

ACTA PSYCHIATRICA BELGICA

- EDITORIAL

- LES ANTIDÉPRESSEURS
DANS LA DÉPRESSION
MAJEURE. LA DOSE A-T-
ELLE DE L'IMPORTANCE?

- CESSATION DU TABAGISME
EN PSYCHIATRIE

- IMPACT : RESULTS
FROM A BELGIAN STUDY
USING PALIPERIDONE
EXTENDED-RELEASE IN
THE MANAGEMENT OF
PSYCHOTIC PATIENTS

- RECOMMANDATIONS
POUR LE MONITORING
PLASMATIQUE DES
ANTIDÉPRESSEURS

- LES HOSPITALISATIONS
INVOLONTAIRES CHEZ LES
SUJETS MINEURS

- SOUFFRANCE ET CRISE
SUICIDAIRE



Valdoxan®

28 cp : 48,78 €

1 prise par jour
au coucher



DENOMINATION DU MEDICAMENT : Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté 61,84 mg. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**. Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Valdoxan est indiqué chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher. En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher. Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement. Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes. **Arrêt du traitement** : l'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie. **Populations particulières** : **Population pédiatrique** : la sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 7 ans et plus dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Valdoxan n'est pas pertinente chez les enfants âgés de 0 à 2 ans dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. **Sujets âgés** : l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomélatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Il n'y a pas d'effet documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire. **Patients insuffisants rénaux** : aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population. **Patients insuffisants hépatiques** : Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Mode d'administration** : les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS** : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive). Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine). **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI** : Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques, des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan. **Contrôle de la fonction hépatique** : Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients. Pour tout patient qui présente une augmentation des transaminases sériques, son contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures. Le traitement doit être arrêté si l'élévation des transaminases dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et le contrôle devra être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales. Si des symptômes ou des signes suggérant une atteinte hépatique apparaissent, le traitement doit être immédiatement arrêté. Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant le traitement (> à la limite supérieure des valeurs normales et ≤ 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) et chez les patients présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique tels que obésité/surpoids/stéatose hépatique non-alcoolique, diabète, consommation de quantités excessives d'alcool ou prise de médicaments exposant à un risque d'atteinte hépatique. **Patients de moins de 18 ans** : non recommandé. **Patients âgés (> 75 ans)** : ne pas utiliser. **Patients âgés atteints**

de démence : ne pas utiliser. **Trouble bipolaire/Manie/Hypomanie** : Utilisé avec précaution et interrompre en cas d'apparition de symptômes maniaques. **Suicide/dées suicidaires** : surveillance étroite des patients. **Association aux inhibiteurs du CYP1A2** : contre-indiqué. Excipients : contient du lactose. **INTERACTIONS** : **Contre-indiqué** : inhibiteur puissant du CYP1A2. **Pas recommandé** : alcool, inhibiteur modéré du CYP1A2. **FERTILITE/GROSSESSE** : non recommandé. **ALLAITEMENT** : non recommandé. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : occurrence possible de sensations vertigineuses et de somnolence : à prendre en compte. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : dans les études cliniques, plus de 7.200 patients déprimés ont été traités par Valdoxan. Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et des sensations vertigineuses. Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement. Les patients déprimés présentent un certain nombre de symptômes liés à la nature même de la maladie. Il est donc parfois difficile d'établir quels symptômes relèvent de la maladie ou du traitement par Valdoxan. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1 000, <1/10 000); rare (≥1/10 000, <1/1 000); très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo. **Affections psychiatriques**. Fréquent : anxiété. Peu fréquent : agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité), agressivité*, cauchemars*, rêves anormaux*. Rare : manie/hypomanie*-ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente, hallucinations*. Fréquence indéterminée : Idées ou comportement suicidaires. **Affections du système nerveux**. Fréquent : céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, insomnie, migraine. Peu fréquent : paresthésie. **Affections oculaires**. Peu fréquent : vision trouble. **Affections gastro-intestinales**. Fréquent : nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale, vomissement*. **Affections hépatobiliaires**. Fréquent : ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,4% des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,5% des patients sous agomélatine à 50 mg par jour versus 0,6% avec placebo). Rare : hépatite, Gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), insuffisance hépatique*, ictère*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**. Fréquent : hyperhidrose. Peu fréquent : eczéma, prurit*, urticaire*. Rare : rash érythémateux, oedème de la face et angio-œdème*. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**. Fréquent : douleur dorsale. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**. Fréquent : fatigue. **Investigations**. Rare : prise de poids*, perte de poids*. * Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **SURDOSAGE**. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES (MÉCANISME D'ACTION)** : L'agomélatine est un agoniste mélatoninergique (récepteurs MT₁ et MT₂) et un antagoniste des récepteurs 5HT_{2c}. L'agomélatine resynchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux de désynchronisation de ces rythmes. L'agomélatine augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine. **PRÉSENTATION** : boîte de 28 comprimés pelliculés de Valdoxan 25 mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/08/499/001-008. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DE LA NOTICE** : avril 2013. *Pour une information complète se référer au RCP.

Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
Arlette SEGHERS
Marc ANSSEAU
Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

Rédacteur en chef : William PITCHOT
Daniel SOUERY
Michel FLORIS
Eric CONSTANT
Charles KORREICH

Comité Scientifique :

Per BECH (Hillrod)
Jean BERTRAND (Liège)
Pierre BLIER (Gainesville)
Louis BOTTE (Manage)
Michel CAZENAVE (Paris)
Paul COSYNS (Antwerp)
Vincent DUBOIS (Bruxelles)
Jean-Luc EVRARD (Charleroi)
Benjamin FISCHLER (Leuven)
Michel HANSENNE (Liège)
Jean-Yves HAYEZ (Bruxelles)
Pascal JANNE (Mt Godinne)
Lewis JUDD (San Diego)
Siegfried KASPER (Wien)
Rachel KLEIN (New York)
Olivier LE BON (Bruxelles)
Paul LIEVENS (Bruxelles)
Paul LINKOWSKI (Bruxelles)
Juan LOPEZ-IBOR (Madrid)
Isabelle MASSAT (Bruxelles)
Jean-Paul MATOT (Bruxelles)
Christian MORMONT (Liège)
Patrick PAPART (Liège)
Eugene PAYKEL (Cambridge)
Isy PELC (Bruxelles)
Pierre PHILIPPOT (Louvain la Neuve)
Charles PULL (Luxembourg)
Giorgio RACAGNI (Milano)
Philippe ROBERT (Nice)
Jean Paul ROUSSAUX (Bruxelles)
Luc STANER (Rouffac)
Willy SZAFRAN (Brussel)
Herman VAN PRAAG (Maastricht)
Myriam VAN MOFFAERT (Ghent)
Guy VAN RENYNGHE DE VOXVRIE (Brugge)
Paul VERBANCK (Bruxelles)
Nadine VERMEYLEN (Bruxelles)
Jean WILMOTTE (Charleroi)
Nicolas ZDANOWICZ (Mont-Godinne)



PSYCHIATRICA BELGICA

Organe officiel de la Société Royale de Médecine Mentale
de Belgique (SRMMB)

SOMMAIRE

EDITORIAL. LA PSYCHIATRIE CLINIQUE EST-ELLE EN DANGER ? W. Pitchot	3
LES ANTIDÉPRESSEURS DANS LA DÉPRESSION MAJEURE. LA DOSE A-T-ELLE DE L'IMPORTANCE ? W. Pitchot	5
CESSATION DU TABAGISME EN PSYCHIATRIE P. Kangloo, A. Bruyère, B. Gillain	10
IMPACT (INVEGA IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS IN THE ACUTE SETTING) : RESULTS FROM A BELGIAN STUDY USING PALIPERIDONE EXTENDED-RELEASE IN THE MANAGEMENT OF PSYCHOTIC PATIENTS WITH ACUTE AGITATION AND/OR AGGRESSION K. Audenaert, F. Godenir, P. Geerts, L. Van Gils, Ch. Wouters, J. Detraux	21
RECOMMANDATIONS POUR LE MONITORING PLASMATIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS P. Baumann, M. Rougemont, E. Corruble, C. Hiemke, Groupe AGNP-DPM	31
LES HOSPITALISATIONS INVOLONTAIRES CHEZ LES SUJETS MINEURS : REMÈDE POUR LE PATIENT OU POUR LE RÉSEAU ? V. Godeau, K. Pelc, H. Nicolis	42
SOUFFRANCE ET CRISE SUICIDAIRE T. Thirion (asbl «Un pass dans l'impasse»)	48

Les ACTA PSYCHIATRICA BELGICA
paraissent trimestriellement
Abonnement annuel 2013 :
Belgique : 90 € - Étranger : 90 €

Abonnement : A.M. Allard
am.allard@beauvallon.be
Tél. : 081 30 05 02
Fax : 081 31 23 38

Régie Publicitaire : J.P. Felix
jean.pierre.felix@skynet.be
GSM : 0475 28 39 63

Edit. resp. : W. PITCHOT, Prés. SRMMB
Siège social SRMMB : 205, rue de Bricgniot,
B-5002 Saint-Servais/Namur
ISSN : 0300-8967, dépôt légal dès parution

Couvre de couverture : « force tranquille » d'Agathe De Rouck.

Agathe a découvert la sculpture presque par surprise, une rencontre, un jour, qui lui a donné l'envie de toucher la terre puis de la travailler, de la faire jaillir d'entre ses doigts. Elle a découvert que ce mouvement de création lui donnait un espace où elle peut aujourd'hui dériver sans relâche pour nous faire sentir ce qui palpite au plus intime. Elle sait cependant que l'intime n'est pas sans remous, sans glissements, sans chutes qui peuvent nous égarer momentanément... Ses sculptures tentent de saisir ces mouvements infimes qui vivent en chacun de nous. L'artiste cherche à s'approcher du corps, du visage, de ce qui peut faire résonner leur chair. Elle tourne autour de leurs plis, de leurs gestes, de leurs expressions pour entendre ce qu'ils ne montrent pas. Avec le « langage du corps », elle tente de faire venir à la surface un sentiment interne pour le visualiser. Elles sont émouvantes ses sculptures, pour l'éprouver, elles nous demandent de rentrer dans une relation muette afin de comprendre, peut-être, ce que les mots taisent (Pascal Champagne).

Le droit de copie de tous nos articles
originaux est *strictement* réservé.
Les articles n'engagent que la responsabilité
de leurs auteurs.

Illustration
de couverture : *Psyc Art*

PRIX PUBLIC :

60x5 mg 97,90 €

60x10 mg 97,90 €

Trouble bipolaire Un nouvel atout dans le traitement de la manie

Sycrest[®] (asénapine)

Comprimés sublinguaux 5 et 10 mg

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Patients âgés :** Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Des données limitées d'efficacité chez des patients âgés de 65 ans et plus sont disponibles. Les données pharmacocinétiques disponibles sont décrites à la rubrique 5.2. **Patients insuffisants rénaux :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il n'y a pas de donnée avec l'asénapine chez les patients insuffisants rénaux sévères avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min. **Patients insuffisants hépatiques :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La possibilité d'une élévation des taux plasmatiques d'asénapine ne peut être exclue chez certains patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et il est conseillé de prendre des précautions. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une augmentation de l'exposition à l'asénapine d'un facteur sept a été observée. Par conséquent, Sycrest n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. **Mode d'administration :** Le comprimé ne doit pas être extrait de la plaquette tant que le patient n'est pas prêt à le prendre. Les mains doivent être sèches avant de toucher le comprimé. Le comprimé ne doit pas être poussé à travers la plaquette thermoformée. La plaquette thermoformée ne doit être ni découpée, ni déchirée. La languette de couleur doit être décollée et le comprimé doit être extrait doucement. Le comprimé ne doit pas être écrasé. Pour garantir une absorption optimale, le comprimé sublingual de Sycrest doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution totale. Le comprimé se délitera dans la salive en quelques secondes. Les comprimés sublinguaux de Sycrest ne doivent être ni mâchés, ni avalés. Il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration. Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments, Sycrest doit être pris en dernier. Le traitement par Sycrest n'est pas conseillé chez les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ce mode d'administration, étant donné que la biodisponibilité de l'asénapine lorsqu'elle est avalée est faible (< 2 % avec une forme comprimé oral). **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de tolérance :** Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant le traitement par asénapine sont la somnolence et l'anxiété. **Liste des effets indésirables :** Les incidences des effets indésirables (EI) associés au traitement par asénapine sont représentées ci-dessous. La liste suivante présente les effets indésirables signalés lors des essais cliniques et/ou après la commercialisation. Tous les EIs sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et fréquence ; très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. La fréquence de ces effets indésirables signalés depuis la commercialisation ne peut pas être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés. Aussi, la fréquence de ces effets indésirables est répertoriée comme « indéterminée ». Classe de systèmes d'organes : Affections hématologiques et du système lymphatique : **Rare :** Neutropénie ; Affections du système immunitaire : **Fréquence indéterminée :** Réactions allergiques ; Troubles du métabolisme et de la nutrition : **Fréquent :** Prise de poids, Augmentation de l'appétit ; **Peu fréquent :** Hyperglycémie ; Affections psychiatriques : **Très fréquent :** Anxiété ; Affections du système nerveux : **Très fréquent :** Somnolence ; **Fréquent :** Dystonie, Akathisie, Dyskinésie, Parkinsonisme, Sédation, Etourdissements, Dysgueusie ; **Peu fréquent :** Syncope, Crise d'épilepsie, Troubles extrapyramidaux, Dysarthrie ; **Rare :** Syndrome malin des neuroleptiques ; **Fréquence indéterminée :** Syndrome des jambes sans repos ; Affections oculaires : **Rare :** Troubles de l'accommodation ; Affections cardiaques : **Peu fréquent :** Bradycardie sinusale, Bloc de branche, Intervalle QT prolongé sur l'électrocardiogramme, Tachycardie sinusale ; Affections vasculaires : **Peu fréquent :** Hypotension orthostatique, Hypotension ; Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : **Rare :** Embolie pulmonaire ; Affections gastro-intestinales : **Fréquent :** Hypoesthésie orale ; **Peu fréquent :** Langue enflée, Dysphagie, Glossodynie, Paresthésie buccale ; **Fréquence indéterminée :** Nausées, Lésions de la muqueuse buccale (ulcérations, vésicules et inflammation) ; Affections hépato-biliaires : **Fréquent :** Alanine, aminotransférase augmentée ; Affections musculo-squelettiques et systémiques : **Fréquent :** Rigidité musculaire ; **Rare :** Rhabdomyolyse ; Affections gravidiques, puerpérales et périnatales : **Fréquence indéterminée :** Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6) ; Affections des organes de reproduction et du sein : **Peu fréquent :** Dysfonctionnement sexuel, Aménorrhée ; **Rare :** Gynécomastie, Galactorrhée ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : **Fréquent :** Fatigue. **Description d'effets indésirables sélectionnés :** **Symptômes extrapyramidaux (SEP) :** Dans les essais cliniques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était plus élevée chez les patients traités par asénapine par rapport à ceux traités par placebo (15,4 % vs 11,0 %). Dans les essais à court terme (6 semaines) dans la schizophrénie, il semble y avoir une relation dose-réponse pour l'akathisie chez les patients traités par asénapine, et pour le parkinsonisme, il y avait une tendance augmentée avec des posologies plus élevées. **Prise de poids :** Dans l'ensemble des études cliniques à court terme et à long terme dans la schizophrénie et les manies bipolaires, la variation moyenne du poids corporel pour l'asénapine était de 0,8 kg. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids ≥ 7 % entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur la schizophrénie était de 5,3 % pour l'asénapine comparée à 2,3 % pour le placebo. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids ≥ 7 % entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur les troubles maniaques bipolaires était de 6,5 % pour l'asénapine comparée à 0,6 % pour le placebo. **Hypotension orthostatique :** L'incidence de l'hypotension orthostatique chez les sujets âgés était de 4,1 % comparée à 0,3 % dans la population de l'étude combinée de phase 2/3. **Enzymes hépatiques :** Des élévations transitoires, asymptomatiques des transaminases hépatiques, de l'alanine transférase (ALAT), de l'aspartate transférase (ASAT) ont été fréquemment observées, particulièrement au début du traitement. **Autres conclusions :** Des effets cérébro-vasculaires ont été observés chez les patients traités par asénapine mais il n'a pas été démontré une incidence augmentée par rapport à celle qui était attendue chez des adultes entre 18 et 65 ans. L'asénapine a des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie et une paresthésie buccales peuvent apparaître directement après administration et se dissipent habituellement en 1 heure. Depuis la commercialisation, il a été rapporté des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par l'asénapine, comprenant des réactions anaphylactiques ou anaphylactoides telles que gonflement de langue et de gorge (oedème pharyngé). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** N.V. Organon. **Délivrance :** sur prescription médicale. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/10/640/001-006. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 10/2012.

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sycrest 5 mg & 10mg comprimés sublinguaux. Maléate d'asénapine. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Sycrest est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** **Episode maniaque :** La posologie initiale recommandée de Sycrest en monothérapie est de 10 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être réduite à 5 mg deux fois par jour en fonction de l'évaluation clinique. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour. **Informations complémentaires relatives aux populations spéciales :** **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Sycrest chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des données limitées de sécurité sur Sycrest chez les patients adolescents sont disponibles. Une étude pharmacocinétique a été menée chez des patients adolescents.

Lundbeck



EDITORIAL

LA PSYCHIATRIE CLINIQUE EST-ELLE EN DANGER ?

La sortie du DSM-V continue manifestement de déclencher les passions. Actuellement, le procès est essentiellement à charge. Dans la lignée des critiques formulées par Allen Frances, responsable du groupe de travail qui a participé à l'élaboration du DSM-IV, plusieurs psychiatres mettent en garde contre le risque d'une extension du domaine de la maladie mentale et d'une médicalisation de comportements normaux. Certains vont même plus loin en considérant que le DSM-V - ainsi d'ailleurs que les progrès des neurosciences ou le développement de la psychopharmacologie - pourrait menacer l'identité du psychiatre. Le DSM-V va jusqu'à cristalliser toutes les rancœurs des opposants à une psychiatrie scientifique qualifiée de biologisante et ne laissant plus de place au sujet. Dans une pétition internationale anti-DSM-V diffusée sur internet, on nous explique qu'« on ne s'intéresse plus à l'homme en tant que sujet, au contexte social, aux conséquences de sa pathologie sur la famille, mais à l'homme neuronal cible des médicaments ».

Je trouve les critiques exprimées par Allen Frances pleinement justifiées, mais surtout terriblement stimulantes, passionnantes voire réjouissantes. Elles vont sans doute contribuer à faire évoluer le débat autour des systèmes de classification en psychiatrie. On le sait, l'homme a besoin de classer les choses. En psychiatrie, la définition d'entités diagnostiques bien délimitées est en adéquation avec le modèle médical classique de classification des maladies. Pourtant, la complexité de notre spécialité avec ses dimensions biologiques, psychologiques et sociales rend cet exercice de classification particulièrement ardu. Cependant, soyons rassurés, l'imperfection des systèmes de classification tout comme le progrès des neurosciences n'ont heureusement pas fondamentalement changé notre pratique clinique et surtout pas modifié notre relation avec nos patients. Je ne connais aucun psychiatre, même dans les milieux académiques, qui ait véritablement modifié son travail de clinicien en fonction des nouvelles versions du DSM ou des progrès de la science. Au contraire, les progrès réalisés dans le domaine de la psychologie, de la psychothérapie et de la psychopharmacologie ont plutôt enrichi notre pratique dans le sens d'une prise en charge plus individualisée et, finalement, plus respectueuse du sujet.

La psychiatrie et le psychiatre sont peut-être mis en danger beaucoup plus par le refus parfois obstiné du progrès, de l'intégration et de la remise en question que par le DSM-V. Ce qui peut déstabiliser la psychiatrie, c'est peut-être l'extrémisme, le dogmatisme, l'intolérance et l'absence de respect des différences.

Pr William PITCHOT



EFEXOR-EXEL® *

37,5mg x 7 gélules à lib. prol.* € 6,83
 75mg x 28 gélules à lib. prol. € 11,01
 75mg x 56 gélules à lib. prol. € 21,47
 75mg x 98 gélules à lib. prol. € 35,87
 150mg x 28 gélules à lib. prol. € 19,93
 150mg x 56 gélules à lib. prol. € 34,66
 150mg x 98 gélules à lib. prol. € 56,18

Nouvelle baisse de prix
 La marque originale, dès maintenant encore meilleur marché

GALENIQUE EXEL BREVETEE
 Jusqu'en
2017
 GALENIQUE EXEL BREVETEE



Commandez vos échantillons et vos brochures patients sur www.pfizerpro.be



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor-Exel 37,5 mg gélule à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélule à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélule à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque avec tête grise et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée: Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4.1. Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble anxieux social (phobie sociale). Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2. Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours, en raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas, un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (edm), dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des edm est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la remission. **trouble anxieux généralisé.** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **trouble anxieux social (phobie sociale)** la posologie recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour, une augmentation de la dose peut être envisagée jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. La posologie peut être augmentée par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **trouble panique** il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (ex : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** la venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** d'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soigneusement évalué au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** bien qu'une adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomulaire (gfr) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (gfr < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine** l'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. Voie orale. Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération prolongée de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphérides qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphérides est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3. CONTRE-INDICATIONS** hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (imao) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un imao irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un imao irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 EFFETS INDESIRABLES** au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe anatomico-fonctionnelle et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>1/10), fréquent (≥1/10, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique.** Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie. **Affections musculosquelettiques et systémiques.** Fréquence indéterminée : Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Fréquence indéterminée : Affections du rein et des voies urinaires. Fréquent : Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. Peu fréquent : Rétention urinaire Rare : Incontinence urinaire Affections du rein et des voies urinaires. Fréquent : Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie. Peu fréquent : Rétention urinaire Rare : Incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent Asthénie, fatigue, frissons. Investigations. Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie. Peu fréquent : Prise de poids, perte de poids. Fréquence indéterminée : allongement du QT, allongement du temps de saignement, augmentation de la prolactinémie. "Des cas d'idées suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). ** Voir section 4.4 *** Dans les études cliniques poolées, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine versus le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris paresthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément ; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Particularités pédiatriques.** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des études contrôlées contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte d'appétit, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les études cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspsnée, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer sa, Boulevard de la plaine 17 - 1050 Bruxelles. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE239337 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196524 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes thermoformées : BE196533 Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003 Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012 Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002 ; Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998. **Date du dernier renouvellement :** 20/10/2009. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/2013 Date d'approbation : 01/2013. Sur prescription médicale.

LES ANTIDÉPRESSEURS DANS LA DÉPRESSION MAJEURE : LA DOSE A-T-ELLE DE L'IMPORTANCE ?

William PITCHOT ⁽¹⁾

SEVERAL THERAPEUTICAL STRATEGIES EXIST TO MANAGE THE PROBLEM OF TREATMENT RESISTANCE. AMONG THESE OPTIONS, WE FIND SWITCHING, AUGMENTATION AND COMBINATION OF ANTIDEPRESSANTS. HOWEVER, BEFORE USING THESE STRATEGIES, THE TREATMENT WITH THE ANTIDEPRESSIVE DRUG MUST BE OPTIMIZED. OPTIMISATION MEANS TO TREAT WITH AN ADEQUATE DOSE AND DURATION. THE DOSAGE INCREASE IS USEFULL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION BUT NOT ALWAYS FOR ALL ANTIDEPRESSANTS.

Keywords : Major Depression – Antidepressants – Treatment-resistant depression – Dose

INTRODUCTION

La dépression est un problème majeur de santé publique. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression est actuellement la deuxième cause de handicap dans les pays développés (WHO, 2001). La dépression majeure est aussi une des formes de psychopathologie la plus fréquente. Au cours de la vie, la dépression est susceptible de toucher environ un homme sur six et une femme sur quatre. Dans une étude américaine réalisée sur 8098 sujets, la National Comorbidity Survey (NCS), la prévalence sur la vie entière était de 17,1 % pour la dépression majeure unipolaire avec un taux de prévalence sur 1 an de 10,3 % (Kessler *et al.* 1994). La dépression est une maladie grave. Elle est notamment associée à un risque suicidaire élevé et une comorbidité somatique importante (affections cardio-vasculaires). La dépression est aussi une maladie chronique et récidivante. Environ 15 à 20 % des patients déprimés ont une évolution chronique. Le risque de récurrence est particulièrement élevé, les patients ayant présenté un premier épisode dépressif risquent d'avoir au moins un autre épisode de dépression dans 50% des cas. Moins de 20% des patients présentent un seul épisode dépressif et le nombre moyen d'épisodes dépressifs est de 5 à 6.

Heureusement, la dépression est une maladie curable (Pitchot et Constant 2012). Plusieurs traitements psychologiques et pharmacologiques ont fait largement la preuve de leur efficacité. Cependant, le diagnostic et le traitement de la dépression sont loin d'être évidents. Une première explication est la faible proportion de patients déprimés qui font la démarche de consulter un médecin. Dans le public, la dépression continue à avoir la réputation d'une maladie honteuse, associée à un état de paresse, à une faiblesse de caractère ou à un risque d'évolution vers la folie. Une seconde raison est l'inertie dans sa prise en charge tant sur le plan diagnostique que thérapeutique. Seuls deux tiers des déprimés suivis en consultation sont correctement diagnostiqués. Le médecin éprouve souvent des difficultés à reconnaître un épisode dépressif en relation avec l'allure fluctuante et atypique de la symptomatologie dépressive. Généra-

lement, le déprimé se présente chez son médecin généraliste avec des plaintes somatiques comme des troubles du sommeil, des douleurs, des difficultés gastro-intestinales, de la fatigue ou une perte de poids. En fait, la dépression est souvent un diagnostic d'exclusion et le traitement reste symptomatique. Pourtant, le diagnostic de dépression est en fréquence le troisième posé en médecine générale, après les infections respiratoires supérieures et l'hypertension. Malheureusement, parmi les patients traités pour un syndrome dépressif, un tiers seulement reçoit un traitement antidépresseur. Et parmi les patients traités par antidépresseur, une faible proportion atteint un niveau d'amélioration suffisant pour leur permettre de retrouver un fonctionnement social et familial acceptable.

Dans le traitement de la dépression, l'objectif majeur est d'atteindre la rémission complète, i.e. l'absence de symptômes dépressifs, et de prévenir les récurrences (Keller 2004). Malheureusement, cet objectif de guérison reste difficile d'accès en pratique clinique. En effet, le taux de rémission complète obtenu dans les études cliniques ou les études naturalistes est généralement assez bas, dépassant rarement les 35% (Rush *et al.* 2006). Souvent, les patients gardent des symptômes résiduels généralement associés à un mauvais pronostic et un risque accru de rechute. La persistance de symptômes dépressifs «mineurs» a des conséquences significatives sur le fonctionnement de l'individu. La présence de symptômes dépressifs est associée à une augmentation du nombre de tentatives de suicide, du nombre de visites chez le médecin et de prescription de psychotropes. Pourtant, ces symptômes dépressifs présents *a minima* sont encore trop souvent considérés comme une fatalité ou pire comme une réaction adaptée aux circonstances difficiles de la vie. La dépression est ainsi vue comme une affection dont on ne guérit pas. Cette perception caricaturale de la dépression conduit ainsi de nombreux médecins au renoncement thérapeutique. En fait, la rémission d'un épisode de dépression est considérée comme un objectif irréaliste.

Plusieurs facteurs liés à la maladie peuvent expliquer des taux de guérison aussi bas comme une comorbidité psychiatrique

⁽¹⁾ Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.

ou somatique, l'âge (avant 35 et après 60 ans), les antécédents familiaux de dépression, la sévérité de la maladie, le caractère chronique de la maladie (dysthymie, dépression double, dépression majeure chronique) (Souery *et al.* 2007). Mais aussi, des facteurs en relation avec la thérapeutique comme un diagnostic imprécis, une mauvaise observance thérapeutique, une erreur dans le choix du traitement, ou une absence d'optimisation de la médication prescrite (Bschor 2010).

Guérir un patient souffrant de dépression est un objectif difficile, mais réaliste. Atteindre la rémission complète d'un épisode dépressif majeur est une question de moyens, mais aussi d'ambition et de détermination.

Plusieurs stratégies médicamenteuses existent pour gérer le problème de la résistance ou de la rémission partielle et permettre d'atteindre la rémission complète même dans les situations qui paraissent désespérées.

Le traitement médicamenteux de la dépression résistante implique le choix entre différentes stratégies (Shelton *et al.* 2010 ; Gaynes 2009 ; Souery *et al.* 2006 ; Fava 2009 ; Papakostas 2009). Généralement, en cas de non-réponse, le clinicien envisage l'essai d'un autre antidépresseur appartenant à une classe différente ou possédant un mécanisme d'action biochimique différent. Par exemple, en cas d'échec avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), on portera son choix soit sur des produits plus récents comme la venlafaxine (Efexor[®]), la mirtazapine (Rémargon soltabs[®]) ou la duloxétine (Cymbalta[®]), antidépresseurs avec une action mixte sérotoninergique et noradrénergique, soit sur un tricyclique ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Lorsque la réponse à l'antidépresseur est partielle, ou après plusieurs essais d'antidépresseurs, on peut favoriser la stratégie de potentialisation qui consiste à ajouter un agent pharmacologique susceptible d'augmenter l'effet de l'antidépresseur. Une autre approche intéressante vise à combiner deux antidépresseurs avec un mécanisme d'action différent. Ces dernières années, la multiplication de produits sans toxicité, avec peu d'effets secondaires et un faible risque d'interactions médicamenteuses a augmenté la fréquence d'utilisation en pratique clinique des approches de type potentialisation ou association.

Cependant, avant d'envisager ces différentes options, le traitement doit être optimisé. L'optimisation consiste à traiter pendant une durée suffisante et à une dose maximale approuvée et tolérée par le patient. Cette augmentation peut se justifier en cas de résistance au traitement, mais pas forcément avec tous les antidépresseurs.

AUGMENTATION DE LA DOSE DES ANTIDÉPRESSEURS

Plusieurs études non contrôlées ont suggéré l'intérêt potentiel d'une augmentation de la dose de l'antidépresseur chez les patients non-répondeurs ou répondeurs partiels. En outre, plus de 11 études randomisées réalisées entre 1989 et 2010 ont évalué l'efficacité potentielle d'un accroissement de la dose dans les

cas de résistance au traitement (revue dans Papakostas et Fava 2010). Neuf de ces 11 études ont comparé une augmentation de la dose de l'antidépresseur au maintien de la dose initiale chez les non-répondeurs. Aucune de ces études n'a démontré une supériorité significative d'une augmentation de dose par comparaison avec la prolongation du traitement avec la dose de départ. Une étude a même montré une moindre diminution de la sévérité de la dépression dans un groupe pour lequel la dose de sertraline (Serlain[®]) avait été augmentée rapidement par rapport au groupe conservant la même dose (Licht et Qvitzau 2002). Cependant, la plupart de ces études sont confrontées à un problème méthodologique majeur qui est le critère de durée du traitement avant de pouvoir déclarer que le patient ne répond pas au traitement. En effet, la période de temps requise était en général de 4 semaines voire même moins. Or, même si beaucoup de patients présentent des signes de réponse thérapeutique après la troisième semaine de traitement, certains peuvent ne montrer aucun signe d'amélioration avant la fin de la quatrième, voire de la sixième semaine de traitement. En outre, certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme l'escitalopram (Sipralaxa[®]) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénergique (ISRSN) comme la venlafaxine (Efexor[®]) ou la duloxétine (Cymbalta[®]) sont associés à un délai d'action un peu plus court que d'autres antidépresseurs. Au contraire, un produit comme la fluoxétine (Prozac[®]) est classiquement considéré comme ayant un délai d'action plus long que les autres ISRS. En pratique, si après 3 à 4 semaines le patient n'a pas présenté le moindre signe d'amélioration, une augmentation de la dose peut être envisagée particulièrement avec les antidépresseurs pour lesquels une relation dose-efficacité a clairement été démontrée (Pitchot et Constant 2012).

A côté de ces études négatives, deux essais cliniques contrôlés et réalisés en double-aveugle comparant une augmentation de dose de fluoxétine avec une stratégie de potentialisation soit avec le lithium, soit avec la désipramine (Pertofran[®]) chez des patients déprimés ayant présenté une réponse insuffisante à un traitement de 8 semaines avec 20 mg de fluoxétine, suggèrent l'intérêt d'une augmentation de la dose de l'antidépresseur (Fava *et al.* 1994, 2002).

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Plusieurs études contrôlées *versus* placebo suggèrent que les ISRS ont une courbe dose-réponse plate. Pourtant, dans une méta-analyse récente, Papakostas *et al.* (2010) ont montré qu'une dose initiale élevée de ISRS était associée à une meilleure réponse thérapeutique chez les patients souffrant de dépression par comparaison avec les sujets recevant une dose initiale habituelle. Neufs études cliniques contrôlées *vs* placebo ont comparé les patients traités avec une dose faible (10 mg d'escitalopram ; 20 mg de fluoxétine, paroxétine et citalopram ; 50 mg de sertraline et fluvoxamine) à des patients recevant d'emblée une dose élevée. Le taux de réponse était significati-

vement plus faible dans le premier groupe par comparaison au second (50,8 vs 54,8% ; $p=0.04$).

Dans la classe des ISRS, l'antidépresseur pour lequel une augmentation se justifie le mieux est sans doute l'escitalopram. En effet, une étude récente tend à confirmer une relation dose-efficacité pour l'escitalopram. Bose *et al.* (2012) ont comparé deux groupes de sujets souffrant de dépression sévère résistante à un traitement par escitalopram 10 mg et traités soit par une augmentation de dose d'escitalopram (20 mg), soit par un changement d'antidépresseur (passage de l'escitalopram à la duloxétine). L'étude a été réalisée dans des conditions de double-aveugle. Le traitement par escitalopram à 20 mg est apparu significativement plus efficace par rapport au traitement par duloxétine à la fin d'une période de 8 semaines de traitement. Les taux de rémission étaient plus élevés dans le groupe escitalopram par rapport au groupe duloxétine (54 vs 42% ; $p=0.034$). Cependant, les données récentes de la littérature concernant la relation entre la dose des antidépresseurs et l'allongement de l'espace QTc doivent inciter à la prudence lors de l'augmentation des doses d'escitalopram (Castro *et al.* 2013). En effet, une relation entre l'augmentation de la dose et l'allongement de l'espace QTc a été mise en évidence pour le citalopram, l'escitalopram et l'amitriptyline.

INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE

Une relation dose-efficacité linéaire a été clairement démontrée pour la venlafaxine. Celle-ci est généralement efficace à partir d'une dose de 75 mg. A cette dose, le taux d'occupation du transporteur de la sérotonine est aux environs de 80% (Papakostas et Fava 2010). A des doses plus élevées (entre 225 et 450 mg), le taux d'occupation du transporteur ne dépasse pas les 85%. Par contre, l'augmentation de la dose favorise la stimulation du système noradrénergique via un blocage du transporteur. Aux doses les plus élevées, on peut même obtenir une stimulation du système dopaminergique. L'activation des systèmes noradrénergique et dopaminergique explique vraisemblablement l'accroissement d'efficacité associé à l'augmentation du dosage.

L'hypothèse d'une relation dose-efficacité a été bien évaluée par Rudolph *et al.* (1998). Les sujets souffrant de dépression majeure étaient traités par placebo, par venlafaxine soit à une dose fixe de 75 mg, soit à une dose située entre 150 et 225 mg, soit à une dose comprise entre 300 et 375 mg. Après 6 semaines de traitement, les 3 bras actifs étaient supérieurs au placebo et le groupe 300-375 mg avait un taux d'efficacité supérieur au groupe 75 mg. Parmi les patients terminant l'étude, le pourcentage de patients atteignant un score de 8 ou moins sur l'échelle d'Hamilton à 21 items était de 19% pour le placebo, 25% pour le groupe 75 mg, 48% pour le groupe 150-225 mg et 54% pour le groupe traité avec la dose la plus élevée.

Contrairement à la venlafaxine, aucune relation dose-efficacité n'a pu être mise en évidence pour la duloxétine. En 2008, Kornstein *et al.* ont comparé l'augmentation de la dose au maintien de la dose initiale chez des patients n'ayant pas atteint la rémission après 6 semaines de traitement avec 60 mg de duloxétine. A la fin d'une période de 8 semaines, les taux de rémission étaient respectivement de 30,0 et 30,5% dans le groupe 60 mg vs 120 mg. Une autre étude récente a évalué l'efficacité d'une dose de 120 mg de duloxétine comparée à une dose de 60 mg (Brecht S *et al.* 2011). L'efficacité de ces 2 doses a été testée dans des conditions de double-aveugle chez des patients déprimés majeurs sévères hospitalisés ($n=167$, groupe duloxétine 60 mg ; $n=171$ mg, groupe 120 mg). Après 8 semaines, 226/336 (67,3%) patients étaient en rémission, mais sans différence entre les 2 groupes.

TRICYCLIQUES ET INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXIDASE

L'indication principale des antidépresseurs tricycliques est la dépression majeure. En termes d'efficacité, les tricycliques restent une véritable référence. Certaines méta-analyses ont même montré que les tricycliques étaient plus efficaces que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les tricycliques gardent sans aucun doute une place dans la prise en charge des problématiques les plus résistantes (Pitchot *et al.* 2011). L'amitriptyline et la clomipramine sont alors les produits qu'il faut privilégier. Certains cliniciens préfèrent la nortriptyline pour ses propriétés psychostimulantes en relation avec sa capacité à bloquer préférentiellement la recapture de la noradrénaline, et d'autres l'amitriptyline pour ses effets sédatifs permettant d'améliorer la qualité du sommeil. Dans le cas de troubles obsessionnels-compulsifs résistant aux ISRS, la clomipramine peut se révéler particulièrement efficace, mais à des doses généralement supérieures à 150 mg et avec un délai d'action supérieur à 6 à 8 semaines.

La notion d'optimisation du traitement s'applique tout particulièrement pour les tricycliques. En particulier, leur efficacité est clairement dépendante de la dose. Pour des produits comme l'amitriptyline ou la clomipramine, on doit souvent atteindre au moins une dose de 150 mg pour obtenir une réelle efficacité. Dans certains cas, on ne doit pas hésiter à augmenter cette dose au-delà des 150 mg en fonction bien évidemment de la tolérance. En effet, en dépit de leur grande efficacité, les tricycliques peuvent être responsables d'effets secondaires importants (Anseau et Pitchot, 2010). Généralement, les amines secondaires (nortriptyline, maprotiline) sont mieux tolérées que les amines tertiaires (amitriptyline, clomipramine, dosulépine, doxépine, imipramine). Les tricycliques sont potentiellement très dangereux en intoxication aiguë. Le risque de décès en cas d'overdose serait aux environs de 6% (Eyer F *et al.* 2009).

Aujourd'hui, les IMAO sont encore prescrits, mais de manière exceptionnelle. Les risques de crises hypertensives potentiel-

lement sérieuses liées à l'interaction des IMAO avec d'autres médicaments ou certains aliments en limitent fortement l'utilisation. La nouvelle génération de psychiatres est clairement peu à l'aise avec ces vieilles molécules. Pourtant, leur utilisation peut sans aucun doute encore se justifier dans les cas de dépressions particulièrement résistantes aux traitements classiques. Cependant, leur prescription nécessite une bonne connaissance des complications dont ces antidépresseurs peuvent être responsables.

Les IMAO sont particulièrement efficaces dans la dépression majeure avec symptômes anxieux prédominants, et notamment dans la dépression atypique (Pitchot *et al.* 2011). Sur base des études cliniques, les IMAO sont considérés comme moins efficaces que les tricycliques. Cette conclusion n'est absolument pas le reflet de l'impression clinique des psychiatres cliniciens. Au contraire, les IMAO sont généralement considérés par ceux qui les ont beaucoup utilisés comme les antidépresseurs les plus efficaces. Ce paradoxe s'explique par le fait que les études d'efficacité ont utilisé des doses trop faibles, et pendant des durées trop limitées. En effet, les IMAO sont associés à un délai d'action plus long par comparaison avec les tricycliques et l'augmentation de la dose est indispensable. L'efficacité des IMAO est clairement dépendante de la dose. Actuellement, en Belgique, la phénelzine (Nardelzine^o) reste le seul représentant de la classe des IMAO. Cependant, sans doute le plus efficace de tous, l'iproniazide (Marsilid^o) vient d'être re-commercialisé en France.

INHIBITEUR DE LA RECAPTURE DE LA NORADRÉNALINE ET DE LA DOPAMINE

Le bupropion (Wellbutrin XR^o) est un inhibiteur de la recapture des cathécholamines (noradrénaline et dopamine) avec un effet

minime sur la recapture des indolamines (sérotonine) et sans effet inhibiteur des monoamines oxydases (Papakostas et Fava 2010). Il est indiqué dans le traitement de la dépression majeure avec une efficacité équivalente aux ISRS ou à la venlafaxine. Il est supposé que l'action du médicament repose sur des mécanismes noradrénergique et/ou dopaminergique. En effet, l'effet du bupropion apparaît être lié à une augmentation dépendante de la dose des concentrations extra-cellulaires de dopamine et de noradrénaline. Il est largement métabolisé chez l'homme (3 métabolites actifs). Le bupropion inhibe le métabolisme passant par le cytochrome P450 2D6. L'action du cytochrome sur ce métabolite explique que les taux plasmatiques puissent varier dans un rapport de 1 à 10 entre les patients.

L'efficacité du bupropion est dépendante de la dose. Celle-ci se situe en général entre 150 et 300 mg avec un maximum de 450 mg. Cette augmentation de dose doit être prudente notamment à cause du risque de convulsions.

ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS SÉROTONINERGIQUES 5HT-2 ET α -2 ADRÉNERGIQUES

La mirtazapine (Rémérgon^o) a une structure tétracyclique et est chimiquement apparentée à la miansérine, mais sans relation avec les tricycliques. La mirtazapine antagonise les récepteurs alpha2-adrénergiques au niveau présynaptique augmentant l'activité du système noradrénergique. Elle bloque également les récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 favorisant l'activité du système sérotoninergique. Le produit est un puissant antagoniste des récepteurs à l'histamine et a des effets antagonistes modérés au niveau des récepteurs alpha1-adrénergiques périphériques et des récepteurs muscariniques. La dose habituellement recommandée se situe entre 30 et 45 mg avec un maximum de 60 mg. L'efficacité est en partie liée à la dose (Grasmader *et al.* 2005).

CONCLUSION

L'augmentation de la dose de l'antidépresseur est la stratégie la plus fréquemment utilisée par le psychiatre clinicien dans les situations de résistance au traitement et particulièrement dans les cas de réponse partielle. Cependant, paradoxalement, peu d'études scientifiques justifient cette attitude. Plus spécifiquement, la plupart des études cliniques évaluant l'intérêt d'une augmentation de dose des ISRS ont mis en évidence une courbe dose-réponse plate. Dans cette classe des ISRS, l'escitalopram fait vraisemblablement exception à cette règle, une augmentation de la dose jusqu'à 20 mg se justifiant manifestement dans le traitement de la dépression majeure.

Une relation dose-réponse est clairement établie pour les tricycliques et les IMAO, ainsi que pour la venlafaxine (Efexor Exel^o). Concernant cette dernière molécule, l'augmentation de la dose favorise la stimulation du système noradrénergique et dopaminergique particulièrement aux doses les plus élevées. L'activation des systèmes noradrénergique et dopaminergique explique vraisemblablement l'accroissement d'efficacité associé à l'augmentation de la dose.

RÉSUMÉ

Plusieurs stratégies médicamenteuses existent pour gérer le problème de la résistance ou de la rémission partielle et permettre d'atteindre la rémission complète. Parmi ces options thérapeutiques, on retrouve le changement d'antidépresseur, la potentialisation et l'association d'antidépresseurs. Cependant, avant d'envisager ces différentes options, le traitement doit être optimisé. L'optimisation consiste à traiter pendant une durée suffisante et

à une dose maximale approuvée et tolérée par le patient. Cette augmentation peut se justifier en cas de résistance au traitement, mais pas forcément avec tous les antidépresseurs.

Mots-clés : Dépression majeure – Antidépresseurs – Dépression résistante - Dose

RÉFÉRENCES

- Bose A, Tsai J, Li D.** Early non-response in patients with severe depression: escitalopram up-titration versus switch to duloxetine. *Clin Drug Investig* 32, 373-385 (2012).
- Brecht S, Desai D, Marechal ES, et al.** Efficacy and safety of duloxetine 60 mg and 120 mg daily in patients hospitalized for severe depression: a double-blind randomized trial. *J Clin Psychiatry* 72, 1086-1094 (2011).
- Bschor T.** Therapy-resistant depression. *Expert Rev Neurother* 10, 77-86 (2010).
- Castro VM, Clements CC, Murphy SN, et al.** QT interval and antidepressant use : a cross sectional study of electronic health record. *BMJ* 346, 1-17 (2013).
- Eyer F, Stenzel J, Schuster T, et al.** Risk assessment of severe tricyclic antidepressant overdose. *Hum Exp Toxicol* 28, 511-519 (2009).
- Fava M.** Augmentation and combination strategies for complicated depression. *J Clin Psychiatry* 70, e40 (2009).
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al.** Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression : A double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 151, 1372-1374 (1994).
- Fava M, Alpert J, Nierenberg A et al.** Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacology* 22, 379-387 (2002).
- Gaynes BN.** Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry* 70 (suppl 6), 10-15 (2009).
- Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU, et al.** Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 38, 113-117 (2005).
- Keller M.** Remission versus response : The new gold standard of antidepressant care. *J Clin Psychiatry* 65 (suppl 4), 53-59 (2004).
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao s, et al.** Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51, 8-19 (1994).
- Kornstein SG, Dunner DL, Meyers al, et al.** A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry* 69, 1383-1392 (2008).
- Licht RW, Qvitzau.** Treatment strategies inpatients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. *Psychopharmacology* 161, 143-151 (2002).
- Papakostas GI.** Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 70 (suppl 6), 16-25 (2009).
- Papakostas G and Fava M.** Pharmacotherapy for depression and treatment-resistant depression. In Papakostas G, Fava M, World Scientific (2010).
- Papakostas GI, Charles D, Fava M.** Are typical starting doses of the selective serotonin reuptake inhibitors sub-optimal? A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 11, 300-307 (2010).
- Pitchot W, Constant E.** Traitement de la dépression. Manuel de Psychopharmacologie. Gent Academia Press, 169-229 (2012).
- Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M.** Les antidépresseurs tricycliques et les IMAO ont-ils encore une place dans le traitement de la dépression ? *Rev Méd Liège* 66, 144-152 (2011).
- Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, et al.** A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 59, 116-122 (1998).
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.** Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 354, 1231-1242 (2006).
- Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, et al.** Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 24, 131-161 (2010).
- Souery D, Oswald P, Massat I, et al.** Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 68, 1062-1070 (2007).
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH.** Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*, 67 (suppl 6), 16-22 (2006).
- World Health Organisation.** World Health Report 2001 Mental Health : new understanding, new hope. Geneva : World Health Organization (2001).

Auteur correspondant :

Pr William PITCHOT

Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale
CHU Sart Tilman
B-4000 LIEGE
wpitchot@chu.ulg.ac.be

CESSATION DU TABAGISME EN PSYCHIATRIE

Poonam Kangloo⁽¹⁾, Aurore Bruyère⁽²⁾, Benoit Gillain⁽³⁾

THIS WORK HAS BEEN CARRIED OUT THROUGH A LITERATURE REVIEW. CIGARETTE SMOKING IS A MAJOR PUBLIC HEALTH PROBLEM. NICOTINE IS DIRECTLY LINKED TO TOBACCO ADDICTION. PEOPLE SUFFERING FROM MENTAL ILLNESS SMOKE MORE THAN THE GENERAL POPULATION AND THEY HAVE MORE HEALTH PROBLEMS CAUSED OR ASSOCIATED WITH CIGARETTE. TREATMENT INTERVENTIONS HAVE PROVEN EFFECTIVE FOR SMOKING CESSATION. TOBACCO DEPENDENCE SHOULD BE CONSIDERED A CHRONIC DISEASE, INCLUDING SEVERAL RELAPSES AND REQUIRING CARE IN THE LONG TERM. A RANGE OF PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC TREATMENTS EXIST. NICOTINE REPLACEMENT THERAPY VARENICLINE AND BUPROPION ARE RECOMMENDED AS FIRST-LINE TREATMENT. PHARMACOLOGICAL THERAPIES CAN BE COMBINED WITH PSYCHOLOGICAL SUPPORT TO IMPROVE LONG-TERM CESSATION. SMOKING CESSATION SHOULD BE A PRIORITY TREATMENT IN PSYCHIATRIC AND ADDICTION SETTINGS TO IMPROVE THE HEALTH AND QUALITY OF LIFE OF PEOPLE SUFFERING FROM MENTAL ILLNESSES.

INTRODUCTION

C'est au seizième siècle que le tabac a été introduit pour la première fois en Europe par l'espagnol Hernandez De Todelo. C'est en explorant la péninsule du Yucatan qu'il a découvert la plante de tabac en 1520. L'origine exacte du mot tabac s'est perdue à temps au fil du temps. Néanmoins, certains historiens proposent que le mot tabac se rapporte à l'île du Tobago, ou de Tabaco, province mexicaine (1).

Le tabagisme est une cause fréquente et évitable de maladie dans le monde. Les connaissances liées à ses effets défavorables sur la santé ne cessent de s'accumuler. Les causes importantes de mortalité reliées au tabac sont la maladie vasculaire athérosclérotique, les cancers et la maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO). Le tabagisme peut également contribuer à d'autres maladies, telles que la bronchiolite respiratoire, l'apnée du sommeil obstructive, le pneumothorax idiopathique, la mortalité périnatale etc. Les recherches visant à étudier pourquoi les personnes fument ont mis en évidence que le comportement tabagique a de multiples facettes. Les facteurs influençant son déclenchement diffèrent de ceux qui le pérennisent. Le phénomène de dépendance à la nicotine, les facteurs génétiques et les facteurs psychosociaux influencent le maintien du tabagisme.

La nicotine répond aux critères d'une drogue dure, psychoactive, provoquant une dépendance. Elle induit un sentiment d'euphorie, renforçant son utilisation. Sa non-utilisation mène au syndrome de sevrage à la nicotine. La nicotine a deux effets importants: stimulant et déprimeur. De plus, elle affecte l'humeur et la performance.

TENDANCES AU TABAGISME CHEZ LES PATIENTS PSYCHIATRIQUES

Il existe une forte association entre le tabagisme et les troubles psychiatriques. La prévalence du tabagisme parmi les patients psychiatriques est deux à trois fois plus importante que parmi la population générale. Cette proportion s'étend de 40-50% parmi des personnes avec des troubles dépressifs et anxieux et jusqu'à plus de 70% parmi des patients atteints de schizophrénie (2). Des études effectuées aux Etats-Unis suggèrent que ces chiffres peuvent être encore plus élevés, jusqu'à 90% d'individus présentant une maladie mentale auraient une dépendance à la nicotine (3). Les personnes avec des troubles psychiatriques fument plus, ont un taux plus élevé de dépendance à la nicotine et sont donc plus à risque de développer des problèmes de santé liés à la cigarette que la population globale. Inversement, le tabagisme augmente le risque de développer une maladie mentale, est associé à une plus grande prévalence de toutes les maladies mentales ainsi qu'à des taux plus élevés de suicide (4). Le lien de cause à effet entre le tabagisme et la maladie mentale n'est toutefois pas clair. Cependant, des recherches ont montré que le tabagisme pouvait agir en tant que déclencheur de la pathologie mentale (5).

STRESS ET ANXIÉTÉ

Les fumeurs rapportent souvent que fumer aide à soulager les symptômes d'anxiété et de stress. La haute prévalence de tabagisme parmi les personnes socialement défavorisées, suggère que le tabagisme est employé comme mécanisme d'adaptation au stress (6). Cependant, au lieu de favoriser la détente, la cigarette augmente l'anxiété et le stress. Le sentiment de détente est provisoire et mène très rapidement aux symptômes de se-

1. Médecin assistant candidat spécialiste en Psychiatrie, Université Catholique de Louvain (U.C.L.).

2. Psychologue à la Clinique Saint Pierre, Ottignies.

3. Chef de service, service de Psychiatrie, Clinique Saint Pierre, Ottignies.

vrage et au phénomène de “craving”. Fumer ne réduit donc pas l’anxiété et ne traite pas les causes sous-jacentes.

TROUBLES DU DÉFICIT DE L’ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ (ADHD)

Les enfants et les adultes avec ADHD ont plus tendance à fumer que des personnes sans ADHD. Des études suggèrent que les personnes souffrant d’ADHD emploient le tabagisme pour améliorer leur attention et leurs performances cognitives. Les études de laboratoire ont prouvé que la nicotine réduit les symptômes d’ADHD, un effet retrouvé aussi bien chez des fumeurs et que des non-fumeurs (3).

TROUBLES DÉPRESSIFS

Au Royaume-Uni, le taux de tabagisme parmi les adultes avec dépression est environ deux fois plus important que parmi les adultes sans dépression (7). Dans les troubles dépressifs, le niveau de dopamine est souvent bas, la cigarette l’augmente temporairement. Il en résulte une augmentation des sentiments agréables. Cependant, le tabagisme compromet le mécanisme du cerveau intervenant dans la préparation de la dopamine de sorte qu’à long terme, l’approvisionnement diminue, ce qui incite les personnes à fumer davantage.

La plupart des personnes commencent à fumer avant l’apparition des signes dépressifs. Il est donc difficile de savoir si le tabagisme mène à la dépression ou si la dépression encourage à fumer. Une étude longitudinale (8) montre qu’une consommation quotidienne de cigarettes augmente significativement le risque de dépression majeure. Une autre étude (9) a suggéré que le lien entre le tabagisme et la dépression majeure résulte des gènes qui prédisposent aux deux conditions. Les autres causes potentielles sont des facteurs liés à l’environnement social, à la personnalité (par exemple, une faible estime de soi), aux stratégies de “coping”. La nicotine peut agir en tant qu’antidépresseur chez un certain nombre de fumeurs et pourrait donc être vue comme forme d’automédication.

Lorsque les personnes avec antécédent de dépression arrêtent de fumer, les symptômes dépressifs et, dans certains cas, la dépression majeure peuvent s’exacerber (10). Ceci peut expliquer les taux inférieurs de cessation de tabagisme retrouvés parmi les individus déprimés, par rapport aux fumeurs qui n’ont pas des symptômes dépressifs. Une étude a rapporté que seulement 37% des fumeurs déprimés dans un échantillon de la population pouvaient maintenir un arrêt pendant une semaine contre 56% de non-déprimés (11).

TROUBLES BIPOLAIRES

Une association entre tabagisme et trouble bipolaire a été établie. Les taux de prévalence pour la vie du trouble et du tabagisme courant s’avèrent être respectivement de 82.5% et 68.8% (12). Une étude a constaté que, parmi des patients traités pour un trouble bipolaire, les fumeurs avaient un début de maladie plus précoce, une plus grande sévérité des symp-

tômes, un antécédent de tentative de suicide, une comorbidité d’anxiété ou une utilisation de substances illicites (13).

SCHIZOPHRÉNIE

Les taux de tabagisme parmi les personnes avec un diagnostic de schizophrénie sont sensiblement plus hauts que la population générale, avec des pourcentages allant de 58% à 88% (14). La raison reste inconnue mais une explication pourrait être que les personnes avec schizophrénie utilisent le tabagisme pour contrôler certains symptômes liés à leur maladie ainsi que pour réduire certains effets secondaires de leurs médicaments. Cependant, le tabagisme interagit avec le traitement neuroleptique, en réduisant sa concentration plasmatique. Cela entraîne une augmentation de la prescription des doses de neuroleptiques (15). Une étude a montré que les patients fument davantage lorsqu’ils sont traités par halopéridol que lorsqu’ils sont sans médication (16). Une autre recherche a prouvé que le tabagisme peut améliorer l’attention et la mémoire à court terme chez les personnes avec schizophrénie en stimulant les récepteurs nicotiques dans le cerveau. Aucun effet similaire n’a été mis en évidence chez des personnes fumeuses sans maladie mentale (14).

LA MALADIE D’ALZHEIMER

La maladie d’Alzheimer est une forme de démence sénile consécutive à la perte de neurones utilisant l’acétylcholine comme neurotransmetteur. Celle-ci se lie aux récepteurs nicotiques pour exercer son effet. Les études menées début des années 90 ont suggéré que le tabagisme aurait un effet protecteur contre la maladie d’Alzheimer (17). Bien que les recherches sur ce sujet n’aient pas été concluantes, certains ont émis l’hypothèse que la nicotine pouvait retarder l’apparition de la maladie d’Alzheimer familiale. On pense que la nicotine peut compenser la perte de récepteurs nicotiques dans l’Alzheimer et donc retarder l’apparition du début de la maladie. Néanmoins, les scientifiques commencent à contester l’hypothèse du rôle protecteur du tabagisme (18,19). De plus, une autre recherche a constaté que l’utilisation de nicotine semble aggraver les effets de la protéine du cerveau “tau”, indicateur de la maladie (20). Cette étude a aussi constaté que l’administration de nicotine n’a pu empêcher l’accumulation de la plaque amyloïde.

LA MALADIE DE PARKINSON

Beaucoup d’études ont prouvé que le tabagisme est un facteur de protection contre le parkinsonisme en restaurant les taux de dopamine à des taux normaux dans le cerveau (21, 22). Ce dernier survient suite à une perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau. La dopamine est impliquée dans les mouvements précis des muscles commandés par certaines aires du cerveau (23). Les chercheurs soulignent néanmoins que les avantages possibles du tabagisme sur le risque de parkinsonisme seraient minimes (le taux d’incidence de parkinsonisme est seulement d’environ 1-2%), alors que les risques de santé liés au tabagisme seraient fortement supérieurs. Cependant, les résul-

tats devraient être considérés comme un avancement potentiel dans la pathologie fondamentale du parkinsonisme.

BÉNÉFICES DE L'ARRÊT DU TABAGISME

Les bénéfices de l'arrêt tabagique sont immédiats et substantiels. Ils dépassent de loin les risques liés à un gain de poids (en moyenne 2.5kg) ou les effets psychologiques défavorables qui peuvent suivre l'arrêt. Les avantages se retrouvent chez tous les fumeurs, indépendamment du sexe, de l'âge et de la santé et le pronostic de vie s'en trouve amélioré. La cessation du tabagisme représente la mesure la plus importante que les fumeurs peuvent prendre pour augmenter leur durée et leur qualité de vie (24).

Après l'arrêt du tabagisme, le risque d'avoir une maladie grave peu importe l'âge se réduit. Cependant, plus l'arrêt se produit tôt, plus la réduction des risques est grande. La cessation permet de réduire la survenue de maladies liées au tabac telles que les maladies cardiaques, les cancers, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les troubles de l'érection, les risques de complications de grossesse etc. Il n'est donc jamais trop tard pour arrêter de fumer.

TRAITEMENT DE LA CESSATION DU TABAGISME

Le tabagisme peut commencer comme un comportement volontaire et peut par la suite, se transformer en dépendance. Les professionnels de la santé peuvent contribuer à motiver leurs patients à arrêter de fumer via une aide appropriée.

Le "gold standard" pour l'arrêt du tabagisme est un traitement combinant la pharmacothérapie et la thérapie comportementale individuelle ou en groupe (25). Le traitement nicotinique de substitution (TNS), le bupropion et la varenicline sont des traitements reconnus, bien que la majorité des fumeurs rechutent après le traitement (26, 27, 28).

TRAITEMENTS NICOTINIQUES DE SUBSTITUTION (TNS)

Une cigarette délivre entre 1.2-2.9 mg de nicotine. Une personne qui fume un paquet par jour absorbe donc entre 20-40 mg de nicotine chaque jour. La nicotine provoque une augmentation d'expression des récepteurs cérébraux de nicotine, change le métabolisme régional cérébral du glucose, la libération des catécholamines, induit une tolérance et une dépendance physiologique. L'addiction à la nicotine résulte du renforcement positif (avec l'administration de la nicotine) et des symptômes de sevrage qui apparaissent dans les heures après la dernière cigarette. Le temps de latence entre la première cigarette et le nombre total de cigarettes par jour, sont les deux facteurs prédictifs de l'addiction à la nicotine (29, 30).

Le traitement nicotinique de substitution (TNS), permet de faciliter l'abstinence au tabac en remplaçant la nicotine contenue dans la cigarette (28). Au moins trois mécanismes pour lesquels le TNS est efficace ont été identifiés ; réduction des symptômes généraux de sevrage ; réduction des effets de renfort de délivrance de nicotine et effets psychologiques sur des états d'humeur et d'attention.

Six formes de TNS existent: les gommes à mâcher, les patchs, les inhalateurs, le spray nasal, les comprimés et les pastilles. En Belgique, tous sont disponibles, excepté le spray nasal. Les produits varient également dans leur vitesse de délivrance de nicotine.

A) La gomme à mâcher existe aujourd'hui en deux dosages de 2 et 4 mg. La dose libérée est en moyenne de 1 mg pour les gommes à 2 mg, et un peu moins de 2 mg pour les gommes à 4 mg. Il existe des gommes de saveurs différentes. La nicotine est absorbée par la muqueuse buccale. L'efficacité de la nicotine libérée par la gomme est optimale en cas de mastication de la gomme et non de déglutition. Les taux plasmatiques de nicotine obtenus sont moindres que ceux obtenus par la prise de cigarette (31).

B) Les pastilles sublinguales ou les pastilles à sucer ont une pharmacocinétique proche de celle de la gomme à la nicotine. Contrairement aux gommes, les pastilles n'ont pas de matrice retenant une partie de la nicotine. Une pastille de 2 mg libère approximativement 2 mg de nicotine, celle de 4 mg libère approximativement 4 mg de nicotine (31).

C) L'inhalateur est indisponible en Belgique. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres substituts nicotiques. Son usage est bien toléré, bien que l'on observe parfois une irritation buccale locale, une toux ou une rhinite. Ces effets indésirables sont d'intensité faible en général et disparaissent en quelques jours (31).

D) Le système transdermique (timbre ou patch). Les patchs/timbres de nicotine délivrent la nicotine via la peau à un taux relativement régulier (32). Les personnes qui fument plus de 10 cigarettes par jour, doivent utiliser des patchs de 21 mg/j pendant les 6 premières semaines, diminuer la dose à 14 mg/j pendant les 2 semaines suivantes et enfin, utiliser les patchs de 7 mg/j les 2 dernières semaines. L'observance est plus élevée avec les patchs/timbres de nicotine qu'avec d'autres produits TNS, mais ne protège pas du craving (31).

E) Gomme à mâcher. La gomme est disponible en doses de 2 mg et 4 mg, délivrant respectivement 1 et 2 mg de nicotine. Les utilisateurs doivent prendre un morceau de gomme toutes les 1-2 heures pendant les 6 premières semaines, ramener ensuite l'utilisation à une seule pièce toutes les 2-4 heures durant les 3 semaines suivantes, et terminer par une gomme toutes les 4-8 heures pour les 3 dernières semaines. Pour les grands fumeurs, la gomme de 4 mg est préconisée. Environ 50% de la nicotine contenue dans la gomme est absorbée, dans un programme fixe de 10 gommes par jour,

un fumeur reçoit donc environ 10 mg ou 20 mg de nicotine par jour, selon qu'il utilise respectivement des gommes de 2 mg ou 4 mg (31).

- F) Lozenges/pastilles.** Disponible en doses de 2 et 4 mg, la nicotine du lozenges/pastilles est lentement absorbée par la muqueuse buccale. Le lozenges/pastilles ne doit pas être mâché. La quantité de nicotine absorbée est légèrement plus élevée que celle fournie par la gomme (31).
- G) Inhalateur.** L'inhalateur se compose d'une embouchure et d'une cartouche en plastique contenant la nicotine. Quand l'inhalateur est soufflé, la nicotine est disséminée dans la bouche et satisfait les aspects comportementaux de fumer, à savoir, le rituel "hand-to-mouth". Chaque cartouche d'inhalateur contient 10 mg de nicotine, dont 4 mg peut être livré et 2 mg sont absorbés. La nicotine n'est pas délivrée dans les bronches ou dans les poumons, mais elle est déposée et plutôt absorbée dans la bouche, comme pour la gomme de nicotine. La plupart des personnes utilisent entre 6 et 16 cartouches par jour et la durée recommandée de traitement est de 3 mois. Après, les patients peuvent être sevrés par réduction progressive au cours des 6 à 12 semaines suivantes (31).
- H) Comprimé sublingual.** C'est un petit comprimé de nicotine, conçu pour être tenu sous la langue. La nicotine est alors absorbée de manière sublinguale. Les taux de nicotine obtenus en utilisant la gomme de nicotine de 2 mg ou le comprimé de 2 mg sont semblables. Il est recommandé que les fumeurs emploient le produit pendant au moins 12 semaines, ensuite le nombre de comprimés utilisés est graduellement diminué (31).

Les traitements de cessation du tabagisme avec le TNS permettent aux fumeurs de diminuer l'utilisation du tabac et éventuellement, plus tard d'arrêter définitivement. Cependant, pour certains fumeurs, arrêter le tabagisme complètement peut être difficile. Pour ces individus, il peut y avoir un bénéfice à continuer d'employer le TNS pendant de plus longues périodes, même indéfiniment, afin d'empêcher une rechute. Bien que la nicotine ne soit pas entièrement sans risque, l'entretien de nicotine est plus sûr que la nicotine contenue dans la cigarette, associée à de nombreuses toxines. Par conséquent, le TNS qui est utilisé de manière prolongée pour empêcher la reprise du tabagisme peut être une solution pour certaines personnes.

Une méta-analyse de Cochrane de 132 études où chaque type de TNS et un placebo ou non-TNS groupe de contrôle ont été comparés a montré le rapport de risque (RR) de l'abstinence pour chaque forme de TNS relatif au contrôle à 1.58 (intervalle de confiance de 95% [ci], 1.50-1.66). Le pooled RR pour chaque type était 1.43 (CI de 95%: 1.33 à 1.53, 53 études) pour la gomme à mâcher; 1.66 (CI de 95%, 1.53-1.81, 41 études) pour le patch; 1.90 (CI de 95%, 1.36-2.67, 4 études) pour l'inhalateur; 2.00 (CI de 95%, 1.63-2.45, 6 études) pour les lozenges/comprimés/pastilles orales et 2.02 (CI de 95%, 1.49-3.73, 4 études) pour le spray nasal. Bien que les rapports de risque de

l'abstinence varient selon le type de TNS, il existe un chevauchement des intervalles de confiance. Cependant, les analyses approfondies ont constaté que les rapports de risque de l'abstinence étaient significativement plus hauts pour des comprimés/pastilles que pour la gomme à mâcher ($P = 0.014$) et que le spray nasal était presque significatif auprès de la gomme à mâcher ($P = 0.055$). En bref, le TNS augmente le taux d'abandon du tabagisme de 50-70% et semblent être indépendant de soutien additionnel (28).

Formes combinées de TNS

Combiner un patch de nicotine avec une autre forme de TNS en délivrance rapide est plus efficace qu'une monothérapie. Par conséquent, il semblerait que le TNS en délivrance rapide, comme les inhalateurs nasaux, traitent les demandes en aigu, tandis que les patches de nicotine fournissent le remplacement de nicotine de fond. L'efficacité de TNS semble être en grande partie indépendante de l'intensité de soutien additionnel fourni à l'individu (28).

TNS tout en fumant

Il existe certaines preuves qu'utiliser un patch de nicotine pour une courte période avant une tentative d'arrêt du tabagisme conduit à des taux d'arrêt plus élevés (28). L'utilisation d'un TNS parallèlement à une diminution du nombre de cigarettes peut aider les gros fumeurs pour qui la cessation est une étape trop difficile. Les revues systématiques ont mis en évidence que l'utilisation de TNS en fumant augmente, de manière significative la probabilité d'abstinence à long terme (augmentation de rapport de risque $RR = 2.06$, 95% CI 1.34-3.15; (33) et le odds de cessation (augmentation de $RR = 1.90$, 95% CI 1.46-2.47). Cependant, il n'existe pas de preuves suffisantes au sujet des bénéfices des interventions à long terme pour aider des fumeurs à réduire leur consommation sans arrêter totalement le tabagisme (34).

Effets nuisibles des TNS

Les effets produits par TNS sont du même ordre ceux de la nicotine contenue dans la cigarette. Les produits de substitution de nicotine peuvent causer une perturbation gastro-intestinale, des maux de tête, des vertiges, un syndrome grippal, une sécheresse buccale, une éruption cutanée et des palpitations. En outre, les sprays nasaux peuvent causer une irritation de la muqueuse buccale, des éternuements, un épistaxis ou des larmes aux yeux. Les patches peuvent entraîner une perturbation du sommeil, des cauchemars et une irritation locale de la peau. Leur utilisation est déconseillée chez des personnes présentant des problèmes cutanés tels que le psoriasis ou la dermatite. La gomme à mâcher de nicotine peut causer une inflammation de l'estomac alors que les inhalateurs peuvent causer une toux; les lozenges/pastilles peuvent causer une irritation de l'estomac, une sensation de soif, des troubles du sommeil et les cauchemars; la gomme à mâcher, les lozenges/pastilles, les comprimés sublinguaux et les inhalateurs peuvent produire des hoquets ou une irritation de la gorge (35).

BUPROPION (ZYBAN®)

Le bupropion est un antidépresseur atypique qui augmente la dopamine et la noradrénaline et bloque les récepteurs nicotiniques (27). Il agit en diminuant certains symptômes du sevrage à la nicotine, ce qui inclut la dépression (36, 37) et limite la prise de poids (38)

Une revue systématique (27) a montré que le bupropion double les taux de cessation de tabac, en comparaison avec un placebo (rapport de chance OR= 1.94, 95% CI 1.72-2.19), indépendamment du sexe. Il n'y a pas de preuves suffisantes que la combinaison de TNS avec le bupropion augmente les taux d'arrêt (27).

Effets nuisibles

L'effet secondaire principal du bupropion est l'insomnie (30-40% d'individus), une sécheresse buccale (10%) et des nausées. Les autres effets secondaires documentés possibles sont notamment irritabilité, tremblements, troubles de la concentration, l'agitation, l'anxiété etc. (35). Beaucoup plus rarement, peuvent apparaître de la confusion et des troubles visuels, des hallucinations, un syndrome de dépersonnalisation, un syndrome de Stevens-Johnson, etc. La crise d'épilepsie est l'effet secondaire la plus significatif et se produit à une fréquence de 1/1000, bien qu'aucune étude randomisée sur le bupropion n'ait rapporté des crises (27).

Les effets secondaires consécutifs à l'arrêt du bupropion incluent insomnies, tremblements, maux de tête, bouche sèche, anxiété, problèmes psychologiques, somnolence, perte de poids, trouble du cours de la pensée, vertiges et palpitations (39). Le bupropion est contre-indiqué chez des patients souffrant d'épilepsie (38) ou ayant un antécédent de trouble bipolaire (35).

Le *Drugs and Therapeutics Bulletin* (40) conseille de prendre des précautions extrêmes pour la prescription du bupropion aux gens prenant un traitement épiléptogénique tel que les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques typiques autres que des butyrophénones. Il conseille également d'éviter l'abus d'alcool et l'utilisation d'amphétamines en raison du risque de crise d'épilepsie. La carbamazépine réduit le taux sanguin de bupropion et augmente les taux de son métabolite principal, l'hydroxybupropion (41). Le bupropion peut également influencer les niveaux de plasma sanguin des médicaments, y compris ceux de certains antipsychotiques (par exemple, le rispéridone, l'halopéridol) et des antidépresseurs (par exemple, les antidépresseurs tricycliques et SSRIs).

VARÉNICLINE (CHAMPIX®)

La varénicline est un agoniste partiel de récepteurs à la nicotine sélectif pour les alpha-4 et bêta-2, récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. On pense que son action résulte de l'activité d'un sous-type de récepteur nicotinique, où son attachement produit l'activité agoniste tout en empêchant simultanément l'attachement de nicotine. L'activité agoniste est significative-

ment inférieure à la nicotine. On pense qu'il agit comme agoniste, en maintenant les niveaux modérés de la dopamine pour contrecarrer des symptômes de sevrage et comme antagoniste, par la réduction de la satisfaction de fumer. Une revue systématique a montré que la varénicline augmente les "odd" d'arrêt de 3.22 (95% CI 2.43-4.27), comparativement au placebo, et 1.66 (95% CI 1.28-2.16) comparé au bupropion (42). La varénicline entraîne moins d'effets secondaires graves que le bupropion et les patients s'en disent plus satisfaits.

Effets nuisibles

Les effets secondaires de la varénicline incluent des perturbations gastro-intestinales (bouche sèche, perturbation du goût), maux de tête, somnolence, vertiges, troubles du sommeil et rêves anormaux (35). Les effets secondaires moins documentés incluent la prise de poids, l'attaque de panique, les troubles de la pensée, les variations d'humeur, la dysarthrie, les tremblements, l'incoordination, l'hypertonie et l'agitation. Il est recommandé qu'un arrêt brutal de la varénicline soit évité en raison du risque de rechute, d'irritabilité, de dépression et d'insomnie, et une exacerbation de la maladie mentale, y compris la dépression.

Des rapports de cas décrivent que la varénicline peut induire un épisode maniaque chez un patient présentant un trouble bipolaire (43) ainsi qu'une exacerbation des symptômes de la schizophrénie (44). La dépression et l'idéation suicidaire ont été rapportées (35). Celles-ci sont passées en revue par l'Agence Européenne des médicaments, qui a conseillé un arrêt de traitement chez les patients qui développent une idéation suicidaire ainsi qu'une prise de contact immédiate avec leur médecin.

NORTRIPTYLINE

La nortriptyline est un antidépresseur tricyclique de seconde génération. Ce métabolite actif de l'amitriptyline est obtenu par la déméthylation de cette dernière au niveau hépatique. Il empêche la recapture de la norépinéphrine/noradrénaline et à un moindre niveau de la sérotonine. Il a un effet négligeable au niveau de la recapture de la dopamine. Les mécanismes de la dépendance et du sevrage de nicotine ne sont pas complètement compris (45). Néanmoins, il existe divers mécanismes d'action possibles de la nortriptyline pour soutenir l'arrêt de consommation de tabac. Cela passerait par une diminution des symptômes dépressifs (46) ainsi que les affects négatifs liés à l'arrêt de tabac (47,48). La nortriptyline a également des effets anxiolytiques. Il est également possible que la nortriptyline supprime les symptômes du sevrage de nicotine via les systèmes de récepteurs noradrénergiques centraux. La nortriptyline agit sur plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, principalement en bloquant la recapture de la norépinéphrine, avec peu d'effet sur la sérotonine (49, 50). L'effet d'arrêt de la nortriptyline peut également être dû à l'action des anticholinergiques, particulièrement une bouche sèche et des changements de goût (51).

En deuxième ligne de thérapie, les études ont démontré l'efficacité potentielle de la nortriptyline pour l'arrêt du tabac chez les fumeurs sans antécédent de dépression majeure. Une revue systématique a montré que la nortriptyline augmente le taux de cessation (OR = 2.34, 95% CI 1.61-3.41) (27). Il n'y a cependant pas de preuve suffisante pour affirmer que la combinaison de TNS avec la nortriptyline augmente les taux d'arrêt (38).

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

Il n'y a aucune preuve mettant en évidence un effet significatif pour les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine de même que pour l'inhibiteur de la monoamine oxydase, le moclobémide, la sélégiline ou l'antidépresseur atypique, la venlafaxine. Aucune étude à long terme n'a été réalisée pour le St John's Wort (27).

CLONIDINE (CATAPRESSAN®)

La clonidine est un agoniste alpha-2-noradrénergique, utilisé pour traiter l'hypertension. Il apparaît qu'elle permet de diminuer des symptômes liés au sevrage aux opiacés et à l'alcool. Elle est employée comme thérapie de seconde ligne pour l'arrêt du tabagisme. Une revue des études a constaté que la clonidine peut mener à une petite augmentation du nombre de personnes qui pourraient arrêter le tabac. Cependant, la qualité de ces études était discutable, rendant, par conséquent, les preuves moins fiables. La clonidine n'est pas la meilleure option thérapeutique pour des personnes essayant de stopper leur consommation de tabac, mais elle peut être utile pour les personnes qui ont essayé sans succès le TNS ou les antidépresseurs (52). Les effets secondaires les plus communs de la clonidine sont : constipation, vertige, somnolence, sécheresse de bouche, et fatigue ou faiblesse peu commune.

NALTREXONE

Les données sont insuffisantes pour affirmer une utilité de la naltrexone dans la cessation du tabagisme (53).

CESSATION DE TABAGISME ET MALADIE MENTALE

Il faut noter que la plupart des études portant sur les essais médicamenteux incluent des thérapies comportementales.

TROUBLES DÉPRESSIFS

Plusieurs interventions médicales et psychologiques, utilisées dans la population générale, peuvent être mises en place dans les services de psychiatrie pour ceux qui bénéficient d'un traitement pour la dépression. Celles-ci sont récapitulées dans le tableau I et discutées ci-dessous.

Tableau I

Résumé sur les traitements psychologiques et pharmacologiques chez les patients avec symptômes dépressifs

- Le TNS peut doubler le taux de cessation et réduit la dépression auto-rapportée chez les fumeurs déprimés
- Une étude a montré que l'utilisation prolongée du bupropion pour empêcher les rechutes était efficace pour des fumeurs avec et sans antécédent de dépression majeure
- Les stratégies psychologiques et le style de vie ont aidé à la stabilisation de l'humeur au-delà des traitements standards de cessation de tabagisme pour des fumeurs avec un antécédent de dépression
- Les approches psychologiques structurées ont contribué à l'arrêt du tabagisme en conjonction avec les avantages des antidépresseurs et le TNS, en particulier pour des fumeurs avec une forte dépendance à la nicotine et des épisodes de dépression majeure à répétition
- Les TCC ont doublé les taux d'abstinence dans une étude chez des fumeurs avec dépression récurrente
- Les taux de cessation sont plus élevés chez les personnes traitées pour dépression avec l'addition de la thérapie et un feedback motivationnel informatisé

Il a été démontré qu'une minorité de personnes connaissent une augmentation des symptômes dépressifs après avoir arrêté de fumer (54). Ainsi, les fumeurs dépressifs devraient bénéficier d'une surveillance plus étroite après l'arrêt. En effet, une augmentation des symptômes dépressifs au cours d'une première période d'abstinence est associée à un retour au tabagisme (55). Cependant, une méta-analyse montre qu'un antécédent de dépression majeure n'est pas un facteur de risque indépendant dans l'échec des traitements à l'arrêt du tabac (56).

Dans une étude comprenant 335 fumeurs issus de la population générale, les patches de nicotine ont été associés à un taux significativement plus élevé d'humeur positive au fil du temps, en comparaison à la gomme de nicotine (57). Une revue systématique a conclu que la gomme de nicotine réduit la sensation de malaise, l'irritabilité et l'anxiété associées au sevrage, avec un effet positif sur l'humeur dépressive et le phénomène de craving (58). Les TNS ont doublé les taux de cessation et ont abaissé de manière significative la dépression auto-rapportée chez 269 fumeurs avec dépression récurrente (59). L'humeur est plus négative dans la semaine suivant l'arrêt et est en lien avec de forts taux de rechutes, ce qui accentue l'importance de TNS pour des personnes souffrant de dépression.

Le bupropion est efficace pour l'arrêt du tabagisme chez des personnes avec et sans antécédents de dépression ou d'alcoolisme (37). Une étude a prouvé que l'utilisation prolongée du bupropion pour la prévention de la rechute était efficace chez des fumeurs avec et sans antécédents de dépression majeure (60).

La varénicline n'a pas été évaluée dans les études spécifiques pour des fumeurs avec dépression. Un « case report » met cependant en évidence que la varénicline peut induire un épisode maniaque chez les patients présentant un trouble bipolaire (61).

SCHIZOPHRÉNIE

Les taux de cessation chez les fumeurs atteints de schizophrénie sont deux fois moins importants que dans la population générale. Ceci est en partie dû à une moins bonne motivation, aux moindres tentatives d'arrêt, à la forte dépendance à la nicotine et à l'accès réduit au traitement (62). Des déficits neuropsychologiques dans la schizophrénie sont également impliqués (63).

Le TNS est efficace pour des personnes atteintes de schizophrénie, mais moins que dans la population générale (64). Il est prouvé que la délivrance rapide de nicotine d'un spray/pulvérisateur nasal est la plus efficace et que cela peut conduire à des taux d'arrêt plus importants s'il est combiné avec des patchs de nicotine. Le TNS permet de mieux améliorer l'abstinence en combinaison avec un antipsychotique atypique, qu'avec un antipsychotique typique (65).

Le bupropion peut aider à réduire le tabagisme des personnes souffrant de schizophrénie (64). De plus, il ne semble pas exacerber les symptômes cliniques du trouble (66). Une étude (67) a rapporté qu'une combinaison de TNS et de bupropion a permis d'améliorer l'abstinence et a réduit la consommation de cigarettes pendant le traitement.

Il n'y a aucune étude rapportant des effets de la varénicline chez des fumeurs schizophrènes mais un rapport de cas a décrit une exacerbation des symptômes du trouble pendant son utilisation (44).

Dans les approches de "harm reduction", les traitements de substitution nicotinique sont également employés pour réduire des niveaux du tabagisme. Une étude complémentaire de deux ans (68) a prouvé que des personnes atteintes de schizophrénie qui réduisent leur quantité de cigarettes fumées, sont plus enclines à l'arrêt. Puisque les fumeurs avec un diagnostic de schizophrénie dépensent une somme considérable en tabac, il y a des avantages financiers particuliers chez des fumeurs plus lourds et plus dépendants (69).

EFFETS DU TABAGISME SUR LES PSYCHOTROPES

Bien que le tabagisme puisse aider à soulager des symptômes psychiatriques, il interagit également avec les effets des médicaments psychotropes. La fumée de tabac contient des hydrocarbures aromatiques polycycliques qui augmentent l'activité de certaines enzymes hépatiques (CYP1A2 en particulier) (70), abaissant ainsi les taux plasmatiques des médicaments jusqu'à 50% (71).

Les médicaments métabolisés par le CYP1A2 sont le diazépam, l'halopéridol (partiel), l'olanzapine (partiel), la clozapine, la mirtazapine (partiel) ainsi que les antidépresseurs tricycliques (72). L'induction enzymatique du foie a été également documentée avec les opiacés, les barbituriques et les benzodiazépines (73). Le tabagisme peut, de manière significative, abaisser les niveaux sériques de tels médicaments. Une étude a estimé qu'une consommation quotidienne de 7-12 cigarettes est probablement suffisante pour l'induction maximale du métabolisme de clozapine et d'olanzapine, et recommande une dose commençant à 50% inférieure chez les non-fumeurs pour éviter des effets secondaires (74).

EFFETS DE L'ARRÊT DU TABAC SUR LES PSYCHOTROPES

De manière significative, si les fumeurs stabilisés sur le plan psychiatrique avec un médicament métabolisé par les enzymes CYP1A2 arrêtent de fumer, l'activité enzymatique est réduite dans les jours qui suivent, moins de médicament est métabolisé et les niveaux de plasma augmentent. Des niveaux toxiques du médicament peuvent s'accumuler en quelques jours. De même, les niveaux de plasma seront réduits en quelques jours si le tabagisme est repris (le TNS n'exerce aucun effet sur ce processus). Le processus est compliqué et il est difficile d'en prévoir les effets. Peu de personnes parviennent à abandonner le tabagisme complètement, ainsi une complexité additionnelle est entraînée par le tabagisme intermittent et les tentatives répétées d'arrêt total. Une surveillance étroite des taux plasmatiques, de l'évolution clinique et de la sévérité des effets défavorables est donc essentielle.

Les niveaux plasmatiques de clozapine sont 40% plus bas chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (75). Une toxicité de la Clozapine après l'arrêt du tabac a été observée chez les patients traités par celle-ci (76). Il est donc recommandé de mesurer les niveaux plasmatiques avant l'arrêt. De plus, pour la clozapine, l'olanzapine et le fluphénazine, la dose de médicament doit être graduellement réduite : 25% au cours de la semaine suivant l'arrêt et mesurer le taux plasmatique après ce délai (77). Pour les benzodiazépines, les doses peuvent également être réduites jusqu'à 25% durant la première semaine. Concernant les antidépresseurs tricycliques, la réduction des doses doit être de 10-25% au cours de la première semaine. Pour tous ces médicaments, d'autres réductions de doses peuvent être nécessaires en fonction du taux plasmatique.

En résumé, en plus des autres bénéfices pour la santé liés à l'arrêt du tabagisme, il est possible d'administrer des doses inférieures de médicaments. Les tentatives d'arrêt de fumer devraient être attentivement suivies. Le tableau II fournit des détails concernant les psychotropes connus pour être affectés par la cigarette.

Tableau II

Tabagisme et psychotropes (77)

Médicament	Effets du tabagisme sur les taux plasmatiques	Action à prendre lors de l'arrêt du tabagisme	Action à prendre lors de la reprise du tabagisme
Benzodiazépines [78,79]	Réduits de 0-50% (selon médicament et statut du tabagisme)	Surveillance Considérer réduction de la dose jusqu'à 25% sur une semaine	Surveillance Envisager reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Carbamazépine [78]	Peu clair, mais faible réduction possible	Suivi des effets secondaires	Surveillance des taux plasmatiques
Chlorpromazine [78,80]	Réduction	Suivre attentivement. Considérer réduction de la dose	Surveillance, envisager reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Clozapine [81,83]	Réduction jusqu'à 50%, majorée si traitement avec valproate	Mesurer le taux plasmatique avant l'arrêt et après une semaine. Réduire la dose graduellement (sur une semaine) jusqu'environ 75% de la dose originale à atteindre. Considérer d'autres réductions de doses	Mesurer le niveau plasmatique avant et après la reprise. Reprise des doses antérieures ⁽¹⁾ (sur une semaine)
Duloxétine [84]	Réduction jusqu'à 50%	Suivi attentif, réduction de doses si nécessaire	Envisager reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Fluphénazine [85]	Réduction jusqu'à 50%	Réduire dose de 25%. Surveillance les 4-8 premières semaines. Considérer d'autres réductions de doses	Reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Fluvoxamine [86]	Réduction de 30%	Suivre attentivement. Réduction de doses si nécessaire	Reprise des doses antérieures si nécessaire ⁽¹⁾
Halopéridol [87,88]	Réduction de 20%	Réduire la dose d'environ 10%. Surveiller attentivement. Considérer d'autres réductions de doses	Reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Mirtazapine [89]	Peu clair, mais effets probablement minimes	Surveillance	Surveillance
Olanzapine [90,92]	Réduction jusqu'à 50%	Mesurer le niveau de plasma avant l'arrêt. À l'arrêt, réduire la dose de 25%. Après une semaine, répéter le niveau de plasma. Considérer d'autres réductions de dose	Mesurer le niveau plasmatique avant et après. Reprise des doses antérieures ⁽¹⁾ (sur une semaine)
Antidépresseurs tricycliques [78,79]	Réduction de 25-50%	Suivre attentivement. Envisager de réduire la dose de 10-25% sur une semaine. Considérer d'autres réductions de doses	Suivi attentif. Reprise des doses antérieures ⁽¹⁾
Zuclopentixol [93,94]	Peu clair, mais effets probablement minimes	Surveillance	Surveillance

⁽¹⁾ Doses antérieures = égales aux doses durant le tabagisme actif.

CONCLUSIONS

En conclusion, la consommation de tabac représente un problème majeur de santé publique. La nicotine est directement en lien avec l'addiction au tabac. Néanmoins, il est probable que d'autres substances chimiques, contenues dans le tabac, jouent un rôle secondaire dans le développement de l'addiction.

Les personnes atteintes d'une maladie mentale fument plus que les personnes de la population générale. Elles présentent donc plus de problèmes de santé, causés ou associés au tabac. Les taux de mortalité et de morbidité liés au tabac sont plus importants que ceux liés à l'alcool, aux drogues illicites. Parmi les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère, le tabac est identifié comme étant un facteur réduisant leur espérance de vie de 25 ans. L'utilisation de tabac est également associée à un plus grand risque de rechute éthylique et aux drogues. Il est aussi l'un des prédicteurs les plus forts de comportements suicidaires futurs, bien que la cause ne soit pas encore entièrement comprise de nos jours.

Des interventions thérapeutiques ont montré leur efficacité dans l'arrêt du tabagisme. La dépendance au tabac devrait être considérée comme une maladie chronique, comprenant plusieurs rechutes et nécessitant une prise en charge à long terme. Comme cela a été mentionné, une gamme de traitements pharmacologiques et thérapeutiques existe. La varénicline, le bupropion et les thérapies de substitution à la nicotine sont recommandés comme traitements de première ligne. Dans certains cas, ces traitements peuvent être combinés pour améliorer les résultats.

L'arrêt du tabagisme devrait être une priorité dans les établissements psychiatriques et plus spécifiquement dans la prise en charge des addictions afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des personnes. Dans ce cadre, le rôle des soignants apparaît essentiel dans la gestion de l'arrêt tabagique.

RÉFÉRENCES

1. **James Jennings.** Practical Treatise on the History, Medical Properties, and Cultivation of Tobacco. London, England: SHERWOOD, GILBERT, AND PIPER; 1830: pages 1-10.
2. **Olivier D, Lubman DI, Fraser R.** Tobacco smoking within psychiatric inpatient settings: biopsychosocial perspective. *Aust & NZ J Psych* 2007; 41: 572-580.
3. **Williams, JM and Ziedonis, D.** Addressing tobacco among individuals with a mental illness or an addiction. *Addictive Behaviours* 2004; 29: 1067-1083.
4. Mental health and smoking. A position statement. Faculty of Public Health, London, 2008.
5. **West, R, Jarvis, M.** Tobacco smoking and mental disorder. *Italian Journal of Psychiatry & Behavioural Science* 2005; 15: 10-17.
6. **Jarvis M and Wardle J.** Social patterning of individual health behaviours: the case of cigarette smoking. In: *Social determinants of Health*. Eds. Marmot M and Wilkinson RG., OUP, 1999.
7. Smoking & mental health. Mental Health Foundation, London, 2007.
8. **Breslau N et al.** Major depression and stages of smoking, a longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:161-166.
9. **Kendler KS et al.** Smoking and major depression – A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 36-43.
10. **Glassman AH et al.** Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA* 1990; 264: (12) 1546-49.
11. **Kinnunen T et al.** Depression and smoking cessation: Characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1996; 64: 791-798.
12. **Lasser K et al.** Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 2000; 284: 2606-2610.
13. **Ostacher MJ et al.** The relationship between smoking and suicidal behaviour, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1907-1911.
14. **Sacco, K. et al.** Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia. *Archives of Gen Psych* 2005; 62: 649-659.
15. **Goff DC et al.** Cigarette smoking in schizophrenia: Relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psych* 1992;149:1189-1194.
16. **JP et al.** Haloperidol increases smoking in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1995; 119:124-126.
17. **Duijn C.M et al.** Apolipoprotein E genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's disease. *BMJ* 1995; 310: 627-631.
18. **Doll R et al.** Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ* 2000; 320:1097-1102.
19. **Ott A et al.** Smoking and risk of dementia and AD in a population-based cohort study: the Rotterdam study. *The Lancet* 1998; 351:1840-1843.
20. **Oddo, S.** Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *PNAS* 2005; 102(8): 3046-3051.
21. **Gorell, J.M et al.** Smoking and Parkinson's Disease. A dose-response relationship. *Neurology* 1999; 52: 115-119.
22. **Hughes et al.** Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psych* 1986; 143:993-997.

23. **Jarvik, M.** Beneficial effects of nicotine. *British Journal of Addiction* 1991; 86: 571-575.
24. U.S Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Centers for Disease Control. Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC) 90-8416. 1990.
25. **West, R., McNeill, A. & Raw, M.** (2004) *Smoking Cessation Guidelines for Scotland: 2004 Update*. NHS Health Scotland & ASH Scotland.
26. **Cahill, K., Stead, L. & Lancaster, T.** (2007) Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD006103. Wiley InterScience.
27. **Hughes, J., Stead, L. & Lancaster, T.** (2010) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD000031. Wiley InterScience.
28. **Stead, L., Perera, R., Bullen, C., et al.** (2008) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD000146. Wiley InterScience.
29. **Fiore MC.** Treating tobacco use and dependence: an introduction to the US Public Health Service Clinical Practice Guideline. *Respir Care*. Oct 2000;45(10):1196-9.
30. **Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR.** Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin*. Sep-Oct 2005;55(5):281-99; quiz 322-3, 325.
31. Compendium, 24 ième édition (2006), Leo Neels.
32. **Mahmarijan JJ, Moye LA, Nasser GA, et al.** Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. Jul 1997;30(1):125-30.
33. **Wang, D., Connock, M., Barton, P., et al.** (2008) 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technology Assessment*, 12(2), 1-156.
34. **Stead, L. & Lancaster, T.** (2007) Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 3, CD005231. Wiley InterScience.
35. British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2008.
36. **Hughes, J., Stead, L. & Lancaster, T.** (2010) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD000031. Wiley InterScience
37. **Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, et al.** A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med*. Oct 23 1997;337(17):1195-202.
38. **Richmond, R. & Zwar, N.** (2003) Review of bupropion for smoking cessation. *Drug and Alcohol Review*, 22, 203-220.
39. **Woolacott, N. F., Jones, L., Forbes, C. A., et al.** (2002) The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 6(4), 1-183.
40. *Le Drugs and Therapeutics Bulletin*, 2000.
41. **Martinez-Raga, J., Keaney, F., Sutherland, G., et al.** (2003) Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addiction Biology*, 8, 13-21.
42. **Cahill, K., Stead, L. & Lancaster, T.** (2007) Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD006103. Wiley InterScience.
43. **Kohen, I. & Kremen, N.** (2007) Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1269-1270.
44. **Freedman, R.** (2007) Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1269.
45. **Pomerleau OF, Pomerleau CS.** Neuroregulators and the reinforcement of smoking: towards a biobehavioral explanation. *Neurosci Biobehav Rev*. 1984;8:503-513.
46. **Covey LS, Glassman AH, Stetner F.** Major depression following smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 1997;154:263-266.
47. **Ikard FF, Tomkins S.** The experience of affect as a determinant of smoking behavior. *J Abnorm Psychol*. 1973;81:172-181.
48. **Shiffman S.** Relapse following smoking cessation: a situational analysis. *J Consult Clin Psychol*. 1982;50:71-86.
49. **Dilsaver SC, Pariser CF, Churchill CM, Larson CN.** Is there a relationship between failing efforts to stop smoking and depression? *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:153-154
50. **Corrigan WA.** Understanding brain mechanisms in nicotine reinforcement. *Br J Addict*. 1991;86:507-510.
51. **Bachynsky N.** The use of anticholinergic drugs for smoking cessation: a pilot study. *Int J Addict*. 1986;21:789-805.
52. **Gourlay SG, Stead LF, Benowitz N.** (2008) Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 1, CD000058. Wiley InterScience.
53. **David, S., Lancaster, T., Stead, L. F., et al.** (2006) Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 4, CD003086. Wiley InterScience.
54. **Hughes, J. R.** (2007) Depression during tobacco abstinence. *Nicotine and Tobacco Research*, 9, 443-446.
55. **Hayford, K. E., Patten, C. A., Rummans, T. A., et al.** (1999) Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *British Journal of Psychiatry*, 174, 173-178.
56. **Hitsman B, Borrelli B, McChargue DE, Spring B, Niaura R,** History of depression and smoking cessation outcome: a meta-analysis, 2003, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2003, Vol. 71, No. 4, 657-663.
57. **Strasser, A. A., Kaufmann, V., Jepson, C., et al.** (2005) Effects of different nicotine replacement therapies on postcessation psychological responses. *Addictive Behaviour*, 30, 9-17.
58. **West, R. & Shiffman, S.** (2001) Effect of oral nicotine dosing forms on cigarette withdrawal symptoms and craving: a systematic review. *Psychopharmacology*, 155, 115-122.
59. **Kinnunen, T., Doherty, K., Militello, F. S., et al.** (1996) Depression and smoking cessation: characteristics of depressed smokers and effects of nicotine replacement. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 791-798.
60. **Cox, L. S., Patten, C. A., Niaura, R. S., et al.** (2004) Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression. *Journal of General Internal Medicine*, 19, 828-834.
61. **Kohen, I. & Kremen, N.** (2007) Varenicline-induced manic episode in a patient with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1269-1270.
62. **Williams, J. M. & Foulds, J.** (2007) Successful tobacco dependence treatment in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 222-22.
63. **Dolan, S. L., Sacco, K. A., Termine, A., et al.** (2004) Neuropsychological deficits are associated with smoking cessation treatment failure in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 263-275.
64. **Williams, J. M. & Hughes, J. R.** (2003) Addressing tobacco use in mental health and addiction settings. *Psychiatric Annals*, 33, 457-466.
65. **George, T. P., Ziedonis, D. M., Feingold, A., et al.** (2000) Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1835-1842.

66. **Evins, A. E., Cather, C., Deckersbach, T., et al.** (2005) A double-blind placebo-controlled trial of bupropion sustained-release for smoking cessation in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 218–225.
67. **Evins, A. E., Culhane M. A., Birnbaum, A., et al.** (2007) A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion SR added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 380–386.
68. **A. E., Cather, C., Rigotti, N. A., et al.** (2004) Two-year follow-up of a smoking cessation trial in patients with schizophrenia: increased rates of smoking cessation and reduction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 307–311.
69. **Steinberg, M. L., Williams, J. M. & Ziedonis, D. M.** (2004) Financial implications of cigarette smoking among individuals with schizophrenia. *Tobacco Control*, 13, 206.
70. **Kroon LA.** Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1917–1921.
71. **Wilhelm, K., Arnold, K., Niven, H., et al.** (2004) Grey lungs and blue moods: smoking cessation in the context of lifetime depression history. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 896–905.
72. **Bazire, S.** (2003) *Psychotropic Drug Directory 2003/2004*. Fivepin Publishing.
73. **Schall, U. S., Pries, E., Katta, T., et al.** (1996) Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in an outpatient maintenance therapy of intravenous heroin users with levomethadone. *Addiction Biology*, 1, 105–113.
74. **Haslemo, T., Eikeseth, P. H., Tanum, L., et al.** (2006) The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62, 1049–1053.
75. **N. H., Leinonen, E. V., Lehtonen, M. L., et al.** (1999) Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients. *Pharmacology and Toxicology*, 85, 244–246.
76. **Zullino, D. F., Delsert, D., Eap, C. B., et al.** (2002) Tobacco and cannabis cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 141–143.
77. **Taylor, D., Paton, C. & Kapur S.** (2009) *Maudsley Prescribing Guidelines* (10th edn). Informa Healthcare.
78. **Desai HD et al.** Smoking in patients receiving psychotropic medications: a pharmacokinetic perspective. *CNS Drugs* 2001; 15: 469–494.
79. **Miller LG.** Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical.
80. **Goff DC et al.** Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1189–1194.
81. **Haring C et al.** Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1471–1475.
82. **Haring C et al.** Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. *Psychopharmacology* 1989; 99 Suppl:S38–S40.
83. **Diaz FJ et al.** Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41:81–91.
84. **Fric M et al.** The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41:151–155.
85. **Ereshfsky L et al.** Effects of smoking on fluphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20:329–332.
86. **Spigset O et al.** Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 399–403.
87. **Jann MW et al.** Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology* 1986; 90:468–470.
88. **Shimoda K et al.** Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1999; 21:293–296.
89. **Grasmader K et al.** Population pharmacokinetic analysis of mirtazapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:473–480.
90. **Carrillo JA et al.** Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:119–127.
91. **Gex-Fabry M et al.** Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; 25:46–53.
92. **Bigos KL et al.** Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008; 48:157–165.
93. **Jann MW et al.** Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:315–333.
94. **Jorgensen A et al.** Zuclopenthixol decanoate in schizophrenia: serum levels and clinical state. *Psychopharmacology* 1985; 87: 364–367.

Auteur correspondant :

Dr Poonam KANGLOO

Service de Psychiatrie,
Cliniques Saint Luc,
Avenue Hippocrate, 10
1200 Bruxelles

Email: pkangloo@hotmail.com

IMPACT (INVEGA IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS IN THE ACUTE SETTING): RESULTS FROM A BELGIAN STUDY USING PALIPERIDONE EXTENDED-RELEASE IN THE MANAGEMENT OF PSYCHOTIC PATIENTS WITH ACUTE AGITATION AND/OR AGGRESSION

IMPACT (INVEGA IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS IN THE ACUTE SETTING): RÉSULTATS D'UNE ÉTUDE BELGE CONCERNANT L'UTILISATION DE PALIPÉRIDONE À LIBÉRATION PROLONGÉE DANS LE TRAITEMENT DE L'AGITATION AIGUË ET/OU AGRESSION CHEZ DES PATIENTS PSYCHOTIQUES

Kurt Audenaert⁽¹⁾, **F. Godenir**⁽²⁾, **Paul Geerts**⁽³⁾, **Liesbet Van Gils**⁽⁴⁾, **Christel Wouters**⁽⁵⁾, **Johan Detraux**⁽⁶⁾

A 6-DAY PROSPECTIVE OPEN-LABEL, FLEXIBLE-DOSE STUDY WAS CONDUCTED TO EXPLORE THE EFFICACY AND SAFETY OF PALIPERIDONE EXTENDED-RELEASE (ER) (6 TO 9 MG/DAY, MEAN DOSE=6.7 MG/DAY) (INVEGA®) ± LORAZEPAM IN ACUTELY PSYCHOTIC PATIENTS (≥ 18 YEARS) WITH AGITATION AND/OR AGGRESSIVE BEHAVIOR. EFFICACY WAS MEASURED USING THE PANSS-EC (PANSS-EXCITEMENT COMPONENT) AND GAF (GLOBAL ASSESSMENT OF FUNCTIONING) SCALES; AGITATION AND AGGRESSION WERE EVALUATED WITH THE OAS (OVERT AGGRESSION SCALE) AND THE BARS (BEHAVIOURAL ACTIVITY RATING SCALE). SAFETY PARAMETERS INCLUDED (SERIOUS) ADVERSE EVENTS AND VITAL SIGNS (BLOOD PRESSURE AND PULSE). ALL EVALUATIONS (WITH THE EXCEPTION OF THE GAF) WERE CONDUCTED AT BASELINE, 2 HOURS, 6-12 HOURS AND 2, 3, 4, 5 AND 6 DAYS. OVERALL, 45% OF THE INCLUDED 56 PATIENTS ACHIEVED AT LEAST A 40% REDUCTION IN THE PANSS-EC SCORE FROM BASELINE TO ENDPOINT (DAY 6) (BL=25.6, Δ=-7.9), AS WELL AS A CLINICALLY RELEVANT DECREASE ON EACH OF ITS ITEMS: EXCITEMENT (BL=5.6, Δ=-1.7), HOSTILITY (BL=4.8, Δ=-1.7), TENSION (BL=5.6, Δ=-1.7), UNCOOPERATIVENESS (BL=4.4, Δ=-1.3) AND POOR IMPULSE CONTROL (BL=5.2, Δ=-1.5). IMPROVEMENTS WERE ALSO NOTED FOR THE MEAN GAF SCORE (FROM 29.1 TO 40.8). PALIPERIDONE ER WAS ALSO FOUND TO BE CLINICALLY EFFECTIVE IN REDUCING AGITATION/AGGRESSIVENESS, WITHOUT INDUCING SEVERE SEDATION. COMPARED WITH BASELINE, THE NUMBER OF PATIENTS WITH AGGRESSIVE INCIDENTS REDUCED FOR TWO TYPES OF OAS AGGRESSIVE BEHAVIOR: VERBAL AGGRESSION (BL=14, STUDY END=4) AND PHYSICAL AGGRESSION TO OBJECTS (BL=4, STUDY END=0). THE BARS SCORE REDUCED FROM 5.5 (BASELINE) TO 4.8 (DAY 6), INDICATING LESS AGGRESSIVE BEHAVIOR. TREATMENT WITH PALIPERIDONE ER WAS GENERALLY SAFE AND WELL TOLERATED: ONLY NINE PATIENTS (16.1%) HAD ANY TREATMENT-EMERGENT ADVERSE EVENT. THEREFORE, CONSIDERING ALL RESULTS, IT CAN BE CONCLUDED THAT PALIPERIDONE ER IS A USEFUL OPTION IN THE MANAGEMENT OF PSYCHOTIC PATIENTS WITH ACUTE AGITATION AND/OR VERBAL AGGRESSION.

Keywords: Paliperidone extended release - Acute agitation - Aggression - Psychosis.

INTRODUCTION

The proper management of an agitated patient is essential to keep staff safe and ensure appropriate treatment for the patient (Mavrogiorgou et al., 2011). In most circumstances, non-pharmacologic methods of behavior control, such as a verbal intervention or de-escalation, may be helpful to manage agitated patients. However, when initial verbal methods have failed to calm the patient, medications may be necessary (Wilson et al., 2012).

Medication in the management of patients with agitation and/or aggression should allow continued interaction with the patient, ensure an accurate assessment by clinicians, and enable patients

to be actively engaged in treatment decisions (Gonzalez et al., 2013). Medication used in this manner is consistent with current guidelines on medication administration, which state that the proper endpoint of medication administration should be calming without inducing sleep or severe sedation (Gonzalez et al., 2013; Allen et al., 2005; Battaglia et al., 2003; Cañas, 2007).

Psychoses, including schizophrenia, are common causes of agitation among individuals presenting in the emergency department (Marco and Vaughan, 2005; Zun and Downey, 2008). Routinely, oral second generation antipsychotics (SGAs), alone or in combination with a benzodiazepine such as lorazepam, are considered first line treatment for psychotic patients showing

(1) Professor in Psychiatry, Ghent University Hospital, Belgium.

(2) Psychiatrist, Mont-Godinne University Hospital, Godinne, Belgium.

(3) Medical advisor, Medical Affairs Janssen-Cilag NV, Beerse, Belgium.

(4) Medical advisor, Pharmacovigilance Janssen-Cilag NV, Beerse, Belgium.

(5) Program manager, Global Clinical Operations Janssen-Cilag NV, Beerse, Belgium.

(6) Research psychologist, Sint-Jozef University Psychiatric Centre, Kortenberg, Belgium

mild to moderate psychotic agitation at the emergency psychiatric ward (Allen et al., 2005; Chan et al., 2012). However, often antipsychotics with sedating effects are used, not taking into consideration the fact that sedation may not be beneficial in the long term and cannot be titrated separately in this way.

A clear distinction has to be made between the sedating side effect and the calming therapeutic effects of antipsychotic medications (Kane and Sharif, 2008). Research has shown that the antipsychotic effect is distinguishable from behavioral sedation and that, contrary to the idea of a clinical “delayed onset” of antipsychotic action, this effect can be expected with a few days (even within the first 24 hours) (Kapur et al., 2005; Leucht et al., 2005; Small et al., 2004; Agid et al., 2003, 2006). This early therapeutic effect of antipsychotics is essential, as growing evidence shows that early improvement of psychosis is predictive for long-term outcome (Ascher-Svanum et al., 2008; Derks et al., 2010, Kinon et al., 2008; Jäger et al., 2010). Therefore, treatment correcting rapidly the specific underlying disturbance without severe sedation or inducing sleep is the definitive and preferred treatment of agitation and/or aggression in psychotic patients (Wilson et al., 2012).

Paliperidone (Invega®, Janssen-Cilag NV, Beerse, Belgium) has been approved as an extended release (ER) tablet for the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder (Chue et al., 2012; Wang et al., 2012). The ER formulation results in decreased fluctuations in plasma drug levels and allows once-daily administration that permits treatment initiation at a clinically effective dose without the need for titration. As such, therapeutic levels are rapidly achieved without a trough concentration even during day 1 and dosing regimens simplified, leading to potentially better adherence and improved outcome (Chue et al., 2012).

The short-term efficacy, safety and tolerability of paliperidone ER for patients with schizophrenia were demonstrated in three pivotal 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Wang et al., 2012). A 6-week Phase IIIb study (Schmauss et al., 2012) (n=294) with flexibly-dosed (3-12 mg/day) paliperidone ER demonstrated significant efficacy on the total PANSS score versus baseline (average baseline PANSS score = 100) on day 2 in very acute patients. No unexpected adverse events were identified. Moreover, a recent meta-analysis concluded that paliperidone ER does not result in a statistical significant increased risk for reported sedation or insomnia during the short-term treatment of schizophrenic patients (De Hert et al., 2013). Therefore, because of its fast onset of action and limited long-term sedating effects, paliperidone ER can be an ideal treatment option for psychotic patients presenting with agitation and/or aggression. However, no data are currently available regarding the efficacy of paliperidone ER during the first two days of treatment of psychotic patients with acute agitation and/or aggression, nor regarding the efficacy of this compound on specific symptoms of agitation and/or aggression.

OBJECTIVES

The primary objective of this Belgian study was to evaluate the efficacy and safety of paliperidone ER, discretionary with or without lorazepam, in subjects with acute agitation and/or aggression in the context of psychosis in a psychiatric emergency setting, with special emphasis on the first 48 hours of treatment. The secondary objective was to explore the efficacy of paliperidone ER on agitation and aggression symptoms.

METHODS

PATIENT POPULATION

Male and female outpatients, aged ≥ 18 years, with acute agitation and/or aggression, a PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale-Excitement Component) score of ≥ 20 and in need of hospitalization, were included in this study. Only patients presenting with acute agitation and/or aggression in the context of psychosis and suspected schizophrenia were eligible for this study. Validation of the presumed diagnosis was performed at endpoint. Patients who received benzodiazepines 4 hours or antipsychotics 72 hours prior to enrollment, as well as patients who received clozapine or a long-acting injectable antipsychotic drug during the last 3 months, were excluded. Subjects presenting with agitation, aggression or violent behavior that necessitated the use of intramuscular or intravenous medication, showing a history of substance dependence (except for nicotine and caffeine), tardive dyskinesia or neuroleptic malignant syndrome, or a high risk for suicidal behavior, as well as pregnant or breast-feeding subjects, were also excluded. Other exclusion criteria included: known hypersensitivity to paliperidone ER or risperidone, a serious unstable medical condition, inability to swallow the study medication whole with the aid of water, and a narrowing or blockage of the gastro-intestinal tract.

STUDY DESIGN AND PROCEDURE

A prospective, open-label, single arm, multicenter 6-day study was used to explore the efficacy, tolerability and safety of paliperidone ER in subjects with symptoms of agitation and/or aggression in the context of psychosis, presenting at the emergency ward. The study consisted of a screening visit, a 5-day treatment period with paliperidone ER, and a final visit (day 6). The study ended after 5 days of treatment or at the day of discharge from the hospital, whatever came first.

Throughout the study dosing of 6 or 9 mg/day could be used. In general, the recommended paliperidone ER dose was 6 mg/day. However, the treating physician could decide to administer 9 mg, preferably from the beginning. The protocol specified that paliperidone ER should always be administered in the morning, and, to standardize the administration of paliperidone ER in relation to food intake, a given patient always needed to take it in either the fasting or fed state (together with breakfast), not

alternating between the two. A benzodiazepine (i.e., lorazepam 2.5 mg) for sedation and/or rescue medication could be added with a maximum of 7.5 mg/day at the investigators' discretion.

If mood stabilizers and/or antidepressants in a stable dosage had been started at least 72 hours prior to enrollment, patients were allowed to continue with these medications during the study period. Biperidene (up to 4 mg/day), trihexyphenidyl (up to 10 mg/day) or other available anticholinergics were permitted for treating extrapyramidal symptoms (EPS). However, the investigator had to reevaluate the need for anticholinergic medication on an ongoing basis. Other psychotropics were not allowed during this study. All medications (prescriptions or over-the-counter medications), continued at the start of the study or started during the study and different from the study medication, were documented on the Concomitant Therapy Form. For any concomitant therapy given as a treatment for a new condition or a worsening of an existing condition, the condition had to be documented on the Adverse Event Form.

The study was conducted from March 2010 to December 2011, and involved 19 study centers in Belgium. The intention was to enroll 75 patients. The study was conducted in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and its protocol was reviewed by an Independent Ethics Committee. All patients provided written informed consent before participating in the study.

ASSESSMENT INSTRUMENTS

Several subject assessment scales were used during the course of this study. Efficacy was evaluated by means of the PANSS-EC and the GAF (Global Assessment of Functioning) rating scales, as well as by the use of lorazepam; agitation and aggression were evaluated with the OAS (Overt Aggression Scale) and the BARS (Behavioural Activity Rating Scale).

The PANSS-EC (Montoya et al., 2011) is a subset of items derived from the PANSS and allows the clinical assessment and the evaluation of the effectiveness of interventions on excitement symptoms, which is particularly important in acute treatment situations. The scale provides information regarding 5 items: poor-impulse control, tension, excitement, uncooperativeness and hostility. Each item is rated on a scale of 1 (absence of any symptom) to 7 (extremely severe symptoms). The PANSS-EC thus provides a total score (sum of the scores of all 5 items), with decreasing scores indicating improvement.

The GAF scale (American Psychiatric Association, 1994), taking into account the psychological, social, and occupational functioning of the subject, is used to rate the clinical progress of individuals in global terms, using a single measure (the GAF is scored on a scale of 0 to 100, with higher scores representing better functioning).

The OAS (Yudofsky et al., 1986) provides one overall rating of a subject's aggression. The scale assesses verbal and physical aggression across 4 domains: verbal aggression, physical aggression against objects, physical aggression against oneself, and physical

aggression against others. In addition, specific interventions related to each aggressive event can be recorded on the OAS. Each item is given a weighted score: verbal aggression is scored 1 to 4, physical aggression is scored 2 to 5, and physical aggression against self or others are scored 3 to 6. Each intervention is also to be scored 1 to 5. The total score is the sum of all subscores (with higher scores indicating more severe aggression).

The BARS (Swift et al., 2002) is a single item 7-point evaluation scale that differentiates between extreme agitation (score 7=violent, requires restraint) and extreme sedation (score 1=difficult or unable to rouse).

Primary endpoint was the response rate at endpoint, i.e., the number of subjects having an improvement of 40% or more on the PANSS-EC (Citrome, 2013) at day 6 (= final visit) or early termination, compared to baseline. Secondary parameters were: change from baseline on the PANSS-EC, the OAS and the GAF, differentiation between extreme agitation and extreme sedation (using the BARS), and lorazepam use. All evaluations (with the exception of the GAF) were conducted at baseline (= visit before the first paliperidone ER treatment), 2 hours (=visit 2), 6-12 hours (=visit 3), and day 2 (=visit 4), day 3 (=visit 5), day 4 (=visit 6), day 5 (=visit 7) and day 6 (=visit 8). GAF data were obtained at all timepoints, except at 2 hours (=visit 2). Other assessments performed at baseline or screening visit included demographic data, medical and psychiatric history, previous and current psychotropic medications (including anti-EPS medications) taken in the 3 months before screening, and a physical examination.

Safety was monitored in terms of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and vital signs. Adverse events were assessed at each study visit. Subjects were instructed to report adverse events as they emerged. All adverse events were described and recorded on the subject's source document including date of onset, seriousness, severity, outcome and action taken. Adverse event definitions and severity criteria were listed in the protocol. Vital signs included pulse, systolic and diastolic blood pressure.

RESULTS

SUBJECTS

Fifty-six outpatients (≥ 18 years) (instead of 75, due to the restrictive inclusion criteria of the protocol and difficulties during the recruitment process) with acute agitation and/or aggression, a PANSS-EC score of ≥ 20 , in need of hospitalization, and meeting the other study inclusion criteria, were enrolled in the study. The demographic and baseline disease characteristics of the participants are summarized in Table I. The majority of the subjects were male (44 subjects, 78.6%). Mean (SD, Standard Deviation) age was 37.0 (10.65) years. The median (range) duration at baseline since the first onset of psychotic symptoms or first antipsychotic treatment was 3.0 (139) years. The majority of subjects (41 subjects, 73.2%) had been hospitalized before.

Table I

Demographic and baseline disease characteristics of the subjects initiating paliperidone ER treatment.

Parameter	
Total number of patients enrolled	56
Male gender (%)	78.6 (n=44)
Mean age (years)	37.0 (SD= 10.65; median=37.5; range: 18-58)
Mean weight at baseline (kg)	78.1 (SD= 16.93; median=77.5; range: 52-134)
Mean BMI at baseline (kg/m ²)	25.39 (SD=5.367; median=24.10; range:18.3-45.2)
Median duration at baseline since first psychotic symptoms or first antipsychotic treatment (years)	3.0 (mean=9.5; SD= 11.95; range:1-39)
Hospitalized before (%)	73.2 (=41)

At day 6, approximately half of the subjects were diagnosed with schizophrenia (27 subjects, 49.1%). The remainder were diagnosed with psychotic disorder NOS (12 subjects, 21.8%), brief psychotic disorder (9 subjects, 16.4%), schizoaffective disorder (5 subjects, 9.1%), and mood disorder with psychotic features (2 subjects, 3.6%). Data were missing for one subject.

Descriptive statistics of the subjects' exposure to paliperidone ER as well as discontinuation rates are presented in Table II. Overall, 45 out of 56 subjects (80.4%) completed the study. Eleven subjects (19.6%) discontinued the study prematurely. The main reason for study discontinuation was discharge due to recovery of the symptoms (3 subjects, 5.4%). Other reasons for lack of completion were lack of efficacy (1 subject, 1.8%), lost to follow-up (1 subject, 1.8%), study medication non-compliance (1 subject, 1.8%), and other reasons (5 subjects, 8.9%).

The mean (SD) duration of paliperidone ER treatment was 4.8 (1.22) days. The majority of subjects in this study (35 subjects,

62.5%) used a daily dose of 6 mg paliperidone ER. Fifteen subjects (26.8%) took a daily dose of 9 mg paliperidone ER. Two subjects (3.6%) had a paliperidone ER dose increase from 6 to 9 mg/day. Reasons for this dose increase were insufficient efficacy (1 subject, 1.8%) and not finding the 9-mg tablets at study entry (1 subject, 1.8%). Four subjects were not adherent with study medication intake (6 mg paliperidone ER) until completion of treatment or premature discontinuation and switched between taking no study medication and paliperidone ER doses 6 mg once daily.

During the 5-day treatment period, antipsychotic medication use other than paliperidone ER was observed in at most 3 subjects per study day; concomitant benzodiazepine use was observed in at most 2 subjects per study day. The most frequently used (i.e., by > 2 subjects per study day) individual concomitant medication was omeprazole (administered in at most 3 subjects at any study day).

Table II

Dosing and discontinuation information of study population

	Paliperidone ER 6 mg	Paliperidone ER 9 mg	Paliperidone ER switch 0 to 6 mg(1)	Paliperidone ER switch 6 to 9 mg(2)	Total
Treated N	35	15	4	2	56
Completed N (%)	28(80)	14(93.3)	1(25)	2(100)	45(80.4)
Discontinued (%)	7(20)	1(6.7)	3(75)	0	11(19.6)
Discharge (%)	3(8.6)	0	0	0	3(5.4)
Lack efficacy (%)	1(2.9)	0	0	0	1(1.8)
Trial medication non adherence (%)	0	0	1(25)	0	1(1.8)
Lost to FU (%)	0	0	1(25)	0	1(1.8)
Other (%)	3(8.6)	1(6.7)	1(25)	0	5(8.9)

Mean duration 4.8 days, mean dose 6.7 mg

Hospital discharge counted as study end if it came before the end of 5 treatment days

N=56, 6 days

(1) subjects non adherent with study medication intake (6 mg paliperidone ER) until completion of treatment, discontinuing prematurely or switching between taking no study medication and paliperidone ER doses 6 mg once daily.

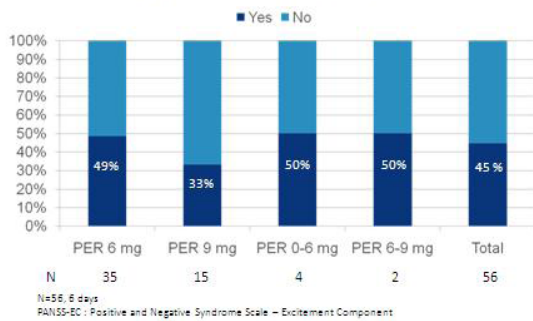
(2) subjects having a paliperidone ER dose increase from 6 to 9 mg/day.

EFFICACY ANALYSIS

As sample sizes were too small to provide sufficient statistical power to justify inferential statistical analyses, only descriptive statistics and standard deviations were calculated for each efficacy evaluation. This equally explains why the appropriate number of subjects necessary to perform post-hoc subgroup analyses to detect differences between certain groups (e.g., those with or without benzodiazepines or rescue medications) were not obtained.

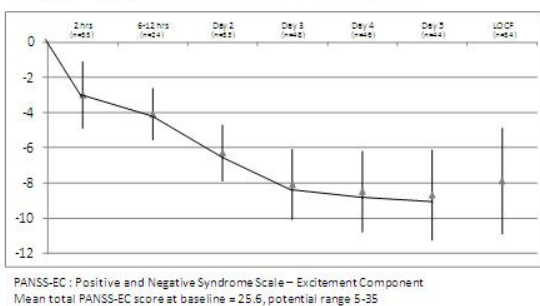
Results of the percentage of subjects with $\geq 40\%$ improvement in total PANSS-EC from baseline to endpoint, which was the primary outcome measure of this study, are shown in Figure 1. Overall, 25 subjects (44.6%) had at least 40% improvement in total PANSS-EC score from baseline to endpoint (day 6) after treatment with paliperidone ER 6 or 9 mg once daily. The lower and upper limits of the 95% confidence interval were 31.6% and 57.7%, respectively.

Figure 1: Percentage of patients improving $\geq 40\%$ on PANSS-EC



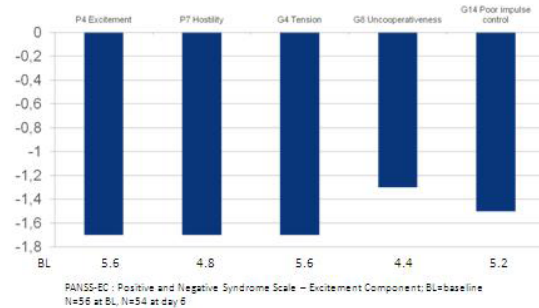
The total PANSS-EC scores showed consistent improvement of symptoms over the study period, indicated by a decrease in total PANSS-EC score from baseline to endpoint. The mean (SD) total PANSS-EC baseline score was 25.6 (2.9). Changes from baseline to day 6 showed a mean (SD) decrease in total PANSS-EC score of -7.9 (6.02). The mean decrease from baseline in total PANSS-EC score was the largest on day 5 (Δ , delta, change from baseline=-8.7, SD = 5.12) (Figure 2).

Figure 2: Mean change (\pm SD) from baseline in total PANSS-EC scores over time



Descriptive statistics of the PANSS-EC subscale scores at baseline and changes from baseline to day 6 are presented in Figure 3. The PANSS-EC subscale scores excitement (BL=5.6, Δ =-1.7), hostility (BL=4.8, Δ =-1.7), tension (BL=5.6, Δ =-1.7), uncooperativeness (BL=4.4, Δ =-1.3), and poor impulse control (BL=5.2, Δ =-1.5) decreased (improved) consistently over the study period. No obvious differences between subscales were observed in the changes from baseline to endpoint (day 6).

Figure 3: Mean change from baseline to day 6 in PANSS-EC subscale scores



Mean GAF scores increased over the study period with a mean (SD) increase in GAF score of 11.7 (10.93) from baseline (BL=29.1) to day 6 (score=40.8), indicating overall improvement of the patients' psychological, social and occupational functioning.

The recordings of verbal aggression incidents, using the OAS scale, decreased from 14 subjects (25.0%) at baseline to 4 subjects (7.1%) at day 6 (Figure 4). Changes from baseline (BL=1.6, SD=0.76) to day 6 showed a mean (SD) increase in OAS verbal aggression score of 1.3 (1.15), indicating more severe aggression in those patients still experiencing verbal aggression on day 6. Physical aggression incidents were rare and reported in at most 2 subjects at any visit, except for physical aggression incidents against objects which were reported in 4 subjects (7.1%) at baseline (Figure 4). Intervention incidents decreased from 15 subjects (26.8%) at baseline to 4 subjects (7.1%) at day 6 (Figure 4). The mean (SD) OAS intervention score at baseline was 2.9 (3.59). Changes from baseline to day 6 showed a mean (SD) increase in OAS intervention score of 2.7 (4.51) in those patients still experiencing aggression on day 6.

At baseline, the majority of subjects had signs of overt activity (BARS score 5, 21 subjects [37.5%]) or were extremely or continuously active (BARS score 6, 29 subjects [51.8%]). At day 6, the majority of subjects were quiet and awake (BARS score 4, 18 subjects [32.7%]) or had signs of overt activity (BARS score 5, 30 subjects [54.5%]) (Figure 5). The mean BARS score decreased over the study period from 5.5 at baseline to 4.8 at day 6, indicating less agitation.

Figure 4: Overt Aggression Scale (OAS) - N patients with incidents at baseline and day 6

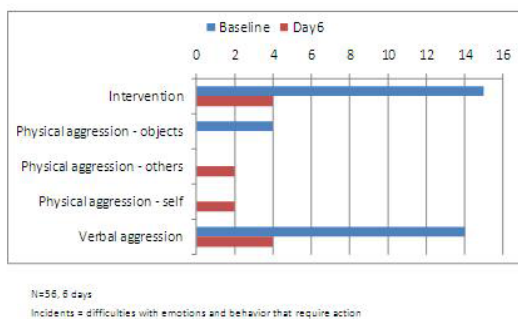
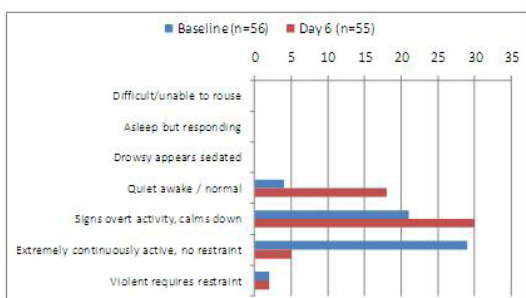


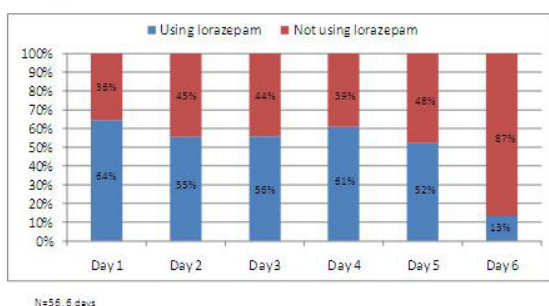
Figure 5: Number of subjects per BARS (Behavioural Activity Rating Scale) category



The proportion of subjects using lorazepam remained approximately constant during the study period (range: 52.2% - 60.9%) but decreased at day 6 (13.3%) (Figure 6). The mean daily dose of lorazepam ranged from 2.297 to 2.969 mg from study start until day 6, with the lowest mean daily dose recorded at day 5 (2.297 mg).

When comparing the efficacy of the two dosage levels of paliperidone ER, a reduction of $\geq 40\%$ in the initial score on the PANSS-EC scale was observed in a higher proportion of patients in the paliperidone ER 6 mg/day dose group (N=35, 48.6%, BL=25.2, $\Delta=-7.9$), compared to the paliperidone ER 9 mg/day group (N=15, 33.3%, BL=26.5, $\Delta=-7.0$). Equally, the paliperidone ER 6 mg/day group showed a numerically greater increase in the GAF score (6 mg $\Delta=+12.2$, N=35 versus 9 mg

Figure 6: Lorazepam use per day



$\Delta=+8.9$, N=15). However, the % lorazepam use at endpoint of the 9 mg group was numerically half that of the 6 mg group and the % verbal aggression and % interventions higher in the 6 mg group. Baseline scores were similar for most measures except % lorazepam use and % quiet awake on BARS (Table III).

SAFETY/TOLERABILITY ANALYSIS

ADVERSE EVENTS

A summary of the TEAEs during the study period is presented in Table IV.

No deaths or TEAEs leading to discontinuation of paliperidone ER treatment were reported in this study. Overall, 9 subjects (16.1%) had at least one TEAE during the study (Table IV). These TEAEs were observed in a higher proportion of patients in the paliperidone 6 mg/day dose group (N=35, 14.3%), compared to the paliperidone 9 mg/day group (N=15, 6.7%). The majority of TEAEs were mild in severity (12.5%). Moderate TEAEs were reported in 1 subject (1.8%) and severe TEAEs in 2 subjects (3.6%). Importantly, most TEAEs were considered not or doubtfully related to paliperidone ER by the investigator. No TEAEs were considered very likely related to paliperidone ER by the investigator. TEAEs considered at least possibly related to paliperidone ER by the investigator were reported in 2 subjects (3.6%) during the study [electrocardiogram QT prolonged and somnolence, each reported in 1 subject (1.8%)] (Table IV). All TEAEs occurred in 1 (1.8%) subject during the study, except for nausea which occurred in 3 subjects (5.4%).

VITAL SIGNS

Mean changes from baseline to endpoint (day 6) in vital signs parameters (pulse rate, systolic and diastolic blood pressure) were generally small, and none of the changes were considered clinically relevant. No vital signs-related TEAEs were reported during the course of the study.

DISCUSSION

The characteristics of an ideal medication for the management of acute agitation/aggression include easy preparation and non-traumatic administration (no needles), with no associated pain or need for restraint; a rapid onset of action, with little inter-patient variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics; tranquilization without excessive sedation that may interfere with interaction with the patient, diagnosis, or selection of additional therapy; and a low risk for adverse reactions and drug interactions (Allen et al., 2005).

Research has generally indicated that most SGAs are effective at reducing agitation (Wilson et al., 2012; Zeller and Rhoades, 2010). Benzodiazepines such as diazepam, lorazepam and clonazepam have a long record of efficacy for agitation, and are

Table III

Efficacy (6 mg vs 9 mg)

	6 mg BL N=35	6 mg day 6	9 mg BL N=15	9 mg day 6
PANSS-EC total mean	25.2	-7.9	26.5	-7.0
Hostility mean Δ	4.8	-1.7	4.9	-1.4
Tension mean Δ	5.5	-1.7	5.8	-1.5
Impulsivity mean Δ	5.2	-1.7	5.4	-1.3
Responders %	-	48.6	-	33.3
GAF mean	30.3	+12.2	29.4	+8.9
OAS				
Verbal aggression %	20	6	20	0
Intervention %	23	6	20	0
BARS mean Δ	5.4	-0.7	5.9	-0.7
Quiet awake %	11	40	0	13.3
Lorazepam %	54	14	80	7

Data of subjects having a paliperidone ER dose increase from 6 to 9 mg/day (n=2) or being switched between taking no study medication and paliperidone ER doses 6 mg once daily (n=4) were not included. Number of subjects with data on day 6 varies according to the efficacy parameter.

OAS: Overt Aggression Scale; BARS: Behavioural Activity Rating Scale

BL: baseline measure; LOCF: Last Observation Carried Forward; Δ : (delta) change from baseline (PANSS-EC, GAF, BARS)

Responders = subjects with $\geq 40\%$ improvement in total PANSS-EC from baseline to endpoint

Table IV

Adverse events

Adverse events	N	%
Any TEAE	9	16.1
Any SAE	2	3.6
Any mild TEAE	7	12.5
Any moderate TEAE	1	1.8
Any severe TEAE	2	3.6
Any TEAE for which paliperidone ER was temporarily or permanently stopped	0	0
Any TEAE at least possibly related to paliperidone ER	2	3.6

Total N = 56; N = number of subjects with one or more adverse events.

TEAE: treatment-emergent adverse events; SAE: treatment-emergent serious adverse events

often preferred by clinicians when the etiology of agitation is undetermined (Wilson et al., 2012; Zeller and Rhoades, 2010; Lukens et al., 2006). However, in agitation involving psychosis, benzodiazepines alone will only sedate a patient while not addressing the underlying disease that is producing the agitation.

The findings of this study suggest that paliperidone ER may be effective in the management of psychotic patients with acute agitation/aggression. Due to its extended-release formulation, the use of paliperidone ER could be perceived as potentially less useful in the acute treatment of psychosis during the first day(s) of hospitalisation. However, its OROS (Osmotic-controlled Re-

lease Oral delivery System) technology provides a constant rise in plasma levels during those first days (Rossenu et al., 2007), without the peak-trough concentration variations of normal immediate release oral formulations, giving a potential benefit in the second half of the first day(s). Hence, it was of clinical interest to document the efficacy deployment during the first 48 hours, particularly during the first day.

Secondly, most recent studies of SGAs in the first day of hospitalization used a treatment paradigm with standard lorazepam addition (Currier and Simpson, 2001; Currier et al., 2004; Veser et al., 2006; Lim et al., 2010). Although lorazepam was

used only discretionary in combination with paliperidone in this study, baseline mean PANSS-EC score was among the highest, compared with baseline PANSS-EC scores in the other studies¹: 25.6 versus 19.0 (Currier et al., 2004), 22.0 (Lim et al., 2010) or 26.7 (Currier and Simpson, 2001).

Finally, the OROS technology of paliperidone ER (leading to considerably lower plasma peak levels compared with non-ER formulations, thus reducing side effects) and oral formulation potentially lead to improved tolerability and adherence. Our study showed that paliperidone ER was associated with a low incidence of TEAEs: moderate TEAEs were reported in 1 subject (1.8%); severe TEAEs in 2 subjects (3.6%). Moreover, no TEAEs leading to discontinuation of paliperidone ER treatment were reported in this study. Compared with oral administration, intramuscular and intravenous administration of first-generation antipsychotics or SGAs may be associated with an increased risk of adverse events and more patient objections (e.g., resistance to needles, placement of an intravenous line) (36). Results of one survey of patients (n=59) who had used psychiatric emergency services indicated that respondents preferred pills or capsules, followed by liquid medication and then “an injection I agree to” (Allen et al., 2003). Therefore, the oral formulation of paliperidone with its relatively fast onset of action can be promising in this regard.

Several limitations need to be taken into account when evaluating the results. The most important limitation of this study was the small sample size (only 56 patients were enrolled), making the findings less generalisable. Secondly, an open label design without a comparator group of either placebo or active substance was used. However, although randomized trials and systematic reviews provide the most reliable data on the effects of treatment, non-randomized treatment trials (RCTs) based on routinely collected data are often suggested to be more externally valid than RCTs because they are done in the real world and include the effects of the doctor-patient relationship and patient preference (Rothwell, 2005). Therefore, open-label studies have their own merits. Finally, considering the external validity or generalisability of the results (i.e., whether the results can be reasonably applied to a definable group of patients in a particular clinical setting in routine practice), another important remark has to be made. When looking at the OAS baseline data, it appears that this patient group showed mostly verbal aggressive behavior as opposed to physical aggression. This is a point that has to be taken into account when considering the clinical applicability of the data.

¹ In some of those studies, the very similar PANSS-PAS was used instead of the PANSS-EC (PANSS-EC : excitement, hostility, tension, uncooperativeness, poor impulse control; PANSS-PAS: excitement, hostility, hallucinations, uncooperativeness, poor impulse control).

CONCLUSION

This is the first study, to the best of our knowledge, that documents the evolution of treatment efficacy and safety of paliperidone ER during the first two days (and beyond up to 6 days) of treating acutely agitated, verbally aggressive psychotic patients. Although its conclusions are hampered by the fact that it is a relatively small open-label study without a comparator group, results indicated that short-term treatment with paliperidone ER 6 or 9 mg once daily with discretionary lorazepam addition was associated with improvement in clinical and functional outcome in subjects with acute agitation and/or aggression in the context of psychosis. Consistent with earlier short-term data, treatment with paliperidone ER 6 mg or 9 mg once daily was generally safe and well tolerated in this patient population. Therefore, because of its fast onset of action and limited long-term sedating effects, it can be concluded from this trial that paliperidone ER can be a useful option in the management of psychotic patients with acute agitation and/or verbal aggression. However, comparative data are needed.

RÉSUMÉ

Une étude prospective ouverte de 6 jours concernant l'utilisation de palipéridone à libération prolongée (LP) (dose flexible 6 à 9 mg, moyenne=6.7 mg) (INVEGA®) ± lorazépam a été réalisée auprès de patients (≥18 ans) en psychoses aiguës, présentant un comportement agité/agressif. L'efficacité a été mesurée avec l'échelle PANSS-EC (PANSS-Excitement Component), ainsi qu'avec l'échelle GAF ; l'agitation et l'agression avec l'OAS (Overt Aggression Scale) et le BARS (Behavioural Activity Rating Scale). Toutes les évaluations ont été effectuées au début de l'étude, puis à 2 heures, 6-12 heures et 2, 3, 4, 5 et 6 jours. L'innocuité a été vérifiée par la mesure de survenue des effets secondaires et une évaluation systématique des paramètres cardiovasculaires (tension artérielle, pouls) des patients. Globalement, 45% des 56 patients inclus ont montré une amélioration importante d'au moins 40% du score PANSS-EC (BL=25.6, $\Delta=-7.9$), ainsi que sur chacun des items de cette échelle : l'excitation (BL=5.6, $\Delta=-1.7$), l'hostilité (BL=4.8, $\Delta=-1.7$), la tension (BL=5.6, $\Delta=-1.7$), la non-coopération (BL=4.4, $\Delta=-1.3$) et le faible contrôle des impulsions (BL=5.2, $\Delta=-1.5$). Le score GAF s'est également amélioré (de 29.1 à 40.8). La palipéridone à LP apparaît également efficace sur la réduction de l'agitation/l'agressivité, sans pour autant induire une sédation profonde. Par rapport au début de l'étude, le nombre de sujets présentant des incidents agressifs a diminué pour deux types de comportement de l'OAS : la violence verbale (de 14 à 4) et les agressions physiques contre des objets (de 4 à 0). Le score BARS a diminué de 5.5 (début) à 4.8 (jour 6), indiquant une activité moins agressive. La tolérance du traitement semblait meilleure : seulement neuf patients (16.1%) ont connu un quelconque effet indésirable du traitement. On peut donc conclure que la palipéridone à LP peut être utilisée dans le traitement de l'agitation aiguë et/ou agression verbale chez des patients psychotiques.

Mots-clés : Palipéridone à libération prolongée - Agitation aiguë - Agression - Psychose.

SAMENVATTING

Een 6 dagen durende prospectieve, open studie betreffende het gebruik van paliperidon met verlengde afgifte (VA) (flexibele dosis 6 à 9 mg, gemiddelde=6.7 mg) (INVEGA®) ± lorazepam werd uitgevoerd bij acuut psychotische patiënten (≥18 jaar) die geagiteerd/agressief gedrag vertoonden. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de PANSS-EC (PANSS-Excitement Component) schaal, alsook aan de hand van de GAF schaal; agitatie en agressief gedrag werden gemeten met behulp van de OAS (Overt Aggression Scale) en de BARS (Behavioural Activity Rating Scale). Alle metingen werden uitgevoerd bij het begin van de studie en vervolgens na 2 uur, 6-12 uren en 2, 3, 4, 5 et 6 dagen. Schadelijkheid werd nagegaan aan de hand van het optreden van neveneffecten en een systematische evaluatie van cardiovasculaire parameters (bloeddruk, pols) bij de patiënten. Over het algemeen vertoonden 45% van de 56 geïncludeerde patiënten een essentiële verbetering van tenminste 40% van de score op de PANSS-EC (BL=25.6, $\Delta=-7.9$), alsook een verbetering van de score op de diverse items van deze schaal: opwinding (BL=5.6, $\Delta=-1.7$), vijandigheid (BL=4.8, $\Delta=-1.7$), spanning (BL=5.6, $\Delta=-1.7$), non-coöperatie (BL=4.4, $\Delta=-1.3$), en een gebrekkige impulscontrole (BL=5.2, $\Delta=-1.5$). De GAF-score verbeterde eveneens (van 29.1 naar 40.8). Paliperidon met VA bleek eveneens effectief te zijn voor het verminderen van agitatie/agressiviteit, zonder het induceren van een diepe sedatie. Ten opzichte van het begin van de studie verminderde het aantal subjecten met agressie-incidenten voor 2 types van gedragingen op de OAS: verbaal geweld (van 14 naar 4) et fysiek geweld ten aanzien van objecten (van 4 naar 0). De score op de BARS daalde van 5.5 (begin) naar 4.8 (dag 6), wijzend op een verminderde agressieve activiteit. De tolerantie ten aanzien van de behandeling bleek goed: slechts 9 patiënten (16.1%) vertoonden een willekeurig neveneffect ten gevolge van de behandeling. Men kan bijgevolg besluiten dat paliperidon met VA gebruikt kan worden voor de behandeling van acute agitatie en/of verbale agressie bij psychotische patiënten.

Kernwoorden: Paliperidon met vertraagde afgifte - Acute agitatie - Agressie - Psychose.

RÉFÉRENCES

Agid O, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Delayed-onset hypothesis of antipsychotic action: a hypothesis tested and rejected. Arch Gen Psychiatry, 60(12), 1228-1235 (2003).

Agid O, Seeman P, Kapur S. The "delayed onset" of antipsychotic action-an idea whose time has come and gone. J Psychiatry Neurosci, 31(2), 93-100 (2006).

Allen MH, Carpenter D, Sheets JL, Miccio S, Ross R. What do consumers say they want and need during a psychiatric emergency? J Psychiatr Pract, 9(1), 39-58 (2003).

Allen MH, Currier GW, Carpenter D, Ross RW, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Behavioral Emergencies 2005. The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. J Psychiatr Pract, 11 (Suppl 1), 5-108 (2005).

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th Ed.). American Psychiatric Association, Washington DC (1994).

Ascher-Svanum H, Nyhuis AW, Faries DE, Kinon BJ, Baker RW, Shekhar A. Clinical, functional, and economic ramifications of early nonresponse to antipsychotics in the naturalistic treatment of schizophrenia. Schizophr Bull, 34(6), 1163-1171 (2008).

Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. Am J Emerg Med, 21(3), 192-198 (2003).

Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient--efficacy without excessive sedation. Eur Neuropsychopharmacol 2007, 17(Suppl 2), S108-114 (2007).

- Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Liew D, Kong DC.** The pharmacoeconomics of managing acute agitation in the emergency department: what do we know and how do we approach it? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 12(5), 589-595 (2012).
- Chue PS, MacKenzie EM, Chue JA, Baker GB.** The pharmacology and formulation of paliperidone extended release. *Expert Rev Neurother*, 12(12), 1399-1410 (2012).
- Citrome L.** Addressing the need for rapid treatment of agitation in schizophrenia and bipolar disorder: focus on inhaled loxapine as an alternative to injectable agents. *Ther Clin Risk Manag*, 9, 235-245 (2013).
- Currier GW, Chou JC, Feifel D, Bossie CA, Turkoz I, Mahmoud RA, Gharabawi GM.** Acute treatment of psychotic agitation : a randomized comparison of oral treatment with risperidone and lorazepam versus intramuscular treatment with haloperidol and lorazepam. *J Clin Psychiatry*, 65(3), 386-394 (2004).
- Currier GW, Simpson GM.** Risperidone liquid concentrate and oral lorazepam versus intramuscular haloperidol and intramuscular lorazepam for treatment of psychotic agitation. *J Clin Psychiatry*, 62(3), 153-157 (2001).
- De Hert M, Yu WP, Detraux J, Sweers K, van Winkel R, Correll CU.** Effectiveness and safety of asenapine, iloperidone, lurasidone, and paliperidone in the short-term treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CNS Drugs* (2013), in press.
- Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H, Peuskens J, Kahn RS; EUFEST Study Group.** Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol*, 30(2), 176-180 (2010).
- Gonzalez D, Bienroth M, Curtis V, Debenham M, Jones S, Pitsi D, George M.** Consensus statement on the use of intramuscular aripiprazole for the rapid control of agitation in bipolar mania and schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, 29(3), 241-250 (2013).
- Jäger M, Riedel M, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Seemüller F, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Kühn KU, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Bottlender R, Möller HJ.** Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res*, 118(1-3), 183-188 (2010).
- Kane JM, Sharif ZA.** Atypical antipsychotics: sedation versus efficacy. *J Clin Psychiatry*, 69 (Suppl 1), 18-31 (2008).
- Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B.** Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment. *Am J Psychiatry*, 162(5), 939-946 (2005).
- Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Sniadecki JL, Kane JM.** Predicting response to atypical antipsychotics based on early response in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 102(1-3), 230-240 (2008).
- Leucht S, Busch R, Hamann J, Kissling W, Kane JM.** Early-onset hypothesis of antipsychotic drug action: a hypothesis tested, confirmed and extended. *Biol Psychiatry*, 57(12), 1543-1549 (2005).
- Lim HK, Kim JJ, Pae CU, Lee CU, Lee C, Paik IH.** Comparison of risperidone orodispersible tablet and intramuscular haloperidol in the treatment of acute psychotic agitation : a randomized open, prospective study. *Neuropsychobiology*, 62, 81-86 (2010).
- Lukens TW, Wolf SJ, Edlow JA, Shahabuddin S, Allen MH, Currier GW, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Critical Issues in the Diagnosis and Management of the Adult Psychiatric Patient in the Emergency Department.** Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. *Ann Emerg Med*, 47(1), 79-99 (2006).
- Marco CA, Vaughan J.** Emergency management of agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med*, 23, 767-776 (2005).
- Mavroggiorgou P, Brüne M, Juckel G.** The management of psychiatric emergencies. *Dtsch Arztebl Int*, 108(13), 222-230 (2011).
- Montoya A, Valladares A, Lizán L, San L, Escobar R, Paz S.** Validation of the Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) in a naturalistic sample of 278 patients with acute psychosis and agitation in a psychiatric emergency room. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 18 (2011).
- Rossenu S, Cleton A, Talluri K et al.** Evaluation of the pharmacokinetics of an extended-release formulation of paliperidone and an immediate-release formulation of risperidone. Poster presented at the ASCPT congress, Anaheim, March 2007.
- Rothwell PM.** External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet*, 365(9453), 82-93 (2005).
- Schmauss M, Juki V, Siracusano A, Bidzan L, Badescu GM, Maciulis V, Lahaye M, Hoeben D, Tessier C, Schreiner A.** Flexible dosing with paliperidone ER in the treatment of patients with acutely exacerbated schizophrenia: results from a single-arm, open-label study. *Curr Med Res Opin*, 28(8), 1395-1404 (2012).
- Small JG, Kolar MC, Kellams JJ.** Quetiapine in schizophrenia: onset of action within the first week of treatment. *Curr Med Res Opin*, 20(7), 1017-1023 (2004).
- Swift RH, Harrigan EP, Cappelleri JC, Kramer D, Chandler LP.** Validation of the behavioural activity rating scale (BARS): a novel measure of activity in agitated patients. *J Psychiatr Res*, 36(2), 87-95 (2002).
- Veser FH, Veser BD, McMullan JT, Zealberg J, Currier GW.** Risperidone versus haloperidol, in combination with lorazepam, in the treatment of acute agitation and psychosis : a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatric Practice*, 12(2), 103-108 (2006).
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW.** Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig*, 32(8), 497-512 (2012).
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D.** The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med*, 13(1), 26-34 (2012).
- Yudofsky SC, Silver JM, Jackson W, Endicott J, Williams D.** The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry*, 143(1), 35-39 (1986).
- Zeller SL, Rhoades RW.** Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther* 2010, 32(3), 403-425 (2010).
- Zun LS, Downey LV.** Level of agitation of psychiatric patients presenting to an emergency department. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10, 108-113 (2008).

Auteur correspondant :

Mr Johan DETRAUX
Sint-Jozef University Psychiatric Center
Campus Kortenberg
Leuvensesteenweg, 517
B-3070 Kortenberg

johan.detraux@uc-kortenberg.be

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sedistress comprimés enrobés • **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'extrait natif de *Passiflora incarnata* L., parties aériennes (équivalent à 700 mg – 1000 mg de passiflore).

• **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés enrobés.

• **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour

diminuer les symptômes modérés du stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité et pour faciliter l'endormissement. Sedistress est indiqué chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Ce médicament est un médicament traditionnel à base de plantes, à utiliser dans ces indications spécifiques, basées exclusivement sur une utilisation de longue date.

• **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Adultes et adolescents de 12 ans et plus : - Pour diminuer le stress mental passager : 1 à 2 comprimés matin et soir. Sur conseil du médecin ou du pharmacien, la posologie peut être augmentée (maximum 8 comprimés par jour). - Pour faciliter l'endormissement :

1 à 2 comprimés le soir une demi-heure avant le coucher. Population pédiatrique : En l'absence de données suffisantes, l'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée sauf avis médical. Durée du traitement : Si les symptômes s'aggravent ou persistent après 21 jours, il y a lieu de consulter un médecin ou un pharmacien. Mode d'administration : Les comprimés

42 tabs PP € 13,50
98 tabs PP € 24,90

sont à avaler avec un grand verre d'eau. • **Contre-indications :** Hypersensibilité à un des constituants de la préparation. • **Effets indésirables :** A ce jour, un cas d'hypersensibilité (vasculite) et un cas de nausée et tachycardie ont été mentionnés. La fréquence de ces manifestations n'est pas connue. Il est conseillé

Inquiétude, nervosité, endormissement difficile...



SediStress®
comprimés enrobés
Extrait sec de passiflore

haute concentration
2 comprimés / jour

NOUVEAU !
dans la gamme Sedanxio®



sans dépendance - sans accoutumance*

* Anseau M, Seidel L, Crosset A, Dierckxens Y, Albert A. A dry extract of *Passiflora incarnata* L. (Sedanxio®) as first intention treatment of patients consulting for anxiety problems in general practice. Acta Psychiatrica Belgica 2012;112:5-11

au patient de mentionner tout effet inattendu, autre que ceux mentionnés ci-dessus à son médecin ou pharmacien pendant la prise de Sedistress. • **TITULAIRE DE L'ENREGISTREMENT :** Tilman s.a., Zoning Industrie I Sud 15, 5377 Baillonville, Belgique. • **NUMERO DE L'ENREGISTREMENT :** BE-TU392777 • **STATUT DE DELIVRANCE :** Délivrance libre. • **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 19/05/2011.



Votre santé par les plantes

TILMAN SA • Z.I. Sud 15 • B-5377 Baillonville

RECOMMANDATIONS POUR LE MONITORING PLASMATIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS (*)

RECOMMENDATIONS FOR THERAPEUTIC MONITORING OF ANTIDEPRESSANTS

Pierre Baumann ^{(1)(**)}, Michael Rougemont ⁽²⁾, Emmanuelle Corruble ⁽³⁾, Christoph Hiemke ^{(4)(**)}
et le groupe AGNP-DPM

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM), COMBINED IN CERTAIN SITUATIONS WITH PHARMACOGENETIC TESTS OF METABOLISM, HAS PROVEN A VALUABLE TOOL FOR PSYCHOPHARMACOTHERAPY. UNCERTAIN DRUG ADHERENCE, SUBOPTIMAL TOLERABILITY, NON-RESPONSE AT THERAPEUTIC DOSES, OR PHARMACOKINETIC DRUG-DRUG INTERACTIONS ARE TYPICAL SITUATIONS WHEN MEASUREMENT OF MEDICATION CONCENTRATIONS IS HELPFUL. THIS ARTICLE IS AN ADAPTATION OF GUIDELINES RECENTLY ISSUED BY THE AGNP-TDM GROUP (HIEMKE ET AL. PHARMACOPSYCHIATRY 44 (2011) 195 – 235; WWW.AGNP.DE), BUT ITS CONTENT FOCUSES MAINLY ON THE TDM OF ANTIDEPRESSANTS. FINALLY, THE POTENTIAL BENEFITS OF TDM FOR OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY CAN ONLY BE OBTAINED IF THE METHOD IS ADEQUATELY INTEGRATED INTO THE CLINICAL TREATMENT PROCESS.

INTRODUCTION

Malgré l'introduction d'environ 130 médicaments psychotropes pour le traitement des patients présentant des troubles mentaux¹, leur devenir clinique n'est souvent pas satisfaisant. Dans le but d'optimiser le maniement des médicaments, de nombreuses recommandations reposant sur les arguments de preuve ont été récemment publiées.

Le monitoring plasmatique des médicaments (therapeutic drug monitoring, DPM) fait partie des instruments qui permettent d'adapter leur posologie aux caractéristiques du patient. En effet, considérant la variabilité interindividuelle considérable du métabolisme des médicaments psychotropes dans l'organisme, les avantages cliniques du DPM s'avèrent comme un précieux outil aussi bien pour le lithium et d'autres stabilisateurs d'humeur, les antipsychotiques, que pour les antidépresseurs.² La procédure du DPM doit cependant être intégrée d'une manière adéquate dans le processus global du traitement. Le risque d'indications imprécises, i.e. sans une question claire associée au dosage, est celui des coûts inutiles pour un dosage qui ne modifie pas la prise en charge, voire d'un changement de prescription inadapté suite à une interprétation erronée des résultats du dosage.

Le groupe AGNP-DPM (ArbeitsGemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP) vient de

publier une mise-à-jour³, disponible sous www.agnp.de, des recommandations pour le DPM en psychiatrie de 2004^{2,4}, pour tenir compte des progrès réalisés dans ce domaine et l'introduction de nouveaux médicaments psychotropes. Elle comprend 749 références et englobe des données sur 128 médicaments utilisés en psychiatrie.

Une traduction partielle des recommandations publiées en 2004² avait été publiée en 2006 dans la Revue médicale suisse.⁴ Cependant, les progrès réalisés dans ce domaine au niveau de la recherche, l'introduction de nouveaux médicaments, et des modifications et ajouts de recommandations dans ces « guidelines »² ont fourni la motivation aux auteurs de proposer une mise à jour importante de l'article paru en 2006⁴, mais en le centrant sur les bases théoriques et les applications pratiques du DPM appliqué aux médicaments antidépresseurs.

PHARMACOCINÉTIQUE, MÉTABOLISME ET PHARMACO-GÉNÉTIQUE DES MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS

Comme ils se distinguent par leur métabolisme et leur pharmacocinétique, les médicaments antidépresseurs doivent être considérés individuellement. La demi-vie plasmatique des prin-

(*) Source : Baumann P, Rougemont M, Corruble E, Hiemke C. Dosage plasmatique des médicaments antidépresseurs. Rev Med Suisse, 2013;9:577-86. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt en relation avec l'article.

(**) Membres du Groupe AGNP-DPM

(1) Pr Pierre Baumann, Département de Psychiatrie (DP-CHUV), Site de Cery, CH-1008 Prilly-Lausanne, Suisse. E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch

(2) Dr Michael Rougemont, CHUV, SUPEA, Consultation du Bugnon, Rue du Bugnon 23A, CH-1011 Lausanne, mrougemont@hotmail.com

(3) Pr Emmanuelle Corruble, Inserm U669, Université Paris Sud, CHU de Bicêtre, AP-HP, Paris, France. emmanuelle.corruble@bct.aphp.fr

(4) Pr Christoph Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, D-55131 Mainz, Allemagne. hiemke@mail.uni-mainz.de

cipes actifs varie considérablement, de quelques heures (venlafaxine : 5h) à quelques jours (fluoxétine : 4 – 6 jours), certains antidépresseurs comme la venlafaxine, la fluoxétine, les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine, amitriptyline) ont des métabolites actifs, possédant leur propres caractéristiques métaboliques et cinétiques.

Le rapport métabolite/substance mère (p.ex. sertraline/norsertraline, amitriptyline/nortriptyline) fournit des informations précieuses sur le métabolisme du médicament (particularités pharmacogénétiques, interactions médicamenteuses)⁵ et sur la compliance du patient⁶ (Tableau I). Les rapports présentés avec leur écart-type (1 sd) comprennent 68% (c.-à.-d. \pm 1 écart-type) des valeurs et ont été tirés de la littérature ou calculés d'après d'autres données de la littérature. Ils constituent les valeurs attendues dans des conditions de traitements standards.

Certains antidépresseurs comme le citalopram, la fluoxétine, la trimipramine et la venlafaxine sont des composés chiraux introduits sous forme racémique. L'introduction de méthodes stéréosélectives pour leur analyse dans le cadre d'un DPM ne s'est malheureusement pas généralisée, bien que les énantiomères diffèrent généralement par leur métabolisme, leur pharmacocinétique et leur pharmacologie.⁷

La plupart des antidépresseurs subissent un métabolisme de phase I par oxydation (hydroxylation, déalkylation, sulfoxidation). Le cytochrome P-450 joue un rôle prépondérant, en particulier les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 (Tableau II).⁸ Dans une réaction de phase II (conjugaison), ils sont rendus davantage polaires ce qui facilite leur élimination.⁹

L'importance de facteurs génétiques dans la pharmacocinétique de nombreux médicaments psychotropes s'explique par le fait, que de nombreuses isoenzymes du cytochrome P-450 présentent un polymorphisme génétique.^{8,10} Entre autres, c'est le nombre d'allèles actifs dans un gène (génotype) qui détermine l'activité enzymatique exprimée (phénotype) : on fait ainsi la distinction entre métaboliseurs lents (« poor metabolisers », ML), métaboliseurs intermédiaires (« intermediate metabolisers », MI), métaboliseurs rapides (« extensive metabolisers », MR) et métaboliseurs ultrarapides (« ultrarapid metabolisers », MUR).¹¹ Ainsi, chez un patient ML traité avec un médicament substrat d'une enzyme responsable de son métabolisme, la conséquence sera des taux plasmatiques élevés, avec un risque accru d'effets secondaires sévères. A l'inverse, même des posologies élevées de médicament ne suffiront pas à obtenir des taux plasmatiques suffisants pour un effet thérapeutique favo-

Tableau I

Antidépresseurs et les enzymes impliquées dans leur métabolisme

Antidépresseur (Métabolite actif)	Enzymes*
Agomélatine	CYP1A2 , CYP2C19
Amitriptyline et amitriptyline oxide (amitriptyline, nortriptyline)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4
Bupropion (Hydroxybupropion)	CYP2B6
Citalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4
Clomipramine (Norclomipramine)	CYP1A2, CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4
Désipramine	CYP2D6
Dothiépine = Dosulépine	CYP2C19 , CYP2D6
Doxépin (nordoxépine)	CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6
Duloxétine	CYP1A2 , CYP2D6
Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4
Fluoxétine (norfluoxétine)	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6
Fluvoxamine	CYP2D6 , CYP1A2
Imipramine (désipramine)	CYP1A2 , CYP2C19 , CYP2D6 , CYP3A4
Maprotiline	CYP2D6 , CYP1A2
Miansérine	CYP2D6 , CYP1A2, CYP3A4
Milnacipran	Aucun métabolisme par les CYP
Mirtazapine	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6
Moclobémide	CYP2C19 , CYP2D6
Nortriptyline	CYP2D6
Paroxétine	CYP1A2, CYP2D6 , CYP3A4
Quétiapine	CYP3A4
Reboxétine	CYP3A4
Sertraline	CYP2B6 , CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6
Tiapride	Essentiellement non métabolisé
Trimipramine (nortrimipramine)	CYP2C19 , CYP2D6 , CYP2C9
Tranlycypromine	Monoamine oxidase, peu clair
Trazodone	CYP3A4 , CYP2D6
Venlafaxine (O-Desméthylvenlafaxine)	CYP2C19, CYP2D6 , CYP3A4

*L'inhibition des enzymes indiquées en **gras** augmentera significativement la concentration plasmatique du médicament, leur induction la diminuera.

Tableau II

Plages des rapports « concentration du métabolite-concentration de la substance mère » pour les antidépresseurs. Les rapports présentés comprennent 68% des ratios déterminés dans des conditions standards chez des patients ou des sujets sains.

Antidépresseur	Métabolite	Rapports de concentrations métabolite/substance mère (Moyenne-DS - Moyenne +DS)
Amitriptyline	Nortriptyline*	0.2-1.8 (n=83)
Bupropion	Hydroxybupropion	5-47 (24 h, n=9) 6-30 (12 h, n=9)
Citalopram	N-Desméthylcitalopram	0.31-0.60 (n=2330)
Clomipramine	Norclomipramine*	0.8-2.6 (n=115)
Dothiépine	Nordothiépine	0-1.4 (n=50)
Doxépine	Nordoxépine	0.6-1.6 (n=12) PM CYP2C19: 1.8 (n=4) PM CYP2D6: 0.8 (n=6)
Escitalopram	N-Déméthylescitalopram	0.3-1.0 (n=243)
Fluoxétine	Norfluoxétine*	0.7-1.9 (n=334)
Fluvoxamine	Dérivé acide de fluvoxamine	0-1.2 (n=49)
Imipramine	Désipramine	0.6-3.2 (n=14) PM CYP2D6 4.1 (n=2)
Maprotiline	Désméthylmaprotiline	1.1-3.7 (n=76) PM CYP2D6 4.9
Miansérine	N-Desméthylmiansérine	0.5-0.8 (n=182)
Mirtazapine	N-Desméthylmirtazapine	0.2-1.2 (n=100)
Moclobémide	Moclobémide N-oxide	0.8-2.5 (n=6)
Quétiapine	Norquétiapine	0.1-3.8 (n=25) (Calculé pour 400 mg)
Reboxétine	O-Deséthylréboxétine	<0.1
Sertraline	Norsertraline	1.7-3.4 (n=348)
Trazodone	m-Chlorophényl-pipérazine (mCPP)	0.04-0.22 (total range)
Trimipramine	Nortrimipramine*	0-12.0 (n=17)
Venlafaxine	O-Desméthylvenlafaxine*	EM or IM CYP2D6: 0.3-5.2 PM CYP2D6: ≤ 0.3 UM CYP2D6: > 5.2
	N-Desméthylvenlafaxine	0.46-1.48

Métabolite pharmacologiquement actif, () métabolite actif in vitro mais activité peu claire en conditions in vivo
Quand les DS des rapports (ratio DS) ne se retrouvent pas dans la littérature, les rapports DS ont été calculés selon la loi gaussienne pour la propagation des incertitudes : Rapport DS = [(DS substance mère x moyenne métabolite) + (DS métabolite x moyenne substance mère)]/(moyenne métabolite)²

nable, chez un patient MUR qui présente une duplication/multiplication d'allèles actifs.¹¹ Généralement, un génotypage est recommandé¹², mais comme il n'est pas disponible ou justifié pour toutes les enzymes, un phénotypage peut être utile : après l'administration au patient d'une substance test, substrat de l'enzyme concernée, l'analyse de la substance et son métabolite dans l'urine ou le sang fournit le phénotype.¹³

Le taux plasmatique du médicament reflète mieux que sa posologie, sa présence dans le cerveau. Son accès est limité par la barrière hémato-encéphalique et la barrière sang-liquide

céphalorachidien.¹⁴ Certains antidépresseurs (amitriptyline, citalopram, venlafaxine, mais pas mirtazapine) sont des substrats de la P-glycoprotéine, une protéine polymorphe qui limite le transport de nombreux xénobiotiques dans le cerveau.¹⁵ L'imagerie cérébrale, notamment la tomographie par émission de protons (PET), permet de mesurer l'occupation de récepteurs dans le système nerveux central (SNC) par des médicaments. Ainsi, l'occupation des transporteurs de la sérotonine dans le SNC par les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) est bien corrélée avec leurs concentrations plasmatiques.^{16,17}

LA RELATION POSOLOGIE – TAUX PLASMATIQUE DU MÉDICAMENT

Généralement, le DPM devrait être effectué dans des conditions plateau (« steady-state »), donc après administration répétée du médicament pendant une période équivalente à environ 4 fois sa demi-vie, ce qui correspond pour la majorité des médicaments à une semaine de traitement. La connaissance des marges de référence en relation avec la dose (Tableau III) est notamment précieuse lorsque la littérature ne fournit pas des marges de références thérapeutiques, p.ex. pour estimer la compliance du patient.

Les marges de références en relation avec la dose présentées dans ces recommandations sont calculées en tant que plages de concentration du médicament (et de son métabolite) attendues selon des études pharmacocinétiques effectuées chez l'homme traité avec le médicament administré à une dose donnée. Elles comprennent 68% de toutes les concentrations déterminées sous conditions normales dans le sang d'un sujet sain ou d'un patient « standard » : âgé de 18 à 65 ans, sans comorbidité, sans

comédication et sans particularité génétique du métabolisme.

La concentration c du médicament peut être calculée selon : $C = D_{e/Clt}$ (Tableau III)¹⁸, D_e étant la dose constante journalière à l'état d'équilibre.

LA “FENÊTRE THÉRAPEUTIQUE” – LES MARGES THÉRAPEUTIQUES DE RÉFÉRENCE

Le DPM est basé sur l'hypothèse qu'il existe une relation entre les taux plasmatiques du médicament et ses effets cliniques (amélioration clinique, effets secondaires et effets indésirables). La marge thérapeutique est caractérisée par une efficacité maximale et une sécurité maximale: elle est bien démontrée par des études cliniques pour les antidépresseurs imipraminiques², en particulier l'amitriptyline.¹⁹ Parmi les nombreux synonymes (dont « fenêtre thérapeutique »), le terme finalement choisi est « taux thérapeutiques de référence » (Tableau IV).

Tableau III

Clairance totale (Cl_t), biodisponibilité (F), intervalle posologique (τ) et facteurs (C/D_{min} and C/D_{max}) pour le calcul des concentrations des taux plasmatiques en relation avec la dose (C/D) pour les antidépresseurs

Antidépresseur	n	Cl_t -DS - Cl_t +DS [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{min} ng/ml/mg	C/D_{max} ng/ml/mg
Amitriptyline	8	198-373	0.5	24	1.03	1.68
Amitriptyline oxide	12	331-539	0.8	24	0.93	1.75
Bupropion	17	2500 – 11300	1.0	24	0.06	0.28
Citalopram	8	367-545	0.8	24	1.02	1.51
Clomipramine	9	583-933	0.5	24	0.37	0.60
Désipramine	12	1633-2333	0.5	24	0.15	0.21
Desvenlafaxine	7	233-396	1.0	24	1.75	2.98
Dothiépine = Dosulépine	22	674-3960	0.3	24	0.05	0.31
Doxépine	85	769-2644	1.0	24	0.18	0.27
Duloxétine	12	610-1733	0.5	24	0.20	0.57
Escitalopram	24	360-960	0.8	24	0.58	1.54
Fluoxétine	n.r.	600-833	0.7	24	0.60	0.83
Fluvoxamine	6	807-1960	1.0	24	0.35	0.86
Imipramine	n.r.	791-1029	0.4	24	0.28	0.37
Maprotiline	6	503-1747	0.8	24	0.32	1.10
Miansérine	n.r.	843-1948	0.3	24	0.11	0.25
Mirtazapine	10	455-945	0.5	24	0.37	0.85
Nordoxépine	85	504-2738	1.0	24	0.25	1.38
Nortriptyline	n.r.	300-1117	0.5	24	0.31	1.16
Paroxétine	30	1561-10856	1.0	24	0.06	0.44
Reboxétine	n.r.	22-51	1.0	24	12.55	31.10
Sertraline	11 (m) 11 (f)	1313-2213 (m) 793-2357 (f)	1.0 1.0	24 24	0.31 0.29	0.53 0.88
Trazodone	8	73-103	1.0	24	6.72	9.47
Trimipramine	12	898-1215	0.40	24	0.23	0.31
Venlafaxine	18	747-1540	1.0	24	0.45	0.93
O-Desméthylvenlafaxine		315-618	1.0	24	1.12	2.2

Les taux plasmatiques en relation avec la dose sont obtenus en multipliant C/D_{min} et C/D_{max} par la dose. Les antidépresseurs du Tableau IV ne sont pas inclus dans celle-ci quand la clairance n'était pas disponible dans la littérature.

Tableau IV

Taux thérapeutiques de référence, taux d'alerte de laboratoire et niveaux de recommandation pour le DPM

Antidépresseur et métabolite actif	Taux thérapeutique de référence / recommended drug concentration	T1/2	Taux d'alerte de laboratoire	Niveau de recommandation (consensus)	CF (nmol/L = CF x ng/mL)	Commentaires
Antidépresseur						
Agomélatine	7-300 ng/mL 1-2 hrs after 50 mg	1-2 h	600 ng/mL	4	4.11	En raison de l'élimination rapide, le taux plateau n'est pas mesurable lors de traitements chroniques. Les mesures, si possible de Cmax, devraient être limitées à des indications spécifiques.
Amitriptyline plus nortriptyline	80-200 ng/mL	10-28 h 30 h	300 ng/mL	1	3.41 3.61	
Bupropion plus hydroxibupropion	225-1500 ng/mL	8-26 h 17-47	2000 ng/mL	3	4.17 3.91	Bupropion, et à un moindre degré son métabolite, sont instables, le plasma ou le sérum doivent être congelés (-20°C)
Citalopram	50-110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2	3.08	Les métabolites N-déméthylés ne contribuent pas à l'action pharmacologique
Clomipramine plus norclomipramine	230-450 ng/mL	16-60 h 36 h	450 ng/mL	1	3.18 3.32	
Désipramine	100-300 ng/mL	15-18 h	300 ng/mL	2	3.75	Élimination retardée pour les ML CYP2D6
Desvenlafaxine	100-400 ng/mL	11 h	800 ng/mL	2	3.80	
Dosulépine = dothiépine	45-100 ng/mL	18-21 h	200 ng/mL	2	3.39	
Doxépine plus nordoxépine	50-150 ng/mL	15-20 h	300 ng/mL	2	3.58 3.77	
Duloxétine	30-120 ng/mL	9-19 h	240 ng/mL	2	3.36	Pas de métabolite actif
Escitalopram	15-80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2	3.08	Les métabolites N-déméthylés ne contribuent pas à l'action pharmacologique. Le taux minimal a été calculé d'après une étude PET (80% d'occupation du transporteur 5-HT) [409], le taux max est tiré des RCP
Fluoxétine plus norfluoxétine	120-500 ng/mL	4-6 days 4-16 days	1000 ng/mL	2	3.23 3.39	Longue demi-vie d'élimination de norfluoxétine (moyenne 14j) et inhibition puissante et persistante de CYP2D6
Fluvoxamine	60-230 ng/mL	20 h	> 500 ng/mL	2	3.14	Inhibition de CYP1A2, CYP2C19
Imipramine plus désipramine	175-300 ng/mL	11-25 h 15-18 h	300 ng/mL	1	3.57 3.75	Métabolites hydroxylés
Maprotiline	75-130 ng/mL	20-58 h	220 ng/mL	2	3.60	Métabolite actif : N-Desméthylmaprotiline
Miansérine	15-70 ng/mL	14-33 h	140 ng/mL	3	3.78	

Milnacipran	50-110 ng/mL	5-8 h	220 ng/mL	2	2.24	
Mirtazapine	30-80 ng/mL	20-40 h	160 ng/mL	2	3.77	Le métabolite N-déméthylé ne contribue pas à l'action pharmacologique
Moclobémide	300-1000 ng/mL	2-7 h	2000	3	3.72	Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs
Nortriptyline	70-170 ng/mL	30 h	300 ng/mL	1	3.80	Métabolites hydroxylés
Paroxétine	30-120 ng/mL	12-44 h	240 ng/mL	3	3.04	
Réboxétine	60 – 350 ng/mL	13-30 h	700 ng/mL	3	3.19	
Sertraline	10 – 150 ng/mL	26 h	300 ng/mL	2	3.27	Le métabolite N-déméthylé a une demi-vie deux fois plus longue que celle de la sertraline, mais 1/20 ^e de son activité
Tranlycypromine	≤ 50 ng/mL	1-3 h	100 ng/mL	4	7.51	En raison de l'inhibition irréversible de la monoamine oxydase, les concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec l'effet du médicament
Trazodone	700-1000 ng/mL	4-11 h	1200 ng/mL	2	2.69	
Trimipramine	150-300 ng/mL	23 h	600 ng/mL	2	3.40	Métabolite actif N-Desméthyltrimipramine
Venlafaxine plus O-Desméthylvenlafaxine	100-400 ng/mL	5 h 11 h	800 ng/mL	2	3.61 3.80	Chez la plupart des patients, l'O-Desméthylvenlafaxine est le principe actif in vivo, la N-Desméthylvenlafaxine ne contribuant pas à l'effet pharmacologique. A faible concentration, la venlafaxine agit surtout comme un ISRS

Les concentrations plasmatiques données en unités de masse peuvent être converties en unité molaire en les multipliant par le facteur de conversion (FC) $\text{nmol/L} = \text{ng/mL} \times \text{FC}$

* Le métabolite actif contribue aux effets désirés et indésirables. Les taux de référence et les taux d'alerte de laboratoire indiqués se réfèrent uniquement à la substance mère.

Pour le bupropion, le taux thérapeutique de référence est listé deux fois, selon les deux indications.

Les taux thérapeutiques de référence rapportés dans ces recommandations (Tableau IV) sont définis par des plages de concentrations plasmatiques du médicament et de son métabolite, qui spécifient une limite inférieure en deçà de laquelle une réponse thérapeutique est relativement peu probable, ainsi que par une limite supérieure, au-delà de laquelle la tolérance du médicament diminue et/ou la réponse thérapeutique n'augmente pas. Ces taux ont été établis à partir d'études de population mais ne s'appliquent pas nécessairement à tous les patients. En effet, des patients peuvent induire une réponse thérapeutique optimale à une concentration du médicament en dehors des marges thérapeutiques recommandées. Finalement, la posologie d'un traitement antidépresseur peut au mieux être guidée par l'identification de la « concentration thérapeutique individuelle » du patient.

La majorité des taux thérapeutiques de référence sont le résultat d'un consensus opéré au sein du groupe AGNP-DPM. En

effet, il n'existe pas de procédure expérimentale éprouvée pour déterminer avec exactitude la limite inférieure et la limite supérieure. Les premières études, notamment sur la nortriptyline, avaient mis en évidence une courbe en U inversé pour la relation taux plasmatique – amélioration clinique²⁰, non pour des raisons pharmacocinétiques, mais le plus souvent en raison de l'apparition d'effets secondaires qui influencent négativement l'efficacité du médicament. En effet, pour la plupart des effets indésirables, on postule aussi une relation avec le taux plasmatique²¹. Pour cette approche, la procédure ROC (« Receiver Operator Characteristic ») s'avère fructueuse. Elle a été utilisée pour les antidépresseurs tricycliques²², la paroxétine²³ et pour la duloxétine.²⁴ Cependant, de nouveau, pour la majorité des antidépresseurs (Tableau IV), des données expérimentales convaincantes manquent. La limite supérieure est donc de nouveau le plus souvent le résultat d'un consensus, néanmoins parfois basé sur des études de cas.

Hiemke et al.³ ont introduit une nouvelle notion, avec la définition : le taux d'alerte de laboratoire (« laboratory alert level ») (Tableau IV).

Les taux d'alerte de laboratoire rapportés dans ces recommandations (Tableau IV) indiquent la limite supérieure des taux, au-delà desquelles le laboratoire est tenu d'en informer le médecin le plus rapidement possible. Ces taux sont définis sur la base de rapports sur une mauvaise tolérance ou intoxication en lien avec les taux plasmatiques. Dans la majorité des cas, cependant, ils sont définis comme une concentration plasmatique du médicament qui dépasse par un facteur 2 la limite supérieure de la marge thérapeutique. En principe, le taux d'alerte de laboratoire devrait conduire à une diminution de la dose si le patient présente des signes d'intolérance ou de toxicité. Si le taux élevé du médicament est bien toléré par le patient et si une réduction de la dose comporte un risque d'exacerbation des symptômes, la dose ne devrait pas être modifiée. La décision clinique, spécialement dans le cas d'une non-modification de la dose, devra être bien documentée dans le dossier médical.

Finalement, certains travaux permettent de penser que chaque patient a ses propres marges de taux plasmatiques optimaux, sa « concentration thérapeutique individuelle », comme le suggèrent des études sur la clozapine.²⁵

Recommandations pour la mesure des taux plasmatiques des médicaments antidépresseurs

L'utilité du DPM varie en fonction de la situation clinique et du médicament. Bien entendu, dans le cas d'une suspicion de mauvaise compliance du patient, l'analyse du taux du médicament permet de la vérifier. Par ailleurs, le niveau de recommandation pour le DPM varie entre les différents antidépresseurs.

DÉFINITIONS : NIVEAUX DE RECOMMANDATION POUR LE DPM

Niveau 1 : fortement recommandé

Arguments de preuve : Les concentrations plasmatiques du médicament sont des marges thérapeutiques de référence établies et évaluées. Des études cliniques contrôlées ont montré des effets bénéfiques du DPM, des rapports une tolérance diminuée ou des intoxications à des taux supra-thérapeutiques.

Recommandation : Le DPM est fortement recommandé pour un ajustement de la posologie.

Conséquences cliniques : Probabilité la plus élevée de réponse thérapeutique ou de rémission à des taux plasmatiques thérapeutiques ; à des taux « infra-thérapeutiques » : taux de réponse comparable à celui d'un placebo lors d'un traitement aigu, et risque de rechute lors d'un traitement chronique ; à des taux « supra-thérapeutiques » : risque d'intolérance ou d'intoxication.

Niveau 2 : recommandé

Arguments de preuve : Les taux plasmatiques rapportés ont été obtenus de concentrations plasmatiques à des doses thérapeu-

tiques et liés à des effets cliniques ; rapports sur une tolérabilité diminuée ou d'intoxications à des concentrations « supra-thérapeutiques ».

Recommandation : Le DPM est recommandé pour l'ajustement de la posologie et pour des indications spéciales ou de solution de problème spécifique (absence de réponse, suspicion d'interaction, de mauvaise compliance, rechute sous traitement).

Conséquences cliniques : Le DPM augmentera la probabilité de réponse chez des non-répondeurs. A des concentrations « infra-thérapeutiques » : risque de réponse insuffisante ; à des taux « supra-thérapeutiques » : risque d'intolérance ou d'intoxication.

Niveau 3 : utile

Arguments de preuve : Les concentrations plasmatiques des médicaments ont été calculées de concentrations plasmatiques à des doses effectives obtenues dans des études pharmacocinétiques. Des concentrations plasmatiques en relation avec l'effet pharmacodynamique ne sont ou pas encore disponibles ou basées sur une analyse rétrospective de données DPM, d'études de cas isolés ou d'une expérience clinique non systématique.

Recommandation : Le DPM est utile dans des indications spéciales et pour la résolution de problèmes.

Conséquences cliniques : Le DPM peut être utilisé pour contrôler si le taux plasmatique est plausible pour une posologie donnée, ou si l'amélioration clinique peut être obtenue par une augmentation de la posologie chez des non-répondeurs, qui montrent des taux plasmatiques trop bas.

Niveau 4 : potentiellement utile

Arguments de preuve : Les taux plasmatiques ne corrélaient pas avec les effets cliniques à cause de la pharmacologie particulière du médicament, p.ex. lors d'une inhibition irréversible d'une enzyme, ou si la posologie peut être facilement guidée par des symptômes cliniques, p.ex. l'induction du sommeil par un hypnotique.

Recommandation : Le DPM n'est pas recommandé pour l'ajustement de la posologie, mais il peut être utile pour des indications particulières ou pour résoudre des problèmes.

Conséquences cliniques : Le DPM devrait être limité à des indications spéciales.

Dans le cas des antidépresseurs, le DPM est fortement recommandé pour les imipraminiques (niveau 1) afin d'éviter des intoxications sévères et parce qu'une relation taux plasmatique – effet clinique a été relativement bien mise en évidence. Le niveau de recommandation est 2 (« recommandé »), pour les antidépresseurs citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, sertraline, venlafaxine + O-Desméthylvenlafaxine, 3 (« utile ») pour bupropion, miansérine, paroxétine. Pour la venlafaxine, largement utilisée en clinique, il existe des études s'intéressant à l'effet du sexe, de l'âge et de la comédication sur la variation des taux plasmatiques. Les taux plasmatiques de cita-

lopram à jour 7 prédisent la non-réponse future. Une corrélation claire a été montrée entre les taux dans le sérum de duloxétine et la réponse clinique.

Par ailleurs, la résistance au traitement ou des effets secondaires à des taux recommandés, sont des indications toujours pertinentes du DPM pour l'ensemble des médicaments antidépresseurs.

Il n'existe pas suffisamment d'études pour affirmer que ces marges sont aussi pertinentes pour des populations comme les enfants et adolescents, ou pour des patients âgés. D'autre part, ces marges thérapeutiques de référence sont généralement valables dans l'indication première des médicaments, c'est-à-dire le traitement de la dépression. Cependant, de nombreux antidépresseurs ont aussi l'indication trouble anxieux. Nous manquons d'études adaptées pour définir spécifiquement des marges thérapeutiques de référence dans ces autres indications ; on se basera sur celles établies dans l'indication première.

INDICATIONS DU DPM DE MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

Le Tableau V comprend une liste des indications principales pour le DPM des antidépresseurs. Voici un exemple pour l'indication « Vérification de la compliance » : le DPM répété de la sertraline et de son métabolite norsertraline a permis de mettre en évidence le manque de compliance chez des patients traités par sertraline, en se basant sur les variations du rapport norsertraline/sertraline.^{6,26} Un autre exemple, pour l'indication « interaction » : le CYP1A2 est impliqué dans le métabolisme de la duloxétine. L'induction de l'enzyme par le tabac pourra donc être responsable de taux relativement bas de duloxétine et donc d'un risque d'efficacité insuffisante de l'antidépresseur.²⁷

ASPECTS PRATIQUES DU DPM DES ANTIDÉPRESSEURS

Pour un DPM performant, il est essentiel que des méthodes d'analyse appropriées soient disponibles, que les résultats puissent être communiqués dans les 48 heures et que des conseils puissent être donnés par un professionnel formé dans le domaine de la pharmacologie clinique. La procédure générale est illustrée dans la Figure 1. Bien entendu, la demande doit être dûment justifiée (Tableau V). Plusieurs analyses peuvent s'avérer nécessaires, p.ex pour confirmer une prise irrégulière du médicament (compliance douteuse), mais aussi lors d'un traitement à long terme, ce qui est le cas p.ex. lors d'une dépression récurrente.

Bien que les données de preuve soient insuffisantes, nous recommandons le suivi régulier des taux plasmatiques du médicament lors d'un traitement de maintien, au moins tous les 3 – 6 mois, pour prévenir des rechutes et réhospitalisations. Cette fréquence peut être augmentée si le patient est connu pour sa compliance irrégulière, ou lorsqu'il y a des changements dans la comédication ou la consommation de tabac, qui pourraient influencer le devenir du médicament.

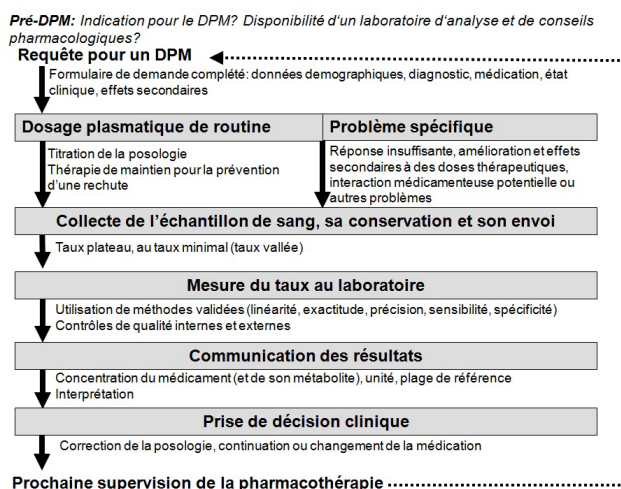
Tableau V

Indications générales du dosage plasmatique des médicaments psychotropes (DPM) (Hiemke et al., 2011)

- Optimisation de la posologie après une première prescription ou après un ajustement de la posologie
- Médicaments, pour lesquels le DPM est obligatoire pour des raisons de sécurité (par exemple : lithium)
- Suspicion de non-compliance totale ou partielle à la médication
- Absence ou insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates
- Traitement combiné avec un médicament connu pour son potentiel d'interactions ou suspicion d'interaction médicamenteuse
- DPM dans le cadre de programmes de pharmacovigilance
- Prévention de rechute lors d'un traitement de maintenance
- Récurrence lors d'un traitement à dose adéquate
- Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament (déficience génétique, multiplication de gènes)
- Effets secondaires, malgré l'utilisation de doses généralement recommandées
- Patientes enceintes ou allaitantes
- Enfants et adolescents
- Patients âgés (> 65 ans)
- Patients souffrant d'un handicap mental
- Patients souffrant d'une maladie somatique pouvant influencer la pharmacocinétique (insuffisance hépatique ou rénale, maladie cardiovasculaire)
- Psychiatrie et médecine légale
- Problèmes survenant après le passage d'une forme originale d'un médicament à une forme générique, et vice versa

Figure 1

Présentation schématique du processus DPM (dosages plasmatiques de médicaments), en tant que guide pour la pharmacothérapie.



Implications pratiques

Vu ses nombreuses indications, le dosage plasmatique de médicaments (DPM) psychotropes devrait être plus fréquemment effectué.

Dans certaines conditions, des tests pharmacogénétiques du métabolisme sont recommandés comme examens complémentaires du DPM.

Ces recommandations contiennent des informations précieuses pour guider le médecin, mais la collaboration entre le médecin traitant, le pharmacologue/pharmacien clinique et le laboratoire d'analyse permet une utilisation optimale de ces outils.

Un formulaire de demande d'analyses doit contenir non seulement des données démographiques, mais aussi la date de l'examen, le diagnostic du patient, la situation clinique du patient avec indication d'effets secondaires, le but de l'analyse, le nom du médicament et sa forme d'administration, la date du dernier changement de la dose, la date et l'heure de la prise de sang³. Une information sur les comorbidités éventuelles et les comédications permettent ensuite d'interpréter le résultat.

COLLECTE ET ENVOI D'ÉCHANTILLONS DE SANG

Le DPM de médicaments antidépresseurs s'effectue dans des échantillons de plasma ou de sérum, dans des conditions plateau (« steady-state »). En principe, le sang est recueilli 12 – 16 h après la dernière prise de médicament (ou après 24 h, lorsque le médicament est administré en une seule prise journalière), et le plasma ou le sérum devrait être préparé aussi rapidement que possible. Généralement, il se prête pour l'envoi par la poste, sans besoin de congélation mais à l'abri de la lumière. Le laboratoire doit remplir des conditions rigoureuses pour garantir une analyse de qualité (cf³). Les résultats ainsi que les marges thérapeutiques de référence devront être exprimés dans les mêmes unités (i.e., ng/mL, µg/L, µmol/L, or nmol/L), réalisés dans les meilleurs délais et si possible munis d'une interprétation fournie par une personne qualifiée.

TESTS PHARMACOGÉNÉTIQUES COMPLÉMENTAIRES AU DPM

Des concentrations plasmatiques de médicaments en dehors des marges thérapeutiques de référence peuvent être dues à une particularité génétique du métabolisme chez un métaboliseur lent ou ultrarapide. Le laboratoire fera ainsi la proposition de procéder à un test pharmacogénétique.^{11,12,28,29,30,31} Des situations cliniques difficiles pour lesquelles ces tests sont avantageusement inclus peuvent être les suivants:²⁹ le patient est traité avec un médicament dont a) le métabolisme présente une grande variabilité interindividuelle, expliquée par une composante pharmacogénétique probable; b) l'index thérapeutique est étroit ; c) les taux plasmatiques peu habituels permettent de soupçonner un facteur génétique. Un traitement à long terme, voire à vie, constitue également une indication pour un tel test.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Cette présentation met en évidence l'utilité clinique du DPM des antidépresseurs, seul ou en combinaison avec des tests pharmacogénétiques, si certaines conditions sont remplies. Une collaboration fructueuse entre le médecin prescripteur, le laboratoire et un spécialiste de la pharmacologie clinique peut s'avérer nécessaire dans beaucoup de situations. Une bonne « compliance » est aussi exigée du demandeur d'analyse : Indication, modalités de prélèvement du sang, informations sur le diagnostic, le traitement médicamenteux et les traitements associés, le motif de la demande.³ Si une corrélation entre taux plasmatique et réponse clinique n'est pas démontrée pour tous les antidépresseurs, l'éventail des indications (Tableau V) montre que le DPM est très probablement sous-utilisé pour les prescriptions de médicaments antidépresseurs. Une connaissance des multiples indications possibles, des questions cliniques précises aboutissant éventuellement à une modification de la posologie ainsi qu'un travail en collaboration interdisciplinaire peuvent permettre de ramener cet outil à sa juste valeur dans l'aide à la clinique à la recherche d'un traitement optimal et adapté au patient.

RÉSUMÉ

Le dosage plasmatique des médicaments (DPM) psychotropes, combiné le cas échéant avec des tests pharmacogénétiques du métabolisme, s'avère être un outil puissant pour optimiser la psychopharmacothérapie. Parmi les indications figurent une compliance douteuse, une tolérance limitée au médicament, la réponse thérapeutique insatisfaisante à une posologie habituelle, la présence d'une interaction médicamenteuse lors d'une polymédication, et en cas de polymorbidité. Cet article est une adaptation des recommandations du groupe AGNP-DPM (Hiemke et al., *Pharmacopsychiatry* 44 (2011) 195 – 235 ; www.agnp.de), mais il est centré spécifiquement sur le dosage plasmatique des antidépresseurs. Le DPM fournira des résultats optimaux lorsque la méthode est intégrée d'une manière adéquate dans le processus de prise en charge globale du patient.

chiatriy 44 (2011) 195 – 235 ; www.agnp.de), mais il est centré spécifiquement sur le dosage plasmatique des antidépresseurs. Le DPM fournira des résultats optimaux lorsque la méthode est intégrée d'une manière adéquate dans le processus de prise en charge globale du patient.

Mots-clé : Dosage plasmatique de médicaments antidépresseurs – Recommandations – Dépression – Cytochrome P-450 - Pharmacogénétique

RÉFÉRENCES

- 1 **Bazire S.** Psychotropic Drug Directory. The professional's Pocket Handbook and Memoire. Aberdeen: HealthComm UK Ltd, 2011.
- 2 **Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.** The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243-65.
- 3 ** **Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al.** AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (6): 195-235.
- 4 **Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.** Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques: recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. *Revue Médicale Suisse* 2006; 2: 1413-26.
- 5 **Shams ME, Arneith B, Hiemke C, et al.** CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; 31 (5): 493-502.
- 6 **Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Akerblad AC, Bengtsson F.** Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. *Journal of Affective Disorders* 2004; 82 (3): 443-6.
- 7 **Baumann P, Zullino DF, Eap CB.** Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *European Neuropsychopharmacology* 2002; 12: 433-44.
- 8 **Zhou SF, Liu JP, Chowbay B.** Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* 2009; 41 (2): 89-295.
- 9 **Court MH.** Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. *Drug Metab Rev* 2010; 42 (1): 209-24.
- 10 **Mrazek De.** Psychiatric pharmacogenomics. Oxford: Oxford University Press, 2010.
- 11 ** **Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al.** Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9 (5): 442-73.
- 12 **Valdes RJ, Payne DA, Linder MW.** Laboratory medicine practice guidelines and recommendations for laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Washington DC: National Academy of Clinical Biochemistry, 2010.
- 13 **Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H.** How useful is the 'cocktail approach' for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 28 (3): 157-65.
- 14 **de Lange EC.** Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. *AdvDrug DelivRev* 2004; 56 (12): 1793-809.
- 15 **Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al.** Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57 (2): 203-9.
- 16 * **Grunder G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I.** Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (6): 236-48.
- 17 **Meyer JH.** Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. [Review] [191 refs]. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2007; 32 (2): 86-102.
- 18 **Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M.** [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt* 2008; 79 (5): 558-66.
- 19 **Ulrich S, Läuter J.** Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clinical Pharmacokinetics* 2002; 41 (11): 853-76.
- 20 **Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D.** Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *British Medical Journal* 1971; 3: 331-4.
- 21 **Dawling S.** Monitoring of tricyclic antidepressant therapy. *Clin Biochem* 1982; 15 (1): 56-61.
- 22 **Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S.** Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1994; 14: 230-40.
- 23 **Gilles M, Deuschle M, Kellner S, et al.** Paroxetine serum concentrations in depressed patients and response to treatment. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (3): 118-21.
- 24 **Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B, Hiemke C.** Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42 (5): 189-93.

- 25 **Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K.** Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (3): 305-10.
- 26 **Reis M, Akerblad AC, Ekselius L, von Knorring L.** Partial compliance as determined from plasma levels of sertraline and its metabolite in depressed patients in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30 (6): 746-8.
- 27 **Fric M, Pfuhrmann B, Laux G, et al.** The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (4): 151-5.
- 28 **Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE.** Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annual Review of Medicine* 2006; 57: 119-37.
- 29 ** **Jaquenoud Sirot E, Van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P.** Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety* 2006; 29 (9): 735-68.
- 30 **Kootstra-Ros JE, van Weelden MJ, Hinrichs JW, De Smet PA, J. vdW.** Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. *Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 46 (11): 1320-7.
- 31 **Steimer W.** Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32 (4): 381-6.

Auteur correspondant :

Pr Pierre Baumann

Département de Psychiatrie (DP-CHUV)

Site de Cery

CH-1008 Prilly-Lausanne, Suisse

Tel +41 21 643 64 34 ; Fax +41 21 643 66 73

E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch

LES HOSPITALISATIONS INVOLONTAIRES CHEZ LES MINEURS : REMÈDE POUR LE PATIENT OU POUR LE RÉSEAU ?

INVOLUNTARY HOSPITALIZATIONS IN THE MINORS: REMEDY FOR THE PATIENT OR THE NETWORK?

Valentine Godeau ⁽¹⁾, Karine Pelc ⁽²⁾, Hélène Nicolis ⁽³⁾

ADOLESCENCE CONSTITUTES A DIFFICULT PERIOD FOR THE INDIVIDUAL. THIS PROCESS GENERATES A SUFFERING WHICH, FOR SOME, WILL TAKE THE FORM OF A MENTAL DISORDER WITH SOMETIMES LIFE RISKS. IN BELGIUM, THE LAW OF JUNE 26, 1990 RELATING TO THE PROTECTION OF THE MENTAL PATIENTS ENVISAGES THE POSSIBILITY OF A SETTING IN OBSERVATION IN A CLOSED PSYCHIATRIC SERVICE, PEOPLE REACHED OF A MENTAL DISORDER WHO SERIOUSLY PUT IN DANGER THEIR HEALTH AND THEIR SAFETY, OR WHICH CONSTITUTES A SERIOUS THREAT FOR THE LIFE OR THE INTEGRITY OF OTHERS. ACCORDING TO THE BELGIAN LAW, THE CRITERIA OF SETTING IN OBSERVATION ARE THE SAME WHATEVER THE AGE, BUT ONE NOTES A GREATER FLEXIBILITY WITH REGARD TO THE MINORS. OUR OBJECTIVE IS TO START FROM THE SITUATION OF A YOUNG 14 YEAR OLD FEMALE PATIENT PUT UNDER OBSERVATION, IN ORDER TO DISCUSS THE CURRENT THERAPEUTIC DEVICES WHICH, ACCORDING TO US, ARE TOTALLY INADEQUATE FOR SOME MINOR PATIENTS. IN THIS REGARD, WE SHALL MAKE THERAPEUTIC AND INSTITUTIONAL PROPOSALS.

Keywords : Minors - Mental illness - Involuntary commitment - Behavior disorder - Psychosis.

INTRODUCTION

L'adolescence constitue une période difficile pour l'individu, en raison d'une part des modifications corporelles pubertaires qui s'imposent à l'enfant et, d'autre part, des répercussions psychiques et relationnelles. Ce processus engendre une souffrance qui, pour certains, prendra la forme d'un trouble mental (Jeammet Ph, 1981). La symptomatologie se caractérise par sa mouvance, par l'importance du corps dans l'expression de la souffrance, ainsi que par la facilité du recours au passage à l'acte. On sait de plus que nombre de troubles psychiatriques de l'adulte peuvent se développer à cet âge.

Les études pionnières concernant la spécificité de la psychopathologie adolescente voient le jour dans les années 50 (Jeammet Ph, 1981). Au début des années 80, Ladame estime la prévalence des problèmes psychopathologiques à 15% de la population courante (Ladame F, 1981). Des études de cohortes plus récentes montrent des prévalences de troubles psychiatriques chez les adolescents de 13 à 18 ans, comprises entre 17,6 et 26% (Anderson JC et al, 1987; Mcgee R et al, 1990 ; Verhulst FC et al, 1997).

L'hospitalisation psychiatrique d'un adolescent est et doit rester un événement exceptionnel. Les études épidémiologiques attestent d'une fréquence de 0,5% (Choquet M, Ledoux S,

1994). Compte tenu du pouvoir de suggestion de l'hospitalisation sur les adolescents et de la spécificité du fonctionnement de ces patients, il apparaît souhaitable de développer des unités de soins spécifiques. Les conditions de la première prise en charge sont réputées pour avoir un impact important sur l'évolution ultérieure, non seulement de la pathologie elle-même, mais aussi des possibilités d'insertion (au sens large) des jeunes (Alvin P et al, 1997).

Plus encore, l'hospitalisation involontaire des adolescents est à risque de stigmatisation, d'étiquetage « psy » du jeune. La mise en observation devrait dès lors être réservée aux patients atteints de pathologie mentale avérée. Il est cependant difficile et dangereux de poser un diagnostic à l'adolescence. « Pour A. Freud, seule une différence économique d'intensité distingue ce qui est normal de ce qui est pathologique ». « Toute conduite doit être envisagée pour elle-même puis replacée dans l'ensemble des conduites du sujet en appréciant l'harmonie, la fluidité de ces groupes de conduites ou au contraire la dissonance, la rigidité » (Marcelli D, Braconnier A, 2008). Cette évaluation globale du fonctionnement du jeune ne peut se faire correctement aux urgences.

En Belgique, la loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux prévoit, en l'absence de solution alternative, « la possibilité d'une mise en observation dans un service psychiatrique fermé, de personnes atteintes d'une

(1) Assistante en Pédopsychiatrie, Hôpital Ambroise Paré, Boulevard Président Kennedy 2, 7000 Mons, Belgique. Adresse personnelle : avenue de la Poudrière, 13, 7022 Hyon, Belgique, 0496/966600, valentine.godeau@hap.be.

(2) Neuropédiatre, Hôpital des Enfants Reine Fabiola. Avenue Crocq, 15, 1020 Laeken, Belgique. Karine.PELC@HUDERF.be.

(3) Pédopsychiatre, responsable de l'équipe enfance-adolescence, Service de Santé Mentale de l'ULB, Psycho-Belliard Plaine, Boulevard du Triomphe, accès n°2, 1050 Bruxelles, hnicolis@ssmulb.be.

Hôpital où le travail a été effectué : Hôpital Brugmann, 4, Place Van Gehuchten, 1020 Laeken, Belgique.

maladie mentale qui mettent gravement en péril leur santé et leur sécurité, ou qui constituent une menace grave pour la vie ou l'intégrité d'autrui » (15).

Depuis le 15 octobre 2006, c'est le juge de la jeunesse, et non plus le juge de paix, qui statue en ce qui concerne les mises en observation des mineurs (17). Cette législation est bien différente de celle en vigueur dans certains pays d'Europe.

En Finlande, les critères légaux de mise en observation diffèrent en fonction de l'âge : pour les mineurs, le fait de présenter un trouble mental sévère suffit comme critère de base, contrairement aux majeurs pour lesquels un diagnostic de maladie mentale doit d'abord être posé (Riittakerttu K-H, 2004 ; Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Suvi T et al, 2010). En pratique, c'est donc l'altération du fonctionnement du jeune et des interactions avec son environnement qui est déterminant et non le diagnostic psychiatrique (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007).

En France, la question des soins psychiatriques sans consentement est régie par le Code de la Santé Publique, qui n'exclut pas les mineurs. Il prévoit deux types de procédures selon que l'hospitalisation ait lieu à la demande d'un tiers ou en cas de péril imminent (12). Selon **Bertrand Welniarz, pédopsychiatre français**, l'Hospitalisation à la Demande d'un Tiers (HDT) ne devrait pas s'appliquer aux mineurs ; « (...) Il appartient à la personne titulaire de l'autorité parentale d'hospitaliser le mineur en cas de nécessité. (...) ». Il ajoute qu'en France, « l'hospitalisation sous contrainte des mineurs en psychiatrie est principalement régie par la mesure d'Ordonnance de Placement Provisoire (OPP) prononcée par le juge des enfants ou le procureur de la république » (Welniarz B, 2009). Cette procédure spécifique aux mineurs est régie par le Code civil (11).

En Belgique par contre, l'ordonnance de placement du juge de la jeunesse ne peut se faire que dans des services dépendant des services sociaux de la jeunesse. Rarement, cette mesure est utilisée en pédopsychiatrie mais nécessite l'accord préalable du médecin de l'unité. En Suisse, la Loi Cantonale Genevoise concernant la privation de liberté à des fins d'assistance du 7 avril 2006 (PLAFA) ne prévoit pas de critères spécifiques pour les mineurs d'âge (9).

De même, au Québec, la loi sur la maladie mentale ne distingue pas les patients en fonction de l'âge (13).

De manière générale, la littérature est pauvre dans le domaine des hospitalisations sous contrainte de patients mineurs (Riittakerttu K-H, 2004; Suvi T et al, 2010).

Une étude rétrospective effectuée en Finlande et publiée en 2004 montre une augmentation significative de la proportion des hospitalisations non volontaires des enfants et des adolescents entre 1996 et 2000 (Riittakerttu K-H, 2004). Cependant, cela ne s'explique pas complètement par l'augmentation de la prévalence des troubles psychiatriques dans cette tranche d'âge (Riittakerttu K-H, 2004).

Une autre étude rétrospective menée en Israël en 1991 sur 18 mois et publiée en 1995 montre que les motifs de mises en observation les plus fréquemment rencontrés sont les troubles

du comportement ou la symptomatologie psychotique (Jaworowski S, Zabow A, 1995). Quant aux diagnostics retenus, il s'agit le plus souvent de troubles de la personnalité (31%) ou de troubles de conduites (31%) (Jaworowski S, Zabow A, 1995).

Actuellement, en Belgique, il n'y a pratiquement plus moyen d'hospitaliser en urgence dans des lits enfants-adolescents; toutes les demandes se font sur candidature motivée du jeune. Cette situation a évolué de cette manière dans un contexte où le séjour hospitalier a fait souvent office d'hébergement, si salubre soit-il, étant donné que les structures de l'aide à la jeunesse étaient complètes. Dès lors, quand un adolescent en crise se présente aux urgences, la réponse médicolégale sous forme de mise en observation semble la plus aisée.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les troubles du comportement chez un jeune peuvent être le témoin de toute une série de pathologies, tant psychiatriques qu'organiques.

Nous allons vous exposer l'histoire clinique d'une patiente de 14 ans, mise en observation pour troubles du comportement en 2009, pour laquelle le séjour n'a été d'aucune aide thérapeutique psychiatrique, tant individuelle que familiale.

CAS CLINIQUE : YASMINE

Yasmine a 14 ans lorsqu'elle est mise en observation pour troubles du comportement en avril 2009. En février 2009, elle est auditionnée par le juge de la jeunesse afin de reconsidérer le droit de visite de son papa.

Depuis lors, elle présente des signes d'anxiété (rumination, agitation nocturne) et des troubles du comportement (agressivité envers sa mère et son petit frère). Sa maman a pris rendez-vous en consultation de pédopsychiatrie, ce qui a abouti à une première hospitalisation. L'examen mental met alors en évidence des affects dépressifs, de l'anxiété, des difficultés d'endormissement et une expression verbale laborieuse. La jeune conserve néanmoins une bonne orientation spatio-temporelle, un discours cohérent et structuré. Son séjour est interrompu par l'équipe après deux jours, suite aux troubles du comportement (en particulier agressivité envers sa maman lors des visites). Elle rentre à la maison avec un traitement par pipampérone 40 mg/ml (3X10 gouttes/jour) et une proposition de suivi ambulatoire.

Sa maman prend alors rendez-vous en consultation dans un autre hôpital, où l'indication d'hospitalisation en psychiatrie est une nouvelle fois posée. Elle est dès lors inscrite sur la liste d'attente de notre hôpital, avec prescription de quétiapine (200 mg 3 x/jour) et trazodone (100 mg le soir).

Quelques jours plus tard, elle est mise en observation dans notre institution, suite à une détérioration de son état : agitation psycho-motrice, agressivités verbale et physique, rumination anxieuse. Voici un bref historique.

D'un point de vue développemental, sa maman a contracté une infection en fin de grossesse, sans transmission au fœtus et a

accouché à terme par voie basse, avec ventouse. Le développement psychomoteur de la petite se déroula sans particularité.

Les parents ont divorcé quand elle avait six ans. Son père, 42 ans, chauffeur routier, est en bonne santé et actuellement remarié. Sa mère, même âge, enseignante, est également en bonne santé. Yasmine est en 2^{ème} accueil; un changement d'école en cours d'année pour des problèmes relationnels n'a rien amélioré.

Dès ses 9 ans, cette jeune a développé une surcharge pondérale sans autre problème de santé.

Sur le plan scolaire, elle a doublé sa 3^{ème} maternelle pour manque de maturité. En 3^{ème} primaire, des difficultés en calculs sont apparues, justifiant un suivi logopédique pendant 2 ans. Elle a néanmoins doublé sa 4^{ème} primaire. A 12 ans, à la suite d'un bilan intellectuel, Yasmine a été orientée en 1^{ère} accueil.

En début d'hospitalisation, c'est l'anxiété qui est à l'avant plan, sous forme de ruminations, de persévérations, de crises de boulimie et de réveils nocturnes. La jeune est triste mais ne rapporte pas d'idéations suicidaires.

En entretien, elle relate de façon très répétitive les difficultés familiales qu'elle vient de rencontrer : audience suivie de multiples interventions de la police au domicile de la maman, à la demande du père voulant faire constater que le droit de visite n'est pas respecté. Son discours reste ainsi figé pendant plusieurs semaines. Vu l'agitation croissante de la jeune, nous stoppons les benzodiazépines par crainte d'un effet paradoxal, sans aucun succès.

Dans un deuxième temps, elle développe une désorientation spatio-temporelle complète, raison pour laquelle nous demandons un avis neurologique. Seul l'électro-encéphalogramme revient perturbé, montrant des signes irritatifs au niveau frontal droit ; tout se normalise après arrêt de la quétiapine.

Yasmine se montre irritable et agitée lors des entretiens individuels et familiaux, qui doivent dès lors être écourtés.

Progressivement, de nouveaux signes neurologiques apparaissent : dysarthrie accompagnée d'un manque de mots, instabilité à la marche, « rétractions digitales » et faiblesse du membre supérieur droit. Elle est dès lors incapable d'exprimer son mal-être, verbalement ou via des médias, ce qui la plonge dans une profonde détresse qu'elle manifeste par des crises de colère difficilement gérables.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale réalisée en juin 2009 met en évidence des lésions de la substance blanche, hypersignales en T2 et en FLAIR, hyposignales en T1, se rehaussant après injection de gadolinium, compatibles avec une pathologie inflammatoire démyélinisante du Système Nerveux Central. La ponction lombaire met en évidence un index d'IgG augmenté et des bandes oligoclonales. Par ailleurs, on note une absence de syndrome inflammatoire systémique. Devant l'hypothèse d'une encéphalomyélite aiguë disséminée, la patiente est alors transférée dans une unité neuropédiatrique, pour débiter une corticothérapie intraveineuse (méthylpredni-

solone 1g par jour pendant 5 jours) suivie de doses dégressives de corticoïdes en prise orale. Malheureusement, les troubles du comportement répétés justifient un retour en psychiatrie. Nous poursuivons le traitement en étroite collaboration avec les neuropédiatres. Aucune amélioration clinique n'est objectivée dans les 15 jours qui suivent. Néanmoins, le milieu psychiatrique devient intolérable pour la jeune et sa maman. C'est pourquoi cette dernière signe une sortie exigée en juillet 2009, s'engageant à poursuivre le traitement en ambulatoire. Le traitement de sortie consiste en méthylprednisolone 16 mg par jour, ranitidine 300 mg par jour et metformine 1 g par jour.

Yasmine s'est rapidement améliorée cliniquement après la sortie. L'IRM de septembre 2009 ne montre cependant pas de différence significative par rapport à la première réalisée 3 mois plus tôt.

Huit mois après sa sortie (mars 2010), Yasmine a de nouveau présenté des troubles du comportement : agitation psychomotrice, anxiété, sommeil perturbé, difficultés attentionnelles, problèmes phasiques et labilité émotionnelle importante. Elle a été hospitalisée en neurologie et a bénéficié d'une seconde cure intraveineuse de corticoïdes (méthylprednisolone 1g par jour pendant 5 jours). L'IRM réalisée en mai 2010 met en évidence une zone de démyélinisation tuméfactive frontale gauche et la présence de deux plaques se rehaussant. Dans le contexte d'une seconde poussée, le diagnostic de sclérose en plaques est posé.

A sa sortie, le traitement symptomatique consiste en rispéridone 2 mg par jour et trazodone 100 mg par jour. En septembre 2010, un traitement de fond par interféron bêta-1b est instauré à raison de 3 injections par semaine.

En octobre 2010, Yasmine est réadmise en neurologie suite à une nouvelle aggravation des troubles du comportement, accompagnée de boulimie à dominante impulsive et de vomissements postprandiaux. L'IRM cérébrale réalisée à cette période révèle de nouvelles lésions démyélinisantes de la substance blanche, dont trois sont rehaussées après injection de gadolinium. Elle reçoit une troisième cure de corticoïdes intraveineux (méthylprednisolone à raison de 1g par jour pendant 5 jours) ; la rispéridone est majorée à 3 mg par jour.

Les troubles du comportement s'améliorent rapidement tandis que l'agitation psycho-motrice disparaît. La rispéridone est arrêtée quelques jours après sa sortie d'hospitalisation.

Un testing neuro-psychologique réalisé en février 2011 montre une amélioration des performances dans toutes les tâches et même une normalisation de la performance à l'épreuve d'apprentissage en mémoire à long terme verbale.

Les IRM réalisées par la suite en mars 2011, septembre 2011 et juin 2012 montrent une évolution de la maladie dans le temps et dans l'espace.

La patiente est actuellement scolarisée en section professionnelle.

DISCUSSION

La législation relative à la mise en observation varie non seulement entre pays membres de l'Union Européenne mais aussi entre pays francophones. Nous avons pu voir que dans certains pays, la spécificité de la souffrance à l'adolescence n'est pas du tout prise en compte. En Belgique, c'est maintenant le juge de la jeunesse qui statue en ce qui concerne les mineurs mais les critères d'application de la loi du 26 juin 1990 restent les mêmes quel que soit l'âge. On constate cependant dans la pratique une plus grande souplesse en ce qui concerne les mineurs. En effet, faute de solution en urgence pour les adolescents en crise, c'est souvent la mise en observation qui est utilisée. Yasmine, une patiente de 14 ans, a été mise en observation dans un contexte de troubles du comportement sévères. Dans son cas, la mise en observation en unité pédopsychiatrique s'est imposée par manque de place alors que la collaboration était présente au départ et sans qu'un diagnostic de maladie mentale n'ait été posé.

En Israël, où les critères sont similaires à ceux que l'on connaît en Belgique, une étude réalisée en 1991 confirme une application différente de la loi lorsqu'il s'agit de patients mineurs. En effet parmi tous les patients répertoriés, aucun n'a reçu un diagnostic de schizophrénie ou de trouble dépressif majeur. Pour chacun d'entre eux, c'est la conjonction de comportement déviant et de danger pour soi ou autrui qui a motivé la mise en observation (Jaworowski S, Zabow A, 1995).

En Finlande, la loi sur les malades mentaux de 1991 élargit les critères de l'hospitalisation forcée pour les mineurs (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007). Dans les années qui ont suivi, on a observé une augmentation progressive du nombre d'hospitalisations forcées des mineurs en Finlande mais aussi une disparité entre les régions (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Suvi T et al, 2010). Dès 2001, des études ont été menées à la demande du gouvernement finlandais dans le but d'établir des recommandations sur la protection des malades mentaux mineurs (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007).

Dans l'une de ces études, publiée en 2007, les psychiatres interviewés ont une interprétation commune de cette loi. Aucun d'eux n'est favorable au remplacement de la notion de « trouble mental sévère » par une liste de diagnostics (selon les classifications du DSM ou de l'ICD) (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007). L'élément déterminant la sévérité ne serait pas le diagnostic, mais le retentissement du trouble sur le fonctionnement et le développement du jeune (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Suvi T et al, 2010).

Par ailleurs, toujours en Finlande, une étude rétrospective publiée en 2011 montre que des facteurs socio-économiques défavorables sont associés à un taux plus élevé d'hospitalisations forcées tant via la loi sur les malades mentaux que via la loi de protection de l'enfance (Ulla S et al, 2011).

On ne peut en effet pas considérer la question de l'indication de l'hospitalisation forcée sans tenir compte de l'environnement du patient mineur (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Ulla S et al,

2011). Il est évident que la notion de danger varie, selon que le jeune bénéficie ou non d'un entourage soutenant et contenant.

En Europe, seuls quelques pays bénéficient, comme la Finlande, d'une loi spécifique pour les mineurs d'âge (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Suvi T et al, 2010).

Dans les autres pays nordiques (Suède, Norvège, Danemark et Islande), le trouble mental sévère est le critère de base, quel que soit l'âge (Riittakerttu K-H, Sari F, 2007 ; Suvi T et al, 2010).

Etant donné la labilité émotionnelle et l'impulsivité caractéristiques de l'adolescence, il est très difficile de poser un diagnostic aux urgences. L'hospitalisation permet dès lors de mieux comprendre l'origine des troubles du comportement.

Malheureusement, l'étude réalisée en Israël en 1991 montre aussi que la proportion d'adolescents hospitalisés de façon non volontaire est de 30 % (Jaworowski S, Zabow A, 1995).

Cette procédure représente pourtant une privation de liberté et ne peut donc pas être banalisée. La « détention » insécurise le jeune et peut parfois être responsable d'une aggravation de la symptomatologie. La confiance entre le jeune et l'équipe soignante risque par la suite d'être nettement compromise. Notons que la loi relative aux droits du patient prévoit que l'on tienne compte de l'avis des mineurs selon leur âge et leur niveau de développement.

On constate par ailleurs que la mise en observation est aussi utilisée pour contourner les procédures d'admission ou pour compenser le manque de places disponibles en urgence.

A ce propos, une étude menée en Grande-Bretagne et publiée en 2007 s'est penchée sur l'évolution des possibilités d'admission d'adolescents en urgence. Les résultats montrent une augmentation de 11 % du nombre d'unités réservant des lits pour les urgences entre 2000 et 2005. Parallèlement à cette augmentation, l'étude montre aussi une augmentation de 13% du nombre d'unités ne pouvant jamais admettre un jeune en urgence (Cotgrove A et al, 2007).

En effet, dans la situation exposée ici, la patiente était sur liste d'attente pour une admission volontaire dans notre unité. Sa maman soutenait l'hospitalisation. La situation aurait donc pu être prise en charge de façon moins traumatisante, à l'écart des services d'urgences et sans recours à la mise en observation. C'est donc bien le manque de place disponible en urgence qui a conduit à cette mesure.

Par ailleurs, l'histoire de cette patiente montre bien qu'il ne faut pas négliger l'importance d'une mise au point diagnostique complète, qui inclut nécessairement le versant somatique, chez les jeunes patients hospitalisés en psychiatrie. On sait en effet que différentes problématiques organiques peuvent s'exprimer, en partie ou uniquement, par des symptômes psychiatriques. C'est ainsi que des patients atteints de troubles purement neurologiques peuvent se retrouver, comme notre patiente, dans des services de psychiatrie. Une mise au point somatique systématique est dès lors indispensable afin d'adapter au plus vite la prise en charge thérapeutique.

Lorsque le diagnostic de sclérose en plaques a été posé chez Yasmine, elle a fait des allers-retours entre la psychiatrie et la neuropédiatrie. Les équipes de pédiatrie ne sont ni formées ni équipées pour gérer d'importants troubles du comportement.

D'un autre côté, l'hospitalisation s'est terminée par une sortie exigée par la maman qui ne supportait plus de voir sa fille en psychiatrie.

Nous constatons donc que les dispositifs actuels ne conviennent absolument pas à certains patients mineurs.

Certes, il est important d'utiliser la crise au sens large et d'y répondre, mais il est admis aussi que dans un contexte de dysfonctionnement, l'hospitalisation en psychiatrie à défaut d'être évitée, ne doit surtout pas être prolongée (Boiteux C et al, 2004).

Etant donné la difficulté de poser un diagnostic en urgence chez un adolescent, par définition en développement, il semble logique que la loi sur la protection des malades mentaux différencie les patients mineurs et majeurs, comme c'est le cas en Finlande. Néanmoins, l'utilisation de critères élargis dans un contexte où les possibilités d'admission en urgence sont pré-

caires, risque d'entraîner une augmentation du recours à la mise en observation, avec tous les risques que cela comporte.

Nous sommes conscients de la nécessité, dans des situations extrêmes, d'isoler le jeune de son milieu. A cet effet, nous proposons la création d'unités de crise (10 jours) pluridisciplinaires. Nous entendons par pluridisciplinaire un staff composé de pédopsychiatre, psychologues, pédiatres, assistants sociaux et éducateurs qui pourraient faire face à ces situations et les évaluer de manière efficace, sans pour autant confronter d'emblée le mineur à un milieu psychiatrique.

Une étude norvégienne prospective publiée en 2011 a évalué les bénéfices obtenus par le recours à des unités de crise pour adolescents. Malgré une durée d'hospitalisation moyenne de seulement 8,5 jours, ils notaient une nette amélioration de l'état mental des jeunes (Hanssens-Bauer K et al, 2011). Par ailleurs, il est indispensable de repenser la prise en charge des patients présentant des troubles du comportement dans le cadre d'une pathologie neurologique. Il faudrait pour cela créer des unités pédiatriques et neurologiques spécifiques, offrant un cadre plus contenant et donc plus adapté à ces patients. Les équipes doivent être mieux formées pour pouvoir gérer ces troubles.

CONCLUSION

Nous constatons que la loi de mise en observation des mineurs et l'offre thérapeutique ne sont pas adaptées à la problématique spécifique des adolescents en crise, malgré les dernières modifications. Nous pensons qu'il est impératif de considérer cette population de façon spécifique.

Pour répondre au manque de solutions en urgence face à un jeune en souffrance psychique, faut-il élargir les critères de mise en observation comme en Finlande ? Restons vigilants, car une trop grande souplesse dans la loi peut rapidement amener à une banalisation de la mise en observation des mineurs. Les mesures urgentes pour adolescents pourraient être orientées vers des centres de crise, où une mise au point organique complète serait effectuée et où les réseaux thérapeutique, judiciaire et social travailleraient en étroite collaboration. Ce n'est que dans un deuxième temps que le jeune serait adressé à un service psychiatrique fermé, uniquement si l'indication se pose.

Auteur correspondant :

Dr Valentine GODEAU
Service de Pédopsychiatrie,
Hôpital Ambroise Paré,
Boulevard Président Kennedy 2,
7000 Mons, Belgique
valentine.godeau@hap.be

RÉSUMÉ

En Belgique, la loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux prévoit, à défaut de tout autre traitement approprié, « la possibilité d'une mise en observation dans un service psychiatrique fermé, de personnes atteintes d'une maladie mentale qui mettent gravement en péril leur santé et leur sécurité, ou qui constituent une menace grave pour la vie ou l'intégrité d'autrui ». Cette loi s'applique également aux mineurs. Or, les troubles du comportement chez un jeune peuvent être le témoin de toute une série de pathologies, tant psychiatriques qu'organiques et la notion de maladie mentale est très délicate à poser dans cette tranche d'âge. Notre objectif est de partir de la situation d'une jeune patiente de 14 ans mise en observation suite à des troubles du comportement, pour discuter ensuite des dispositifs thérapeutiques actuels qui, selon nous, ne conviennent absolument pas à certains patients mineurs. A cet égard, nous ferons des propositions thérapeutiques.

Mots clés : Adolescence - Maladie mentale - Mise en observation - «Troubles du comportement» - Psychose

SAMENVATTING

In België voorziet de wet van 26 juni 1990, betreffende « de bescherming van de persoon van de geesteszieke » de mogelijkheid om, bij gebrek aan een alternatieve behandeling, geesteszieken die hun eigen gezondheid en veiligheid ernstig in gevaar brengen en/of die een ernstige bedreiging vormen voor andermans leven of fysieke integriteit gedwongen te laten opnemen in een gesloten psychiatrische eenheid. Deze wet is ook van toepassing op minderjarigen. Nochtans kunnen gedragsstoornissen bij jongeren gestuigen van een hele reeks ziektebeelden en dit zowel van psychiatrische als van lichamelijke aard. Het stellen van de diagnose "mentale pathologie" in die leeftijdscategorie ligt heel delicaat. Onze doelstelling is te vertrekken van de situatie van een jonge patiënte van 14 jaar die in gedwongen opname werd gesteld ten gevolge van gedragsstoornissen. Vervolgens bespreken we de bestaande therapeutische middelen en voorzieningen die, naar onze therapeutische voorstellen doen.

Sluutelwoorden : Adolescentie - Psychische aandoening - Gedwongen opname - Gedragsstoornissen - Psycho -

RÉFÉRENCES

Alvin P, Jeammet Ph, Pommereau X. L'hospitalisation des adolescents. Etat des lieux et perspectives, ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Secrétariat d'Etat à la Santé, Fondation France, ISBN 2-907111-48-5 Bordeaux : Presses de partenaire; 1997, p102.

Anderson JC, Williams S, Mcgee R, et al. DSM III disorders in preadolescents children. Arch Gen Psychiatry; 44: 69-76 (1987).

Boiteux C, Clostre M, Querel C, Gallarda T. Urgence psychiatrique. EMC-Psychiatrie I : 87-104 (2004).

Choquet M, Ledoux S. Analyse et prospective adolescents. Enquête nationales. Les éditions l'Esprit, Paris, 75-76, 165-166, 231-233 (1994).

Cotgrove A, McLoughlin R, O'Herlihy A, Lelliott P. The ability of adolescent psychiatric units to accept emergency admissions: changes in England and Wales between 2000 and 2005. Psychiatric Bulletin; 31: 457-459 (2007).

Hanssens-Bauer K, Heyerdahl S, Hatling T, Jensen G, Olstad P-M, Stangeland T, Tinderholt T. Admissions to acute adolescent psychiatric units : a prospective study of clinical severity and outcome; 5:1 (2011).

Jaworowski S and Zabow A. Ministry of Health Mental Health Center, Faculty of Health Sciences, Ben Gurion University of the Negev, Beersheva, Israel. Involuntary Psychiatric Hospitalization of Minors. Med Law; 14:635-640 (1995).

Jeammet Ph. Peut-on parler d'une spécificité de la psychopathologie de l'adolescence? Inf Psychiatr; 57(2): 171-82 (1981).

Juris Conseil Junior; <http://www.jcj.ch/www/index.php/themes/soins-medicaux> (août 2012).

Ladame F. Les troubles psychiques des adolescents. Rev Med Suisse Romande; 101: 945-50 (1981).

Legifrance; Code civil; art 375-3 et 375-9 http://www.legifrance.gouv.fr/affich-CODE.do;jsessionid=981DED61B1AE6796C02353699449A230.tpdjo16v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006150091&cidTexte=LEGITEXT000006070721&dateTexte=20121029 (octobre 2012).

Legifrance; Code de la Santé Publique; art L3212-1 http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=999380392A882484369B450B7E207C56.tpdjo16v_2?idSectionTA=LEGISCTA000006150091&cidTexte=LEGITEXT000006070721&dateTexte=20121029 (octobre 2012)

Loi sur la maladie mentale ; Quebec. http://www2.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/dynamicSearch/telecharge.php?type=2&file=/P_38_001/P38_001.html (août 2012).

Marcelli D, Braconnier A. Adolescence et psychopathologie; Masson 2008 ; p. 62-63

Marchandise T. La loi du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux, sous le regard d'un juge de paix .<http://www.similes.org/fr/doc/BT57-3.doc> (août 2012)

Mcgee R, Feehan M, Williams S, et al. DSM III disorders in a large sample of adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 29: 611-9 (1990).

Polinfo.be <http://www.polinfo.be/NewsView.aspx?contentdomains=POLINFO&id=kl1306941&lang=fr> (août 2012)

Riittakerttu K-H. Increase in involuntary psychiatric admissions of minors. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol; 39:53-59 (2004).

Riittakerttu K-H, Sari F. Severe mental disorder as a basic commitment criterion for minors. International Journal of Law and Psychiatry; 30:81-94 (2007).

Suvi T, Maritta V, Riittakerttu K-H. Psychiatrists views of compulsory psychiatric care of minors. International Journal of Law and Psychiatry; 33:35-42 (2010).

Ulla S, Maritta V, Matti K, Mauri M, Riittakerttu K-H. A comparison of two hospital districts with low and high figures in the compulsory care of minors : an ecological study. Soc Psychiatr Epidemiol; 46 : 661-670 (2011).

Verhulst FC, Van Der Ende J, Ferdinand RF, et al. The prevalence of DSM III-R diagnoses in a national sample of dutch adolescents. Arch Gen Psychiatry; 54: 329-36 (1997).

Welniarz B. Soins sans consentement pour les mineurs. Perspectives Psy; 48 : 38-43 (2009)

LA SOUFFRANCE N'EST PAS UNE HONTE, EN PARLER AIDE À SORTIR DE L'IMPASSE!

Trop souvent encore, la souffrance morale et la détresse psychique sont stigmatisées socialement. En matière de santé mentale, les jugements de valeur et les fausses croyances ont la vie belle : « *Les psys c'est pour les fous, moi j'en ai pas besoin !* », « *la dépression, ça n'arrive qu'aux gens faibles* » ou encore « *si on veut vraiment s'en sortir, on y arrive, ce n'est qu'une question de volonté* ». Fréquemment, les personnes qui poussent les portes du Centre de Prévention du Suicide et d'Accompagnement évoquent la difficulté de la démarche de demande d'aide spécialisée, notamment par peur du regard d'autrui.

Ces messages sont dévastateurs sur le plan humain et relationnel. Ils culpabilisent la personne qui rencontre des difficultés affectives ou d'ordre psychologique et renforcent un sentiment de dévalorisation déjà souvent bien ancré dans sa personnalité. Mais pire encore, ces messages isolent le sujet en souffrance car ils lui laissent entendre que s'il était « normal » ou « de «bonne» volonté », il n'aurait pas besoin d'aide. Ainsi, la souffrance se transforme en un sentiment de honte qui l'empêche de se tourner vers autrui pour tenter de se sortir de sa situation de mal-être.

En outre, par un effet de ricochet, ils lui laissent entendre que personne n'est là pour l'aider et que sa situation est désespérée. L'onde de choc lui laisse alors ressentir l'impasse relationnelle et psychologique dans laquelle il se trouve. Dans ce contexte, le sujet risque d'être happé par des idéations suicidaires de plus en plus précises et concrètes. La tentation suicidaire vient alors parasiter la recherche de solution du sujet en souffrance. Au terme du processus suicidaire, le passage à l'acte s'apparente, lui, bien souvent à une ultime tentative pour faire cesser une souffrance devenue intolérable.

POUR UNE PRISE EN CHARGE AMBULATOIRE DE LA CRISE SUICIDAIRE

L'asbl « Un pass dans l'impasse – Centre de Prévention du Suicide et d'Accompagnement – Réseau Solidaris » œuvre depuis maintenant plus de quatre ans à développer un service spécifique de prévention et de prise en charge de la problématique du suicide. Depuis l'inauguration en janvier 2008 du premier site de consultation situé à Namur, le Centre a essaimé à l'échelle du territoire wallon. Il s'appuie aujourd'hui sur quatre sites de consultation supplémentaires localisés à Liège, à Marche-en-Famenne, à Charleroi et à Waterloo. Un sixième site verra le jour tout prochainement à La Louvière.

Ce dispositif structurel répond, d'une part, au souci d'inscrire le Centre dans une démarche de proximité à l'égard des usagers et de favoriser l'accessibilité aux services proposés. D'autre part, il permet de garantir une prise en charge ambulatoire efficiente des personnes suicidaires ou suicidantes et l'accompagnement de leur entourage.

Dans le courant de l'année 2011, le Centre a pu comptabiliser un total de 2536 consultations (+ 57.50% par rapport à l'année 2010) et proposer un accompagnement spécifique à 289 nouveaux patients (+ 60% par rapport à l'année 2010). En moyenne, cela correspond à près de 9 consultations par patient, les suivis n'excédant pas la durée de trois mois.

Le fonctionnement du Centre est largement déterminé par la spécificité et la complexité de la problématique du suicide. Il tient compte à la fois de l'urgence inhérente à ces situations cliniques et de la nécessité d'inscrire la prise en charge des patients suicidaires dans un fonctionnement en réseau (services spécialisés, psychiatres, médecins généralistes, services sociaux).

⁽¹⁾ asbl «Un pass dans l'impasse», chaussée de Waterloo, 182, 5002 Namur, Belgique.
Mail : Thomas.Thirion@solidaris.be

Le Centre « Un pass dans l'impasse » s'est donné pour missions principales :

- d'assurer une prise en charge rapide et gratuite de la problématique du suicide (enfants, adolescents et adultes) ;
- de proposer un soutien psychologique aux proches, y compris l'accompagnement du deuil après suicide (uniquement sur le site de Namur) ;
- d'intervenir en milieu scolaire ou professionnel à la suite d'un passage à l'acte suicidaire ;
- de se positionner comme un relais spécialisé et comme un appui aux acteurs du secteur des soins en santé mentale ;
- de proposer des formations et des sensibilisations aux acteurs de première ligne.

Afin d'assurer le suivi extra-hospitalier des patients suicidants, le Centre a mis en place un dispositif spécifique de prise en charge en collaboration avec plusieurs services d'urgence en Wallonie (services d'urgence généraliste, services de psychiatrie, Services d'Aide Policière aux Victimes).

Suivant une procédure unique et adaptée à chaque service, l'intervenant concerné communique au Centre les coordonnées de la personne suicidante avec l'accord de cette dernière. Le centre s'engage alors à contacter la personne dans un délai maximum de 72 heures. Selon les cas, toujours avec l'accord de

la personne, nous tentons également de contacter l'entourage proche dans ce même délai. Si nous rencontrons le concours des personnes concernées, cette procédure aboutira à un accompagnement psychologique à court terme. Enfin, nous nous engageons à retourner à l'envoyeur un compte rendu pour l'informer de la continuité de la prise en charge.

L'intervention psychologique se focalise dans un premier temps sur l'ici et maintenant. Elle vise à traiter la réalité de la crise suicidaire et son impact traumatique sur les processus de pensée. Dans un second temps, une fois la reprise du fonctionnement psychique assurée, le travail psychologique cible l'élaboration symbolique du passage à l'acte suicidaire et la mise en mots des affects et vécus douloureux qui ont concouru à sa réalisation. Dans le cadre des suivis avec des adolescents, notre intervention associe le travail avec la famille à la psychothérapie individuelle. Au terme du suivi, la pertinence d'une orientation vers un service ambulatoire de consultation psychothérapeutique est envisagée avec la personne.

Ce mode de collaboration nous permet de nous positionner à l'interface des services de première ligne et des services extra-hospitaliers de consultation ambulatoire dans le but d'assurer la continuité de la prise en charge des personnes en crise suicidaire.

Auteur correspondant :

Mr Thomas THIRION
 asbl «Un pass dans l'impasse»
 Chaussée de Waterloo, 182
 5002 Namur, Belgique
 Thomas.Thirion@solidaris.be

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Les *Acta Psychiatrica Belgica* publient en français ou en anglais les annales de la *Société Royale de Médecine Mentale de Belgique* ainsi que des travaux originaux sélectionnés et des revues générales. En soumettant un article pour publication, les auteurs garantissent qu'il n'a pas été soumis pour publication à une autre revue et n'a pas été publié auparavant.

Les manuscrits soumis pour publication seront adressés au
Prof William Pitchot,
Rédacteur en Chef,
Psychiatrie et Psychologie
médicale, 4020 Liège

uniquement par e-mail à :
wpitchot@chu.ulg.ac.be

Chaque article sera soumis à au moins deux rapporteurs. La réponse du Comité de lecture parviendra aux auteurs dans un délai de trois mois après réception du manuscrit.

Lors de la soumission, les auteurs fourniront une adresse électronique et une version informatisée de leur article en fichier WORD. Les figures doivent être classées à part, en format JPEG.

Après acceptation de l'article par le Comité de Lecture, les éventuelles corrections et modifications devront être transmises dans les plus brefs délais au mail suivant :
Gillin.correction@gmail.com
Sauf exception, seules seront admises des corrections mineures.

Les textes doivent être dactylographiés, sans mise en page personnalisée, en double interligne avec des marges de 3 cm et seulement au recto des feuilles qui seront numérotées.

1^{ère} page : Nom et prénom en toutes lettres, fonction, adresse précise des auteurs et de l'hôpital ou du laboratoire dans lequel le travail a été effectué.

2^{ème} page : Titre de l'article (français et anglais), un résumé en anglais, ainsi que quelques mots-clefs repris dans l'Index Medicus.

Pour les pages suivantes : l'article, suivi d'un résumé en français et en néerlandais, et enfin, la bibliographie

Dans un **dossier séparé de l'article en word**, les figures (graphiques, photos) seront fournies **uniquement en format JPEG**.

Les tableaux et figures comporteront une légende courte et compréhensible sans référence au texte et seront désignés dans le texte par leur numéro en chiffres romains pour les premiers, en chiffres arabes pour les secondes.

Les résumés ne doivent pas dépasser dix lignes chacun et rappelleront les méthodes utilisées, les résultats et les principales conclusions.

Les abréviations seront explicitées lors de leur première citation dans le texte à l'exception des abréviations d'usage international. Tous les médicaments mentionnés doivent être cités selon leur dénomination commune internationale.

Les références bibliographiques seront appelées dans le texte par le nom de(s) auteur(s) et la date. Dans le cas où la référence comporte plus de deux auteurs, ne sera indiqué que le nom du premier suivi de «*et al*». Les références complètes seront regroupées en fin d'article par ordre alphabétique et pour un même auteur par ordre chronologique, les lettres a,b,c permettant de différencier dans le texte les articles parus la même année (1988a, 1988b,...).

Les références des articles et les citations de livres comporteront dans l'ordre : noms et initiales des prénoms des auteurs.

Pour les articles : titre intégral de l'article dans sa langue d'origine, nom du périodique abrégé selon la nomenclature de l'Index Medicus, volume, indication des pages et (année de parution).

Pour les livres : titre de l'ouvrage (souligné), nom de la maison d'édition, année de parution et indication des pages.

Pour les citations de chapitre : noms des auteurs et titre de l'article suivis de "in"; viennent ensuite les noms des Editeurs scientifiques - suivis de "(ed)" ou "(eds)", le titre du livre, la maison d'édition, la ville d'édition, l'année d'édition, et les pages du chapitre.

Pour les références Internet : titre général du site, adresse web complète de la page visitée, date de la consultation du site.

La reproduction des documents déjà publiés devra être accompagnée de la permission des auteurs et des éditeurs qui en ont le copyright.

How are you?

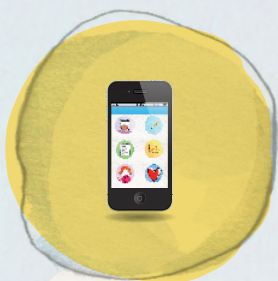
Un programme original
pour aider vos patients dépressifs !

Vous le savez ! Dialoguer avec son médecin est essentiel dans la dépression...

Ce programme a pour objectif de renforcer le dialogue entre vos patients et vous !
Ainsi que de les aider à mieux cerner, comprendre et suivre leur dépression.

A cette fin, les Laboratoires Lilly ont développé différents supports :

Application Smartphone



Journal du patient



Chevalet du médecin



Ces outils peuvent être utilisés pendant la consultation ou entre deux consultations afin d'encourager le dialogue.

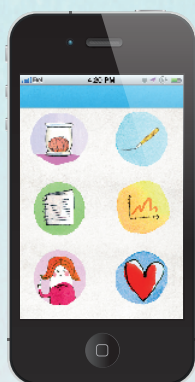
Les patients peuvent utiliser l'application mobile et/ou le journal du patient pour consigner, par exemple, leur humeur quotidiennement, préparer leur prochain rendez-vous ou programmer un rappel pour la prise d'un médicament.

Comment télécharger l'application?

Scannez le QR code ou Rendez-vous sur :

www.howareyouapp.be/fr

Avant de télécharger l'application, veuillez prendre connaissance des conditions d'utilisation.



Vous êtes intéressés
et souhaitez plus d'information
ou commandez du matériel,
contactez-nous à l'adresse suivante :

howareyou@lilly.com



Lilly



	Quantité	Prix en (€)	Tick. mod. ordinaire (€)	Tick. mod. préfér. (€)	Remb. Réf.	INAMI	Supplément patient (€)
Seroquel XR 50 mg	10	16,13	6,16	4,98		b	3,2
Seroquel XR 50 mg	30	29,36	7,91	4,71		b	0
Seroquel XR 200 mg	100	92,45	14,50	9,60		b	0
Seroquel XR 300 mg	100	134,06	14,50	9,60		b	0
Seroquel XR 400 mg	100	175,68	14,50	9,60		b	0

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SEROQUEL XR 50 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 150 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 200 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 300 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 400 mg, comprimé à libération prolongée 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** SEROQUEL XR 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 119 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 71 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 50 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 47 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 15 mg de lactose (anhydre) par comprimé Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé à libération prolongée. Les comprimés de SEROQUEL XR 50 mg sont de couleur pêche et gravés « XR 50 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 150 mg sont blancs et gravés « XR 150 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 200 mg sont jaunes et gravés « XR 200 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 300 mg sont jaune-clair et gravés « XR 300 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 400 mg sont blancs et gravés « XR 400 » sur une face. 4. **DONNEES CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques SEROQUEL XR est indiqué pour: le traitement de la schizophrénie, y compris: la prévention des rechutes chez les patients schizophrènes stables qui sont maintenus sous SEROQUEL XR, le traitement des troubles bipolaires: Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires. Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. Pour la prévention de la récurrence chez des patients présentant des troubles bipolaires, chez des patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine. le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de SEROQUEL XR (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **4.2 Posologie et mode d'administration** Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que le patient reçoit une information claire sur la posologie adaptée à son état. SEROQUEL XR doit être pris en une seule prise journalière, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés. **Adultes: Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires** SEROQUEL XR doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie journalière de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie journalière recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques. La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie. **Pour le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires** SEROQUEL XR doit être pris au moment du coucher. La dose journalière totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de: 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Dans les études cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Certains patients individuels peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Au cas par cas et dans l'éventualité de problème de tolérance, les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose jusqu'à la dose minimum de 200 mg pouvait être envisagée. **Pour la prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires** Pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients qui ont répondu au SEROQUEL XR pour le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par SEROQUEL XR à la même dose administrée au moment du coucher. SEROQUEL XR peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace pour le traitement de maintien. **Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble dépressif majeur (TDM)** SEROQUEL XR doit être administré avant le moment du coucher. La posologie journalière de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, et de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet anti-dépresseur a été constaté à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours d'études à court terme en traitement adjuvant (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la doxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine – voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP) et à la dose de 50 mg/jour lors d'études à court terme en monothérapie. Il y a un risque supérieur de survenue d'effets indésirables aux doses plus élevées. Les prescripteurs doivent donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient. **Passage de SEROQUEL, comprimés à libération immédiate, à SEROQUEL XR** Les patients, actuellement traités par des prises séparées de SEROQUEL, comprimés à libération immédiate peuvent, en vue de simplifier la prise, passer à SEROQUEL XR, en prenant une dose journalière totale identique en une prise par jour. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Personnes âgées: Comme il est de règle avec d'autres antipsychotiques et anti-dépresseurs, SEROQUEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter plus progressivement la dose et la dose thérapeutique journalière de SEROQUEL XR peut être inférieure à celle des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble dépressif majeur (TDM), la posologie initiale sera 50 mg/jour pour les trois premiers jours, augmentée à 100 mg/jour au jour 4 et 150 mg/jour au jour 8. La dose minimale efficace devra être utilisée, en commençant avec 50 mg/jour. Si, à titre individuel, une augmentation de la dose à 300 mg/jour est cliniquement justifiée, elle ne pourra pas se faire avant le 22^{ème} jour. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre de troubles bipolaires. Enfants et adolescents: SEROQUEL XR n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées versus placebo sont présentées dans les rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP. Insuffisance rénale: Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux. Insuffisance hépatique: La quétiapine est largement métabolisée par le foie. SEROQUEL XR doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie peut ensuite être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance du patient. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament. Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine, la claritromycine et la néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine sont: somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, maux de tête, symptômes de sevrage (arrêt du traitement), élévation des taux sériques de triglycérides, élévations du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, gain pondéral, diminution de l'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux. Les fréquences des effets indésirables associés à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau, selon le format recommandé par le «Conseil pour les Organisations Internationales des Sciences Médicales» (groupe de travail CIOMS III, 1995). Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques** du système lymphatique Très fréquent: diminution de l'hémoglobine²³ Fréquent: leucopénie²³, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des éosinophiles²⁸ Peu fréquent: thrombocytopenie, anémie, diminution du nombre de plaquettes¹⁴ Rare: Agranulocytose²⁷ Inconnu: neutropénie¹ **Affections du système immunitaire** Peu fréquent: hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques)²⁸ Très rare: réaction anaphylactique²⁸ **Affections endocriniennes** Fréquent: hyperprolactinémie¹⁶, diminution de la T₃ totale²⁵, diminution de la T₄ libre²⁵, diminution de la T₄ totale²⁵, diminution de la TSH²⁵ Peu fréquent: diminution de la T₃ libre²⁵, hypothyroïdie²⁵ Très rare: sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent: élévation des taux sériques de triglycérides^{13, 15, 16}, élévation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL)^{12, 21}, diminution du cholestérol HDL^{12, 21}, gain pondéral²¹ Fréquent: augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques²¹ Peu fréquent: hyperonatémie²¹ Rare: diabète sucré^{15, 16} **Rare: Syndrome métabolique** **Affections psychiatriques** Fréquent: rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire²¹ Rare: Somnambulisme et réactions liées telles que parler pendant le sommeil et trouble du sommeil lié à l'alimentation **Affections du système nerveux** Très fréquent: sensations vertigineuses¹⁷, somnolence¹⁷, céphalées, symptômes extrapyramidaux²² Fréquent: dysarthrie Peu fréquent: convulsions¹, syndrome des jambes sans repos, dystonie tardive¹⁵, syncope¹⁷, **Affections cardiaques** Fréquent: tachycardie⁴, palpitations²⁴ Peu fréquent: allongement du QT^{13, 19}, bradycardie²⁵ **Affections oculaires** Fréquent: vision voilée **Affections vasculaires** Fréquent: hypotension orthostatique¹⁷ Rare: Thrombo-embolies veineuses **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent: dyspnée²⁴ Peu fréquent: rhinite **Affections gastro-intestinales** Très fréquent: bouche sèche Fréquent: constipation, dyspepsie, vomissements²⁰ Peu fréquent: dysphagie¹ Rare: pancréatite **Affections hépatobiliaires** Fréquent: élévation de l'alanine aminotransférases sériques (ALAT)¹, élévation des taux de gamma-GT¹ Peu fréquent: élévation de l'aspartate transaminasé sérique (ASAT)¹ Rare: ictère¹, hépatite **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Très rare: œdème de quincke⁵, syndrome de Stevens-Johnson¹ Indéterminé: nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Très rare: rhabdomyolyse **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales** Indéterminé: syndrome de sevrage néonatal²² **Affections des organes de reproduction et du sein** Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel Rare: priapisme, galactorrhée, gonflement de la poitrine, troubles de la menstruation **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent: symptômes de sevrage (arrêt du traitement)^{13, 14} Fréquent: légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre Rare: syndrome malin des neuroleptiques¹, hyperthermie **Investigations** Rare: élévation de la créatine phosphokinase sanguine¹⁵ ¹ Voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'. ² De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec la poursuite du traitement par quétiapine. ³ Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale à > 3 x ULN à un moment donné) des transaminases sériques (ALAT, ASAT) ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par la quétiapine. ⁴ Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha-1-adréno-bloquante, la quétiapine peut fréquemment provoquer une hypotension orthostatique associée à des sensations vertigineuses, une tachycardie et, chez certains patients, des syncopes, surtout pendant la période d'adaptation posologique initiale (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). ⁵ Une exacerbation d'un diabète préexistant a été très rarement signalée. ⁶ Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables a été fait sur la seule base des données post-commercialisation de la forme à libération immédiate de la quétiapine. ⁷ Des glycémies à jeun ≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) ou des glycémies à jeun > 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l), au moins une fois. ⁸ Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la dépression bipolaire. ⁹ Sur base d'une augmentation de plus de 7% du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez les adultes. ¹⁰ Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo et en monothérapie, qui évaluaient les symptômes d'arrêt de traitement: insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement. ¹¹ Triglycérides ≥ 200 mg/dl (≥ 2,258 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 150 mg/dl (≥ 1,694 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois. ¹² Cholestérol ≥ 240 mg/dl (≥ 6,2064 mmol/l) (patients ≥ 18 ans) ou ≥ 200 mg/dl (≥ 5,172 mmol/l) (patients < 18 ans) au moins une fois. Une augmentation du cholestérol LDL ≥ 30 mg/dl (≥ 0,769 mmol/l) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients qui ont présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dl (≥ 1,07 mmol/l). ¹³ Voir texte ci-dessous. ¹⁴ Plaquettes ≤ 100 x 10⁹/l au moins une fois. ¹⁵ D'après les rapports d'effets indésirables notifiés au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques. ¹⁶ Les concentrations de prolactine (patients ≥ 18 ans): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les hommes; > 30 µg/l (> 1304,34 pmol/l) chez les femmes, à un moment quelconque. ¹⁷ Peut conduire à des chutes. ¹⁸ Cholestérol HDL: < 40 mg/dl (1,025 mmol/l) chez les hommes; < 50 mg/dl (1,282 mmol/l) chez les femmes à un moment quelconque. ¹⁹ Incidence des patients ayant présenté un passage de leur QTc de < 450 msec à ≥ 450 msec avec une augmentation ≥ 30 msec. Lors d'études contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur cliniquement significative est similaire pour la quétiapine et le placebo. ²⁰ Déplacement de > 132 mmol/l à ≤ 132 mmol/l au moins une fois. ²¹ Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). ²² Voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP. ²³ Diminution de l'hémoglobine à ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) chez les hommes, ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) chez les femmes, au moins une fois chez 11% des patients traités par la quétiapine dans toutes les études, y compris les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment. ²⁴ Ces rapports se sont souvent produits dans le cadre de tachycardie, de vertiges, d'hypotension orthostatique et/ou maladie cardiaque/respiratoire sous-jacente. ²⁵ Sur la base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentiellement importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T₃ totale, T₄ libre, T₄ totale et TSH sont définis comme < 0,8 x la limite inférieure de la normale (pmol/l), et le changement de la TSH, comme > 5 mIU/l à tout moment. ²⁶ Basé sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (≥ 65 ans). ²⁷ Un changement des neutrophiles de $\geq 1,5 \times 10^9/l$ à la sélection à $< 0,5 \times 10^9/l$ à tout moment durant le traitement. ²⁸ D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque post valeur de base dans tous les essais. Les modifications en éosinophiles sont définies comme $> 1 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque. ²⁹ D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque post valeur de base dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme $\leq 3 \times 10^9$ cellules/l à un moment quelconque. ³⁰ D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine. ³¹ Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les études cliniques (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). ³² Voir rubrique 'Fécondité, grossesse et allaitement' du RCP. ³³ Peut se présenter au début ou peu après la mise en place du traitement et être associé à une hypotension et/ou une syncope. La fréquence est basée sur des rapports d'effets indésirables de bradycardie et d'événements associés dans tous les essais cliniques avec la quétiapine. Des cas d'allongement de QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite inexpliquée, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après utilisation de neuroleptiques, et sont considérés comme des effets de classe. **Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)** Les moins effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes sont à considérer chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables survenant plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent: augmentation de l'appétit **Affections du système nerveux** Fréquent: syncope **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** Fréquent: rhinite **Affections gastro-intestinales** Très fréquent: vomissements **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent: irritabilité¹ Investigations Très fréquent: augmentation de la prolactine¹, augmentations de la pression sanguine² Concentration de prolactine (patients < 18 ans): > 20 µg/l (> 869,56 pmol/l) chez les sujets de sexe masculin; > 26 µg/l (> 1130,428 pmol/l) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont une augmentation de la concentration de prolactine > 100 µg/l. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institutes of Health NIH) ou des augmentations > 20 mmHg pour la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg pour la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études aiguës (3-6 semaines) contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents. Note: La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais l'irritabilité pourrait avoir différentes implications cliniques chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca SA Rue Egide Van Opheim 110 B-1180 Bruxelles Belgique Tél. +32 (0)2/70 48 11 6. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SEROQUEL XR 50 mg: BE314221 SEROQUEL XR 150 mg: BE313947 SEROQUEL XR 200 mg: BE314246 SEROQUEL XR 300 mg: BE314264 SEROQUEL XR 400 mg: BE314282 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date de l'approbation du texte: 09-2013.