomatologie, car elle se sent menacée.

Ce sentiment d'insécurité renvoie par ailleurs à un parcours déjà traumatique qui est saturé d'émotions et laisse peu de place à l'élaboration psychique. Cette élaboration est aussi perturbée par la consommation de cannabis [1]. La patiente témoigne cependant d'un vécu d'injustice.

Il ne semble pas étonnant alors qu'elle ne se montre compliant ni à un traitement ambulatoire ni à un traitement en hospitalisation malgré l'importance des

symptômes et l'inquiétude des soignants. Une hospitalisation sous contrainte est par conséquent envisagée.

## Intervention thérapeutique

En vertu de la loi belge du 26 juin 1990, la patiente est hospitalisée sous contrainte en psychiatrie en mars 2021,

À son arrivée dans l'unité de mise en observation, un traitement à base de rispéridone 6 mg/j, lévétiracétam 500 mg 2x/jour et de lorazépam 2,5 mg 4x/jour est instauré afin de diminuer l'angoisse et l'agitation qui lui est associée.

Le lévétiracétam 500 mg 2x/jour est quant à lui maintenu aux doses habituelles. Le lorazépam est diminué à 3x/jour après 1 semaine de traitement.

Le choix de la rispéridone s'est justifié par quatre éléments. D'une part, il a peu d'interactions médicamenteuses (par exemple, il ne diminue pas le taux plasmatique de l'acide valproïque [2]. D'autre part chez les patients souffrant d'épilepsie, il s'agit d'un traitement de premier choix car il possède un faible risque épileptogène.

La rispéridone a par ailleurs des vertus sédatives utiles dans ce cas-ci pour diminuer l'agitation de la patiente. Enfin, sa forme d'administration buvable est un bénéfice car elle permet une meilleure compliance et un meilleur contrôle des doses effectivement prises.

L'adjonction de cette médication a permis d'apaiser la patiente.

Le contact avec l'équipe soignante n'était pas facile mais la patiente a pu s'ouvrir un peu plus à ses difficultés.

Son délire restait bien présent, elle continuait à épier les caméras de surveillance de son domicile afin d'y déceler le moindre signe pouvant appuyer sa théorie et invalider son hospitalisation.

Malgré cela, après 15 jours de traitement sous rispéridone, bien que l'agitation motrice se soit améliorée, la patiente continue à surveiller son domicile à distance et reste angoissée et persécutée. Elle ne semble pas suffisamment aidée d'un point de vue pharmacologique.

Après révision de la littérature, nous avons fait l'hypothèse d'un AIPD (*antiepileptics induced psychotic disorder*) en raison de l'instauration récente de lévétiracétam [3, 4].

Une modification de traitement est décidée avec réinstauration de l'acide valproïque à libération prolongée à doses progressives. L'acide valproïque à doses réduites (500 mg) et lévétiracétam (500 mg) sont pris simultanément. Par la suite, le lévétiracétam sera supprimé et l'acide valproïque majoré à 500 mg 2x/jour. Le changement de traitement s'effectuera en 3 jours.

Quinze jours après la réinstauration de l'acide valproïque (la patiente prenait alors de la rispéridone depuis un mois), l'état de notre patiente s'est amélioré. En effet, les idées délirantes ont pu disparaître et la

patiente s'est montrée moins méfiante et une prise en charge ambulatoire a pu se mettre en place, avec monitoring du dosage sanguin d'acide valproïque en ambulatoire.

Aucun électroencéphalogramme n'a été réalisé lors de l'hospitalisation de la patiente.

## Discussion

Plusieurs facteurs de risque de crise psychotique aiguë ont pu être mis en évidence dans l'histoire médicale de notre patiente. Une révision de la littérature nous a permis d'étoffer notre diagnostic différentiel comme suit.

### *Delirium*

Cela a été notre première hypothèse diagnostique, étant donné l'antécédent d'éthylisme chronique de la patiente et l'agitation psychomotrice. Cependant celle-ci était bien orientée dans le temps et dans l'espace à l'arrivée, elle ne présentait aucun signe de sevrage et son état de vigilance n'était pas altéré.

### *Trouble psychotique induit par l'alcool*

Le passé d'éthylisme chronique nous a fait penser que le tableau clinique pouvait découler d'une intoxication aiguë à l'alcool. Cependant, l'état de la patiente ne présentait pas de signes d'imprégnation lors de notre premier entretien.

### *Trouble psychotique induit par le cannabis*

La dépendance au cannabis avec une consommation massive (> 10 joints/j soit plus de 4 g de cannabis/j) nous a fait évoquer ce diagnostic.

En effet, le cannabis est la substance psychoactive la plus communément utilisée à travers le monde. Nombreuses sont les études s'intéressant aux liens entre la psychose et le cannabis [5, 6]. Les symptômes les plus fréquemment associés au trouble psychotique induit par le cannabis sont les hallucinations et la paranoïa, ce qui était le cas de notre patiente. Habituellement, l'épisode se résout en 1 jour ou moins et dans une minorité des cas, les symptômes peuvent durer jusqu'à 4 semaines. Le risque est d'ailleurs majoré en cas de prise concomitante d'autres substances psychoactives telles que l'alcool.

Dans le cas de notre patiente, il y avait une consommation concomitante d'alcool.

Cependant, la persistance des symptômes dans le temps malgré le traitement antipsychotique nous a poussés à envisager une autre cause au délire ou, pour le moins, d'autres facteurs favorisant cette décompensation.

### *Phase maniaque*

L'arrêt de l'acide valproïque est une cause courante de décompensation maniaque chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire. Cette hypothèse diagnostique n'a pas été retenue au vu de l'absence d'antécédents de trouble bipolaire. La patiente ne présentait pas, par ailleurs, de signe typique d'une phase maniaque. Elle était normothymique, ne présentait pas d'idéation mégalomaniacale et ne présentait pas de trouble du sommeil ni de l'appétit.

### *Crises d'épilepsie*

Le tableau de psychose ici décrit pourrait être dû à des crises d'épilepsie, d'autant que la patiente présente de nombreux facteurs de risque (antécédent de traumatisme crânien, consommation d'alcool et de cannabis).

Il existe deux cas de figure :

- soit ce sont des symptômes psychotiques survenant pendant ou juste après une crise d'épilepsie (psychose inter- ou post-ictale). La prévalence de la psychose chez un patient psychotique est d'ailleurs de 7 %. [2, 7].

- soit les symptômes psychotiques se manifestent alors que l'électroencéphalogramme est normal. On parle alors de normalisation forcée, phénomène décrit par Landot [8].

L'histoire clinique de la patiente n'indique pas de crise récente sous la forme habituelle (crise tonico-clonique). On ne peut cependant exclure que la réinstauration de l'acide valproïque et l'arrêt du lévétiracétam aient également permis une meilleure stabilisation de son épilepsie car aucun EEG n'a été effectué en cours d'hospitalisation.

### *Vécu de la patiente*

Le traumatisme crânien vécu par la patiente peut aussi être à l'origine d'une décompensation psychotique dont l'évolution dépend de la structure pré-morbide mais aussi de la structure psychique de la patiente. Les traumatismes psychiques, la migration peuvent également favoriser un épisode psychotique qui peut prendre la forme d'un trouble délirant survenant plus tardivement au cours de la vie [9]. Des idées de persécution peuvent alors se développer, lesquelles alors témoignent d'une perte de confiance et de repères.

### *Antiepileptics induced psychotic disorder (AIPD)*

Le terme de pharmacopsychose a été également utilisé pour décrire ce type de tableau clinique ([10], pp. 1263-71).

Notre patiente était sous lévétiracétam depuis trois mois avant les symptômes psychotiques aigus.

Le lien entre les crises d'épilepsie et la psychose est depuis longtemps discuté et étudié en neurologie [2, 11]. Plusieurs articles psychiatriques font état de liens entre

certaines traitements antiépileptiques et la survenue d'une psychose [12, 13].

D'après plusieurs études, l'usage du lévétiracétam est significativement associé aux psychoses induites par antiépileptiques. [14, 3, 15].

L'utilisation de lévétiracétam dans le cas de notre patiente a d'ailleurs obtenu un score de 4 à la *Drug reaction probability scale*. Cette échelle vise à évaluer le caractère iatrogène d'une molécule. Le score total peut varier de -4 à +13. Un score de +4 signifie qu'il est « possible » qu'il s'agisse d'un effet iatrogène [16].

Le lévétiracétam est un antiépileptique de seconde génération. Il est indiqué en monothérapie en première intention dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ainsi que dans les épilepsies généralisées. Il est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans.

Depuis les années 2000, il est largement utilisé à travers le monde entier. Il est reconnu pour son bon profil de tolérance (faible liaison aux protéines, absence de métabolisation hépatique...) une pharmacocinétique linéaire et une absence d'interactions. Il ne nécessite pas de dosage plasmatique. De plus, celui-ci n'a pas d'interactions avec les antipsychotiques [17, 18].

Son mécanisme d'action est unique parmi les antiépileptiques et n'est que partiellement connu.

Il agit sur les concentrations calciques intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type N et en réduisant la libération de calcium des réserves intraneuronales. Cela diminue l'excitabilité des neurones [19].

Le DSM-5 ne répertorie pas les psychoses induites par les antiépileptiques aussi appelées AIPD (*antiepileptics induced psychotic disorder*) [15].

Celui-ci répertorie les troubles psychotiques induits par un médicament ou une substance mais il ne fait pas de distinction pour la classe des antiépileptiques.

Les critères diagnostiques impliquent la présence de délire ou d'hallucination. Ceux-ci doivent être apparus pendant ou peu de temps après une prise médicamenteuse, une intoxication ou un sevrage d'une substance [19].

Notre patiente était, elle, sous lévétiracétam depuis trois mois, ce qui est un laps de temps assez long et suppose des mécanismes de compensation de son état délirant.

En 2015, l'hôpital de Melbourne a mis en évidence quatre points communs entre ces psychoses, à savoir le genre féminin, l'atteinte du lobe temporal, l'association négative avec la carbamazépine et l'utilisation de lévétiracétam [3].

Le trouble psychotique secondaire au lévétiracétam est un effet secondaire répertorié et considéré comme peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) [3].

Une étude rétrospective réalisée en 2019 a, quant à elle, permis d'identifier des facteurs de risque communs au développement de symptômes psychotiques durant le traitement par lévétiracétam : un statut épileptique,

des antécédents de symptômes psychotiques, le sexe féminin et une déficience intellectuelle [15].

Un *case report* a d'ailleurs montré que l'arrêt du lévétiracétam dans un cas clinique de psychose induite avait permis la résolution de ces symptômes, sans nécessité de traitement antipsychotique [15].

Cela n'a malheureusement pu être expérimenté pour notre patiente au vu de l'état d'agitation de celle-ci.

Nous avons donc appris que chez un patient épileptique et en l'absence d'histoire psychiatrique, il convient de ne pas négliger la portée des traitements médicamenteux lors de l'apparition inaugurale de trouble du comportement, *a fortiori* dans le décours d'un changement de cette médication.

Une plus longue observance médicamenteuse (conservation du lévétiracétam avec la rispéridone) aurait pu être proposée afin de tirer des conclusions quant à l'efficacité de cette dernière.

Cependant, cela aurait nécessité une collaboration avec la patiente, collaboration qui était compliquée. Il était nécessaire de trouver une solution avant la fin de l'hospitalisation sous contrainte (fixée à 40 jours en Belgique).

De plus, cela aurait été à risque de prolonger l'hospitalisation dans un contexte sanitaire difficile (interdiction des visites du fait de la pandémie de Covid-19). Ces conditions d'enfermement ont d'ailleurs accentué le sentiment de persécution de la patiente.

Outre l'identification du lévétiracétam comme facteur favorisant, il est évident que les symptômes présentés par la patiente nous invitent à mieux comprendre son histoire, les effets qu'on put avoir les éléments traumatiques sur celle-ci, ainsi que la fonction que joue les consommations d'alcool et de cannabis. La méfiance qu'a pu présenter la patiente lors de cet épisode aigu indique l'importance à tenter d'établir un lien thérapeutique durable dans le temps, lien favorable à une meilleure compréhension, pour la patiente, de ses symptômes et du sens de ceux-ci. La seule modification médicamenteuse reste insuffisante à une évolution positive de la patiente dans tous les secteurs de son quotidien.

## Conclusion

Dans ce cas clinique, l'ensemble des comorbidités présentes, en particulier la co-existence entre psychose et épilepsie, nous a permis de décortiquer les hypothèses diagnostiques d'un trouble psychotique aigu.

Chez notre patiente, il n'est pas possible de conclure à une pharmacopsychose, car certaines hypothèses diagnostiques n'ont pas pu être exclues (épilepsie, crise psychotique déclenchée par le cannabis).

Néanmoins, nous pouvons formuler l'hypothèse d'un effet précipitant.

Ce cas clinique montre l'importance de la collaboration entre le psychiatre et le neurologue car notre patiente présentait des antécédents médicochirurgicaux

neurologiques sévères. L'avis du neurologue est indispensable au diagnostic différentiel de la crise psychotique aiguë chez un patient épileptique.

Au vu de l'état d'agitation et de délire dans lequel est arrivé notre patiente, il nous semble que si le lévétiracétam est prescrit, une psycho-éducation auprès des proches et du patient est indispensable afin de prévenir des hospitalisations.

Nous plaçons en faveur de cette collaboration même si elle peut être rendue plus difficile par différents éléments. Dans ce cas-ci, un tableau d'agitation en salle d'urgence et la nécessité de l'orienter rapidement vers une hospitalisation en service psychiatrique étant donné la symptomatologie présente parfois trompeuse. Les conditions de soins sous contrainte peuvent rendre également cette collaboration compliquée.

D'autre part, d'un point de vue pharmacologique, il est important de retenir que tous les antipsychotiques diminuent le seuil épiléptogène tandis que les benzodiazépines l'augmentent.

Cependant, la rispéridone est le traitement de premier choix chez un patient épileptique présentant des symptômes psychotiques car il présente peu d'interactions médicamenteuses et a un faible risque en termes de crises d'épilepsie [9].

Enfin, il est pertinent d'être attentif aux facteurs de risque communs à la psychose à savoir le sexe féminin, un foyer épileptique au sein du lobe temporal et les antécédents psychiatriques.

**Liens d'intérêts** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

1. Elisabeth Grebot, Julien Dardard, Gaétan Briet, Schémas précoces inadaptés, croyances addictives et styles défensifs chez des étudiants consommateurs de cannabis. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2016 ; 174 (2) : 93-9.

2. Desseilles M, Masson A, De Nayer A, Domken MA, Delatte B, Gillain B, et al. Épilepsie et psychose. *Neurone* 2016 ; 21 (6) : 4-10.
3. Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016 ; 139 (Pt 10) : 2668-78.
4. Niebrzydowska A, Grabowski J. Medication-induced Psychotic Disorder. A Review of Selected Drugs Side Effects. *Psychiatr Danub* 2022 ; 34 (1) : 11-18.
5. Hasan A, von Keller R, Friemel CM, Hall W, Schneider M, Koethe D, et al. Cannabis use and psychosis: a review of reviews. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020 ; 270 (4) : 403-12.
6. Schoeler T, Ferris J, Winstock AR. Rates and correlates of cannabis-associated psychotic symptoms in over 230,000 people who use cannabis. *Transl Psychiatry* 2022 ; 12 (1) : 369.
7. Kaplan HI, Sadock BJ. *Manuel de poche de psychiatrie clinique*. Paris : Pradel, 2005. p. 61.
8. Agrawal N, Mula M. Treatment of psychoses in patients with epilepsy: an update. *Ther adv psychopharmacology* 2019 ; 9 : 1-10.
9. Tortelli, H. Kourio, L. Ailam, N. Skurnik. Psychose et migration, une revue de la littérature. *Annales médico-psychologiques, revue psychiatrique* 2009 ; 167 (6) : 459-63.
10. Cottureau MJ, Daskalopoulos N, Deniker P. « Les pharmacopsychoses comme modèle d'étude des psychoses en psychiatrie biologique ». In : Deniker P, Radouco-Thomas C, Villeneuve A (eds). *Neuro-psychopharmacology*. Oxford (UK): Pergamon Press, 1978.
11. Tarrada A. Étude n° 26 « Épilepsie » de Henri Ey : réflexion clinique à partir d'un écrit historique. *Inf Psychiatr* 2022 ; 98 (10) : 837-42.
12. Pruvost E, Hamdane M, Zuber M, Roubeau V. Un cas inhabituel de psychose induite par lévétiracétam. *Revue neurologique* 2015 ; 171 (S1) : A104.
13. Martins CP, Carvalho S, Correia AP, Pinto da Costa M. Schizophrenia-like psychosis induced by levetiracetam in a patient with epilepsy. *Actas Esp Psiquiatr* 2020 ; 48 (4) : 181-90.
14. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology* 2003 ; 61 (5) : 704-6.
15. Pinckaers FME, Boon ME, Majoie MHJM. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav* 2019 ; 100 (Pt A) : 106344.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981 ; 30 : 239-45.
17. Swaroop HS, Ananya C, Nithin K, Jayashankar CA, Satish Babu HV, Srinivas BN. Levetiracetam: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Int J Med Biomed Res* 2013 ; 2 (3) : 166-72.
18. De Leon J, Santoro V, D'Arigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second generation antipsychotics. *Expert opin drug Metab toxicol* 2012 ; 8 (3) : 311-34.
19. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. 5<sup>th</sup> ed. American Psychiatric Publishing, 2013.