

THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Amélie LEMAHIEU

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2013

La Quétiapine, intérêts et utilisations en psychiatrie. A partir d'une étude sur les cent premières prescriptions au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012.

Président : Mme PLESSARD Sylvie, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Mme MAULAZ Brigitte, Pharmacien Hospitalier
Mme THORETTE Marie-Cécile, Pharmacien d'officine

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu Mme Sylvie Piessard, Professeur de Chimie Thérapeutique à la faculté de Pharmacie de Nantes, qui a accepté de présider le jury de cette thèse.

Je désire grandement remercier ma directrice de thèse, Mme Brigitte Maulaz, Pharmacien hospitalier à l'hôpital Saint Jacques à Nantes pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail, pour sa disponibilité, pour ses conseils et ses encouragements, surtout dans les dernières semaines, qui ont permis l'aboutissement de cette thèse. Elle m'a beaucoup aidée, j'ai notamment apprécié sa franchise et sa sympathie.

J'adresse également mes remerciements au Professeur Jean-Marie Vanelle, chef du service hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'hôpital Saint Jacques pour m'avoir accueillie au sein de son équipe au cours de ma cinquième année. Je lui suis également reconnaissante de m'avoir impliquée, dès le début de mon stage, dans l'étude sur le XEROQUEL[®] qu'il débutait en collaboration avec l'interne en psychiatrie de son service, cette étude ayant été le point de départ à l'élaboration et à la rédaction de ma thèse.

Un grand merci à Nelly Doligez, interne en psychiatrie dans le service du Professeur Jean-Marie Vanelle, avec qui j'ai pu travailler en collaboration sur le XEROQUEL[®] et qui m'a guidée et informée sur toutes les facettes médicales de l'étude que nous avons menée. Grâce à son aide, j'ai pu mieux comprendre et aborder la psychiatrie avec un regard différent de celui qui m'a été enseigné tout au long de ma formation initiale à la faculté de Pharmacie.

J'adresse de chaleureux remerciements à Mme Marie-Cécile Thorette avec qui j'ai beaucoup appris au cours de mon stage de pratique professionnelle de sixième année et qui a accepté de faire partie du jury de cette thèse.

J'associe à ces remerciements l'ensemble des personnes qui m'ont aidée en ce qui concerne la recherche documentaire, Mme Brigitte Maulaz ma directrice de thèse mais aussi Mme Sophie Ait-Ali, responsable de la bibliothèque universitaire de l'hôpital Saint-Jacques ainsi que le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca pour m'avoir envoyé de la documentation précise sur le XEROQUEL[®].

Je remercie mes sœurs Claire, Justine et Margaux ainsi que mes parents Jean-Yves et Sophie Lemahieu pour leur soutien au cours de l'élaboration puis de la rédaction de ma thèse et sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui.

Je souhaite remercier spécialement Alexandre pour son soutien et sa patience tout au long de mes recherches ainsi que pour l'aide qu'il m'a apportée pour toute la partie informatique de mon travail.

Enfin, je remercie mes amies de la faculté, Claire, Mélina, Lucie, Laure, Solène, et Justine avec qui nous avons formé une très bonne équipe pendant ces six années d'études et avec lesquelles j'espère, cela continuera longtemps... !

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES (par ordre d'apparition dans la thèse).....	1
LISTE DES TABLEAUX (par ordre d'apparition dans la thèse)	3
LISTE DES ABREVIATIONS (par ordre alphabétique).....	5
LEXIQUE DES TERMES PSYCHIATRIQUES (par ordre alphabétique)	7
INTRODUCTION.....	8
PREMIERE PARTIE : TROUBLES BIPOLAIRES ET SCHIZOPHRENIE	10
I/ Troubles bipolaires.....	11
I.1. Historique.....	11
I.2. Définition de la pathologie.....	12
I.3. Epidémiologie	13
I.4. Hypothèses étiologiques	14
I.5. Dépistage et diagnostic	14
I.5.1. Outils de dépistage	14
I.5.2. Diagnostic de la pathologie	20
I.6. Clinique et évolution de la maladie au cours du temps.....	21
I.6.1. Signes cliniques	21
I.6.1.1. Les épisodes dépressifs	22
I.6.1.2. Les épisodes maniaques	23
I.6.1.3. Les épisodes hypomaniaques	24
I.6.1.4. Les états mixtes	24
I.6.2. Evolution de la pathologie au cours du temps	24
I.7. Prise en charge du patient bipolaire	26
I.7.1. Prise en charge pharmacologique.....	27
I.7.1.1. Traitement régulateur de l'humeur	27
I.7.1.2. Traitement des épisodes dépressifs.....	27
I.7.1.3. Bithérapies thymorégulatrices	27
I.7.2. Posologies recommandées de XEROQUEL [®] dans le traitement des troubles bipolaires.....	28
I.7.3. Prise en charge non pharmacologique	28
I.7.3.1. L'électroconvulsivothérapie	29
I.7.3.2. La psychothérapie de soutien	29
I.7.3.3. L'éducation thérapeutique	30
II/ Schizophrénie	31
II.1. Historique	31
II.2. Définition de la pathologie	31
II.3. Epidémiologie	31
II.4. Etiologies	32
II.5. Dépistage et diagnostic	32
II.5.1. Dépistage	32
II.5.2. Diagnostic	33
II.6. Clinique et évolution de la maladie au cours du temps	33

II.6.1. Signes cliniques	33
II.6.1.1. Le syndrome dissociatif.....	33
II.6.1.2. Le délire paranoïde	34
II.6.1.3. Le syndrome autistique	35
II.6.1.4. Autres signes cliniques.....	35
II.6.1.5. Autre classification des symptômes présentés précédemment	35
II.6.2. Evolution de la pathologie au cours du temps.....	36
II.7. Prise en charge du patient schizophrène	37
II.7.1. Prise en charge pharmacologique	38
II.7.2. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie ..	38
II.7.3. Prise en charge non pharmacologique	39
II.7.3.1. L'électroconvulsivothérapie	39
II.7.3.2. La psychothérapie.....	39
DEUXIEME PARTIE : LE XEROQUEL®	40
I/Mécanisme d'action	41
I.1. Rappels sur la physiopathologie de la schizophrénie	41
I.2. Mécanisme d'action de la quétiapine.....	41
I.2.1. Les voies dopaminergiques	41
I.2.2. La quétiapine	42
I.2.2.1. Action sur les récepteurs cérébraux de la dopamine.....	42
I.2.2.2. Action sur les récepteurs cérébraux de la sérotonine	42
I.2.2.3. Action sur les récepteurs muscariniques.....	43
I.2.2.4. Action sur les récepteurs histaminergiques	43
I.2.2.5. Action sur les récepteurs α -1 adrénergiques.....	43
I.2.3. Conclusion.....	43
II/Pharmacochimie	44
II.1. Structure chimique de la quétiapine	44
III/Données pharmacocinétiques	44
III.1. Absorption.....	44
III.2. Distribution.....	44
III.3. Métabolisme	44
III.4. Elimination	45
III.5. Populations particulières de patients	45
IV/Précautions d'emploi et contre-indications	45
V/Interactions	46
VI/Effets indésirables	47
VI.1. Effets indésirables les plus fréquents	47
VI.2. Cas rapportés dans la littérature scientifique	48
VI.3. Situation au service de pharmacovigilance du CHU de Nantes	50
VII/Surveillance clinique et biologique au cours du traitement	50
VII.1. Suivi général du traitement par antipsychotiques	50
VII.1.1. Evaluations à réaliser avant la mise sous traitement antipsychotique	50
VII.1.2. Évaluations au cours du traitement.....	50
VII.1.3. Arrêt des antipsychotiques	51
VII.1.4. Informations à donner au patient.....	51

VII.2. Suivi métabolique	52
VIII/Surdosage et dépendance.....	53
VIII.1. Surdosage	53
VIII.2. Dépendance	56
VIII.2.1. Cas rapportés dans la littérature scientifique.....	56
VIII.2.2. Situation au centre d'évaluation et d'informations sur la pharmacodépendance de Nantes	57
 TROISIEME PARTIE: PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE ACTUELLE.....	 58
I/Médicaments comparables au XEROQUEL®	59
I.1. Médicaments de même classe pharmacologique	59
I.1.1. Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération	59
I.1.2. Antipsychotiques conventionnels ou de première génération	60
I.2. Médicaments à même visée thérapeutique dans les troubles bipolaires	61
I.3. Comparaison des effets indésirables induits par les antipsychotiques de deuxième génération	62
II/Analyse des données disponibles.....	62
II.1. Efficacité dans le traitement de la schizophrénie.....	62
II.1.1. Méthode d'étude.	62
II.1.2. Critères d'évaluation	63
II.1.3. Résultats de l'étude	63
II.1.4. Conclusion dans le traitement de la schizophrénie	63
II.2. Efficacité dans le traitement des troubles bipolaires	63
II.2.1. Dans le traitement des épisodes aigus maniaques (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)	63
II.2.1.1. Méthode d'étude.....	63
II.2.1.2. Résultats de l'étude	63
II.2.2. Dans le traitement des épisodes dépressifs (en monothérapie)	64
II.2.2.1. Méthode d'étude.....	64
II.2.2.2. Critère principal d'efficacité	64
II.2.2.3. Résultats de l'étude	64
II.2.3. Dans la prévention des récurrences (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)	64
II.2.3.1. Méthode d'étude.....	64
II.2.3.2. Résultats de l'étude	64
II.2.4. Conclusion dans le traitement des troubles bipolaires.....	64
II.3. Efficacité dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs	65
II.3.1. Méthode d'étude	65
II.3.2. Critère principal d'évaluation.....	65
II.3.3. Résultats.....	65
II.3.4. Conclusion dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs	65
III/Place dans la stratégie thérapeutique actuelle	66
III.1. Définition du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).....	66
III.1.1. Le SMR	66
III.1.2. L'ASMR	66
III.2. SMR	67
III.2.1. Dans le traitement de la schizophrénie.....	67
III.2.2. Dans le traitement des troubles bipolaires	67

III.2.3. Dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs	67
III.3. ASMR	67
III.3.1. Dans le traitement de la schizophrénie	67
III.3.2. Dans le traitement des troubles bipolaires	67
III.4. Conclusion.....	68
III.4.1. Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires	68
III.4.2. Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.....	68
III.4.3. Dans la prévention des récurrences	68
III.4.4. Dans les troubles dépressifs majeurs.....	68
 QUATRIEME PARTIE : ETUDE SUR LA QUETIAPINE.....	 69
INTRODUCTION.....	70
<i>PARTIE N°1</i> : étude réalisée sur les 100 premiers patients traités par quétiapine au CHU de Nantes (Hôpital Saint-Jacques).....	 70
I/Déroulement et objectif de l'étude.....	70
II/Population étudiée	71
III/Résultats de l'étude	72
III.1. Evolution du nombre de prescriptions en fonction du temps	72
III.2. Evolution du traitement.....	73
III.3. Délai d'instauration du traitement.....	76
III.4. Posologies usuelles.....	77
III.4.1. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement des troubles bipolaires	 77
III.4.2. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie	78
III.4.3. Etude des posologies de XEROQUEL® prescrites par les psychiatres hospitaliers aux patients, au cours de leur hospitalisation.....	 78
III.4.3.1. Etude des posologies initiales de XEROQUEL®	78
III.4.3.2. Etude des posologies efficaces de XEROQUEL®	79
III.5. Conclusion sur la première partie de l'étude.....	79
 <i>PARTIE N°2</i> : étude descriptive réalisée sur 70 patients traités par quétiapine au CHU de Nantes (Hôpital Saint-Jacques).....	 81
I/Déroulement et objectif de l'étude.....	81
II/Population étudiée	81
III/Diagnostic principal des patients chez lesquels a été instaurée de la quétiapine	82
IV/Motifs de prescription et propriétés recherchées.....	86
IV.1. Motifs de prescription du XEROQUEL®	86
IV.2. Propriétés recherchées lors de l'instauration du traitement	87
V/Evaluation du traitement par XEROQUEL®	88
V.1. Evolution de l'état de santé du patient sous traitement	88
V.1.1. Résultats obtenus après la CGI-sévérité	90
V.1.2. Résultats obtenus après la CGI-amélioration	91
V.1.3. Index thérapeutiques obtenus pour chaque patient	92

VI/Causes d'arrêt de traitement.....	93
VII/Analyse des traitements associés	95
VII.1. Monothérapies	95
VII.2. Associations médicamenteuses.....	97
VII.2.1. Médicaments co-prescrits	97
VII.2.2. Bithérapies.....	99
VII.2.3. Trithérapies.....	102
VII.2.4. Tétrathérapies.....	104
VII.2.5. Traitements associant plus de quatre médicaments	106
VII.2.6. Autres remarques.....	107
VIII/Conclusion sur la deuxième partie de l'étude.....	107
CONCLUSION	109
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES (par ordre alphabétique).....	111
ANNEXES	114

LISTE DES FIGURES

(par ordre d'apparition dans la thèse)

Figure N°1 : Diagramme présentant les variations de l'humeur caractéristiques de la maladie bipolaire (page 12)

Figure N°2 : Diagramme des fluctuations de l'humeur caractéristiques des trouble bipolaires de type I (page 12)

Figure N°3 : Diagramme des fluctuations de l'humeur caractéristiques des trouble bipolaires de type II (page 13)

Figure N°4 : Différents types de troubles de l'humeur (page 21)

Figure N°5 : Voies dopaminergiques cérébrales (page 41)

Figure N°6 : Structure chimique de la quétiapine (page 44)

Figure N°7 : Bilan biologique de la patiente au cours de son hospitalisation (page 55)

Figure N°8 : Cinétique d'élimination de la quétiapine lors de l'intoxication par ingestion de 36g de SEROQUEL[®] chez une patiente de 32 ans (page 55)

Figure N°9 : Cas rapportés d'abus de médicaments aux Etats-Unis (Extrait de [*Quetiapine in substance use disorders, abuse and dependence possibility: a review*] 2010) (page 57)

Figure N°10 : Evolution du nombre de prescription de quétiapine en fonction du temps au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 72)

Figure N°11 : Prescription de quétiapine en sortie d'hospitalisation au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 73)

Figure N°12 : Données sur l'évolution du traitement après instauration du traitement par quétiapine au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 74)

Figure N°13 : Durées de traitement par quétiapine chez les patients pour qui le traitement a été ensuite arrêté au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 75)

Figure N°14 : Délai d'instauration du traitement par quétiapine après l'entrée du patient au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 76)

Figure N°15 : Motifs de prescription du XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 86)

Figure N°16 : Propriétés recherchées lors de l'instauration du XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 87)

Figure N°17 : CGI-sévérité (page 88)

Figure N°18 : CGI-amélioration (page 88)

Figure N°19 : CGI-index thérapeutique (page 89)

Figure N°20 : Gravité de la maladie et nombre de patients concernés par chacun des scores au CHU de Nantes entre novembre 2011 et Mai 2012 (page 90)

Figure N°21 : Amélioration globale et nombre de patients concernés par chacun des scores au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 91)

Figure N°22 : Nombre de patients par index thérapeutique au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 92)

LISTE DES TABLEAUX **(par ordre d'apparition dans la thèse)**

Tableau N°1 : Epidémiologie des troubles bipolaires (page 13)

Tableau N°2 : Symptômes dépressifs (page 22)

Tableau N°3 : Symptômes de l'accès maniaque (page 23)

Tableau N°4 : Arbre décisionnel de prise en charge du patient bipolaire (page 26)

Tableau N°5 : Posologies du XEROQUEL[®] dans le traitement des troubles bipolaires (page 28)

Tableau N°6 : Sémiologie dans le syndrome dissociatif (page 34)

Tableau N°7 : Sémiologie dans le délire paranoïde (pages 34-35)

Tableau N°8 : Evaluation pronostique de la schizophrénie (page 36)

Tableau N°9 : Arbre décisionnel de prise en charge du patient schizophrène (page 37)

Tableau N°10 : Posologie du XEROQUEL[®] dans le traitement de la schizophrénie (page 38)

Tableau N°11 : Populations particulières de patients (page 45)

Tableau N°12 : Effets secondaires du XEROQUEL[®] (pages 47-48)

Tableau N°13 : Suivi cardiométabolique préconisé par l'ANSM, Juin 2011 (page 52)

Tableau N°14 : Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération (page 59)

Tableau N°15 : Antipsychotiques conventionnels ou de première génération (page 60)

Tableau N°16 : Médicaments à même visée thérapeutique que le XEROQUEL[®] dans les troubles bipolaires (page 61)

Tableau N°17 : Comparaison des effets indésirables des antipsychotiques typiques versus antipsychotiques atypiques (page 62)

Tableau N°18 : SMR dans le traitement des troubles bipolaires (page 67)

Tableau N°19 : Posologies recommandées de XEROQUEL[®] dans le traitement des troubles bipolaires (page 77)

Tableau N°20 : Posologies recommandées de XEROQUEL[®] dans le traitement de la schizophrénie (page 78)

Tableau N°21 : Posologies initiales prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 78)

Tableau N°22 : Posologies finales prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 79)

Tableau N°23 : Diagnostic principal des patients traités par XEROQUEL® et nombre de patients concernés par ce diagnostic (en valeur et en pourcentage de l'échantillon) au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 85)

Tableau N°24 : Causes d'arrêt de traitement par XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 93)

Tableau N°25 : Modalités de prescription du XEROQUEL® en monothérapie au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 95)

Tableau N°26 : Antipsychotiques co-prescrits au XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 97)

Tableau N°27 : Antidépresseurs co-prescrits au XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 98)

Tableau N°28 : Thymorégulateurs co-prescrits au XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 98)

Tableau N°29 : Benzodiazépines co-prescrites au XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (page 98)

Tableau N°30 : Bithérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (pages 99-100)

Tableau N°31 : Trithérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (pages 102-103)

Tableau N°32 : Tétrathérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012 (pages 104-105)

LISTE DES ABREVIATIONS **(par ordre alphabétique)**

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPK : AMP-protéine kinase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATCD : Antécédents

AVK : AntiVitamine K

BSDS : Bipolar Spectrum Diagnostic Scale

BZD : Benzodiazépine

CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CGI : Clinical Global Impression

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies de l'OMS

Cl : Clairance

CPK : Créatinine Phospho-Kinase

CRP : Protéine C Réactive

CYP : Cytochrome P

DCI : Dénomination Commune Internationale

DSM-IV : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

ECG : ElectroCardioGramme

ECT : ElectroConvulsivoThérapie ou Sismothérapie

Gttes : gouttes

HAS : Haute Autorité de Santé

HCL : Hypomania Checklist

HDJ : Hôpital De Jour

HDS : Hôpital De Semaine

IM : Intra Musculaire

IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

IRSNa : Inhibiteurs de Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine

IV : Intra-Veineuse

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MADRS : Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MDQ : Mood Disorder Questionnaire

NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NRL : Neuroleptique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale

PIC : Pharmaciens Informations Communication

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

SMR : Service Médical Rendu

SMRI : Service Médical Rendu Insuffisant

Tmax : Temps maximal

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSH : Thyroestimuline

USA : United States of America

US FDA : United States Food and Drug Administration

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO : World Health Organization

LEXIQUE DES TERMES PSYCHIATRIQUES

(par ordre alphabétique)

Aboulie : « Insuffisance ou manque de volonté » (Gasman I., 2006)

Anhédonie : « Absence de plaisir » (Gasman I., 2006)

Catalepsie : « Rigidité et inertie musculaire entraînant le maintien des attitudes imposées. La tête ne touche alors plus le lit. La catalepsie est un signe de catatonie mais peut aussi se voir dans l'hystérie et l'hypnose. » (Gasman I., 2006)

Catatonie : « Syndrome de discordance psychomotrice associant immobilité (mutisme, oppositionnisme, négativisme), catalepsie et stéréotypie. Très évocateur de schizophrénie, peut se voir aussi dans certaines démences. » (Gasman I., 2006)

Hébéphrénique : « Qualifie une certaine forme de schizophrénie dans laquelle on retrouve tous les éléments du syndrome dissociatif mais pas d'activité délirante. » (Levy-Soussan P., 2007)

Hypermimie : « Accentuation et multiplication des expressions du visage ou de membres. » (Gasman I., 2006)

Hyperphagie : « Absorption excessive de nourriture, parfois en réponse à une frustration, avec prise de poids considérable. » (Tribolet S. & Shahidi M., 2000)

Incurie : « Négligence des soins corporels et de l'habillement avec saleté des vêtements, traces de débris alimentaires ou de vomissements, tenue débraillée, déchirée, parfois dénudement. » (Tribolet S. & Shahidi M., 2000)

Logorrhée : « Flux excessif et ininterrompu de discours, de cris et de chants. » (Gasman I., 2006)

Mutisme : « Suspension de la communication verbale. » (Gasman I., 2006)

Parakinésies : « Mouvements anormaux qui parasitent, remplacent ou caricaturent les mouvements normaux. Il s'agit le plus souvent de stéréotypies de grattage, de balancement, de rotation, de frottement de tête contre le mur. » (Tribolet S. & Shahidi M., 2000)

INTRODUCTION

Le XEROQUEL[®], dont le principe actif est la quétiapine, est un nouveau médicament de la classe des anti-psychotiques de seconde génération, commercialisé depuis fin Novembre 2011 (Autorisation de Mise sur le Marché obtenue le 23 Novembre 2011).

C'est au cours de mon externat au sein du service hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'hôpital Saint Jacques, au CHU de Nantes, que le Professeur Vanelle, chef de service, m'a proposé de travailler sur la quétiapine.

En collaboration avec l'interne en médecine, Nelly Doligez, en stage dans le service en même temps que moi, le projet initial était simplement de recenser les premières prescriptions de ce nouvel antipsychotique au sein de l'hôpital.

Après avoir fait quelques recherches documentaires à propos de la quétiapine, je me suis aperçue que celle-ci était connue et utilisée déjà depuis 14 ans sous forme à libération immédiate dans divers pays notamment aux Etats-Unis et au Canada. Molécule nouvellement commercialisée en France sous forme à libération prolongée et disponible à l'officine, il m'a alors paru intéressant et judicieux de commencer une étude à son propos, j'ai donc accepté de travailler sur ce sujet.

L'étude a débuté par un simple recensement des prescriptions de XEROQUEL[®] au sein des différents services de psychiatrie de l'hôpital Saint Jacques. Ainsi, j'ai pu répertorier à la fois des données concernant les patients traités (âge, durée d'hospitalisation, pathologie) mais aussi concernant le traitement par quétiapine en lui-même notamment les posologies prescrites.

Dans un deuxième temps, après recueil de ces données, nous avons voulu approfondir notre analyse. C'est alors que l'interne en médecine a élaboré un questionnaire avec le Professeur Vanelle, dans le but de le distribuer directement aux psychiatres prescripteurs, le tout pour obtenir des informations plus précises sur les modalités de prescription de la quétiapine. A partir de ce questionnaire, de nombreuses données ont finalement pu être recueillies :

- Diagnostic principal des patients traités par quétiapine
- Motifs de prescription
- Evolution de l'état de santé du patient sous traitement
- Effets indésirables observés sous traitement
- Causes d'arrêt de traitement
- Traitements associés

A l'issue de cette étude menée en deux temps, j'ai donc pu réfléchir sur l'intérêt, la place de la quétiapine dans ses indications thérapeutiques.

L'objectif de ma thèse est donc de présenter ce nouveau médicament à travers une étude théorique complétée d'une étude plus descriptive menée en collaboration avec une interne en psychiatrie, Nelly Doligez.

Afin de présenter au mieux le XEROQUEL[®], j'ai choisi de revenir, dans ma première partie, sur les pathologies qu'il permet de traiter à savoir les troubles bipolaires et la schizophrénie.

La deuxième partie de ma thèse concerne la quétiapine en elle-même. Il s'agit de décrire, en détail, les particularités de cette molécule nouvellement commercialisée en France.

Nous reviendrons donc sur son mécanisme d'action, sa pharmacochimie, ses propriétés pharmacocinétiques, ses précautions d'emploi et contre-indications, ses effets indésirables ainsi que ses interactions.

En nous appuyant sur des cas concrets issus de la littérature scientifique, un point particulier sera également développé concernant les risques de surdosage et de dépendance liés à la consommation de XEROQUEL[®].

Il est important également de rappeler, dans cette partie, la nécessité du suivi biologique et métabolique lors de l'instauration de ce type de thérapeutique antipsychotique.

Dans un troisième temps, nous nous intéresserons à la place que tient la quétiapine dans la stratégie thérapeutique actuelle. Afin de conclure sur son intérêt, il me paraissait en effet primordial d'aborder ce point dans mon travail.

Enfin, je développerai, dans ma dernière partie, l'ensemble du cheminement que j'ai pu avoir, en relation avec Nelly Doligez, au sujet de l'étude sur la quétiapine que nous avons menée. Au travers de diagrammes, de tableaux et de figures, j'exposerai et analyserai l'ensemble des données que nous avons pu recueillir sur ce nouvel antipsychotique.

PREMIERE PARTIE :

TROUBLES BIPOLAIRES
ET
SCHIZOPHRENIE

I/ Troubles bipolaires

I.1. Historique (http://bipol.org/manie_depression.php)



Hippocrate

On retrouve les premières traces de la manie et de la dépression bien avant l'ère chrétienne, au fondement même de la médecine, à l'époque d'Hippocrate. Il fut en effet le premier à en établir la description.

Puis, au cours des siècles, de nombreux auteurs ont souligné et confirmé l'existence de perturbations de l'humeur avec alternance de manie et de mélancolie.

Cependant, c'est seulement en 1854, que deux psychiatres français, Jean-Pierre Falret et Jules Baillarger, indépendamment l'un de l'autre, regroupent ces syndromes en une seule et même maladie en l'appelant respectivement « folie circulaire » et « folie à double forme ». C'est donc à ce moment là que la notion de répétition des états maniaques et dépressifs est devenue la caractéristique de la maladie.



J-P. Falret



J. Baillarger

Il faudra ensuite attendre 1899 pour qu'un psychiatre allemand, nommé Emil Kraepelin, jette les bases de la conception moderne et actuelle de la maladie maniaco-dépressive.

En 1957, Karl Leonhard différencie la forme bipolaire de la forme monopolaire, la première étant l'alternance de phases dépressives et de phases maniaques, la seconde est caractérisée par la récurrence d'états dépressifs. Il sera conforté par Jules Angst en 1966.



E. Kraepelin



K. Leonhard



J. Angst

C'est à partir de 1970 que se sont dessinés les deux degrés que l'on distingue aujourd'hui : les troubles bipolaires de type I et de type II.

I.2. Définition de la pathologie

Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansions de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie) et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.

Les troubles de l'humeur se distinguent des variations normales de l'humeur de manière quantitative, devant l'intensité de leurs manifestations, et/ou de manière qualitative, devant l'inadaptation de l'humeur par rapport aux situations.

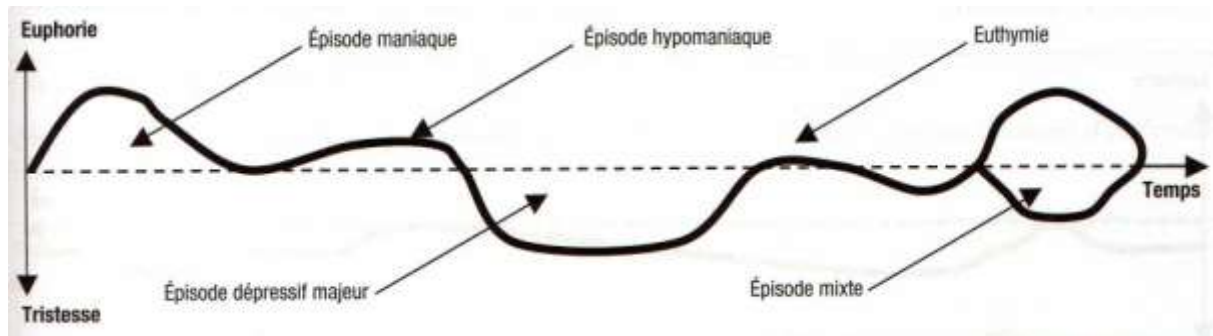


Figure N°1 : Diagramme présentant les variations de l'humeur caractéristiques de la maladie bipolaire (F. Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Il existe plusieurs types de troubles bipolaires : les critères diagnostiques des différentes pathologies sont décrits dans les classifications internationales telles que la Classification Internationale des Maladies de l'OMS (CIM-10) et dans le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV).

On distingue, selon le DSM-IV, trois types de troubles bipolaires :

Les troubles bipolaires de type I caractérisés par la présence d'épisodes maniaques francs récurrents associés ou non à des épisodes dépressifs.

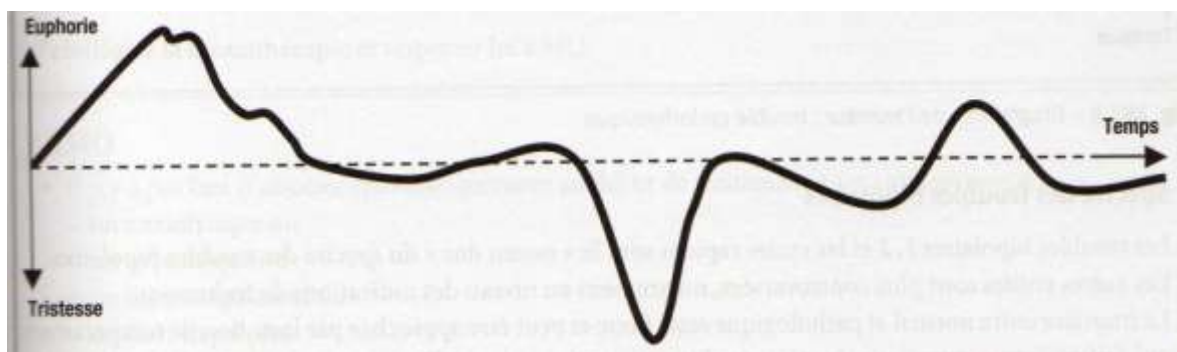


Figure N°2 : Diagramme des fluctuations de l'humeur caractéristiques des troubles bipolaires de type I. (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Les troubles bipolaires de type II caractérisés par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs associés à des périodes hypomaniaques. On retrouve fréquemment des antécédents familiaux de même type.

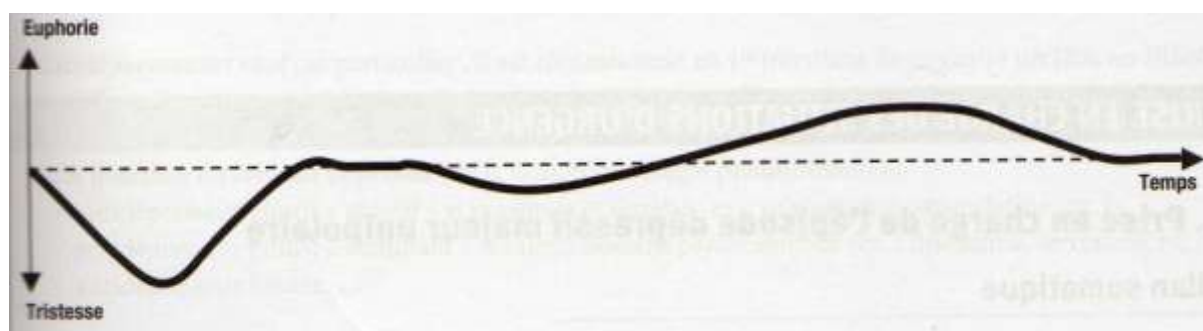


Figure N°3 : Diagramme des fluctuations de l'humeur caractéristiques des troubles bipolaires de type II (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Les troubles bipolaires de type III qui regroupent des épisodes dépressifs récurrents associés à des antécédents familiaux de bipolarité. Ils correspondent généralement à un virage maniaque ou hypomaniaque sous traitement antidépresseur.

1.3. Epidémiologie (<http://www.bmsfrance.fr/Troubles-bipolaires-comprendre-les-symptomes-maniaco-depressifs>)

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente avec une prévalence estimée dans la population générale de 1%. Le tableau ci-dessous présente la prévalence détaillée pour les troubles bipolaires de type I et ceux de type II.

Troubles bipolaires	Prévalence vie entière
De type I	0,4 à 1,4%
De type II	0,5%

Tableau N°1 : Epidémiologie des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires débutent chez l'adulte jeune. Selon le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), le premier épisode survient avant 30 ans (avec un âge moyen de 17-29 ans et un pic à l'adolescence de 15 à 19 ans). (Nice, 2007 - National Institute for Health and Clinical Excellence).

Cette pathologie touche autant les hommes que les femmes, le sex-ratio est de 1.

Dans le Monde, leur fréquence varie selon les pays de 0,2% (Canada) à 5,1% (Hongrie). (Slama F., 2005)

Selon l’OMS, les troubles bipolaires sont la sixième cause de handicap chez les personnes de 15 à 44 ans. Source de difficultés chez l’adulte jeune, ils font partie des dix causes majeures de handicap et de surmortalité reconnues dans le monde.

1.4. Hypothèses étiologiques (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

L’origine des troubles bipolaires est vraisemblablement plurifactorielle.

D’un point de vue biologique, on peut noter qu’une part génétique importante est sans doute impliquée dans la survenue de la pathologie. Par ailleurs, le système sérotoninergique est impliqué dans les symptômes dépressifs qui se manifestent dans la schizophrénie. Ce système biologique étant propre à chaque individu, il se peut qu’il intervienne dans la survenue de la pathologie.

D’un point de vue psychopathologique on retrouve :

- des traits de personnalité prédisposant :
 - o certains traits de personnalité : faible estime de soi, impulsivité, intolérance à la frustration, vécu abandonnique.
 - o certaines personnalités pathologiques
- implication des évènements traumatiques et surtout de leur caractère répété.

D’un point de vue psychosocial, les différents stress peuvent être des facteurs initiaux de décompensation.

1.5. Dépistage et diagnostic

I.5.1. Outils de dépistage

Mood Disorder Questionnaire (MDQ) (Bouvard M. & Cottraux J., 2010) : il s’agit du premier outil développé spécifiquement pour reconnaître la présence de symptômes du trouble bipolaire de type I et de type II.

Cet auto-questionnaire est constitué de treize items, tirés de critères diagnostiques (DSM-IV) et de l’expérience clinique. En complément à ces items, deux questions additionnelles portent respectivement sur la co-occurrence éventuelle de ces symptômes au cours d’une même période de temps et sur le degré de perturbation du fonctionnement de l’individu imputable aux symptômes.

Un score positif en faveur de la présence d’un trouble bipolaire requiert qu’au moins sept items soient admis par le patient, qu’au moins certains de ces items co-apparaissent et que les symptômes donnent lieu à des perturbations psychosociales d’intensité au minimum modérée.

1.	Est-ce qu'il y a déjà eu une période au cours de laquelle vous n'étiez pas vraiment vous-même et...	OUI	NON	
	...vous vous sentiez tellement bien ou accéléré(e), au point que d'autres personnes pensaient que vous n'étiez pas dans votre état habituel ou que le fait d'être tellement accéléré(e) vous attirait des ennuis ?			
	...vous vous sentiez tellement irritable que vous avez insulté des gens ou que vous avez déclenché des bagarres ou des disputes ?			
	...vous vous sentiez beaucoup plus sûr(e) de vous que d'habitude ?			
	...vous dormiez beaucoup moins que d'habitude et vous trouviez que cela ne vous manquait pas vraiment ?			
	...vous étiez beaucoup plus loquace ou parliez plus vite que d'habitude ?			
	...les pensées défilaient rapidement dans votre tête ou vous ne pouviez pas ralentir le cours de votre pensée ?			
	...vous étiez si facilement distrait(e) par tout ce qui se passait autour de vous, au point d'avoir de la peine à vous concentrer ou à rester sur une idée ?			
	...vous aviez beaucoup plus d'énergie que d'habitude ? ...vous étiez beaucoup plus actif(ve) ou faisiez bien plus de choses que d'habitude ?			
	...vous étiez beaucoup plus sociable ou ouvert que d'habitude, par exemple, vous téléphoniez à des amis au milieu de la nuit ?			
	...vous étiez beaucoup plus intéressé(e) par la sexualité que d'habitude ?			
	...vous faisiez des choses inhabituelles pour vous ou que d'autres personnes auraient pu considérer comme excessives, stupides ou risquées ?			
	...les dépenses que vous avez faites ont causé des problèmes à vous ou à votre famille ?			
2.	Si vous avez coché « OUI » à plus d'une question ci-dessus, plusieurs d'entre elles sont-elles survenues au cours de la même période ? <i>Merci de n'entourer qu'une seule réponse.</i>			
	OUI	NON		
3.	À quel point cela vous a-t-il causé des problèmes – comme être dans l'incapacité de travailler ; avoir des problèmes familiaux, financiers ou légaux ; vous impliquer dans des disputes ou des bagarres ? <i>Merci de n'entourer qu'une seule réponse.</i>			
	Aucun problème	Problème mineur	Problème modéré	Problème sévère

11. Hirschfeld R.A., Williams J.B., Spitzer R.L. et al. (2000), traduction Weber Rouget B. et Aubry J.M. (2005). Copyright Elsevier. Reproduit avec autorisation.

HCL-32⁽¹⁾

Energy, activity and mood

At different times in their life everyone experiences changes or swings in energy, activity and mood (« highs and lows » or « ups and downs »). The aim of this questionnaire is to assess the characteristics of the "high" periods.

1) First of all, how are you feeling today compared to your usual state:

(Please mark only ONE of the following)

Much worse than usual	Worse than usual	A little worse than usual	Neither better nor worse than usual	A little better than usual	Better than usual	Much better than usual
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) How are you usually compared to other people?

Independently of how you feel today, please tell us how you are normally compared to other people.

Compared to other people my level of activity, energy and mood...

(Please mark only ONE of the following)

... is always rather stable and even	... is generally higher	... is generally lower	... repeatedly shows periods of ups and down
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Please try to remember a period when you were in a "high" state.

How did you feel then? Please answer all these statements independently of your present condition.

In such a state:

	YES	NO
1. I need less sleep	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. I feel more energetic and more active	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. I am more self-confident	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. I enjoy my work more	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. I am more sociable (make more phone calls, go out more)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. I want to travel and do travel more	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. I tend to drive faster or take more risks when driving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. I spend more/too much money	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. I take more risks in my daily life (in my work and/or other activities)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. I am physically more active (sport etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. I plan more activities or projects	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. I have more ideas, I am more creative	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. I am less shy or inhibited	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. I wear more colourful and more extravagant clothes/make-up	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. I want to meet or actually do meet more people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. I am more interested in sex, and/or have increased sexual desire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. I am more flirtatious and/or am more sexually active	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. I talk more	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. I think faster	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. I make more jokes or puns when I am talking	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. I am more easily distracted	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	YES	NO
22. I engage in lots of new things	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. My thoughts jump from topic to topic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. I do things more quickly and/or more easily	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. I am more impatient and/or get irritable more easily	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. I can be exhausting or irritating for others	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. I get into more quarrels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. My mood is higher, more optimistic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. I drink more coffee	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. I smoke more cigarettes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. I drink more alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. I take more drugs (sedatives, anxiolytics, stimulants...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4) Impact of your "highs" on various aspects of your life:

	Positive and negative	Positive	Negative	No impact
Family life	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Social life	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Work	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leisure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Other people's reactions and comments to your "highs"

How did people close to you react to or comment on your "highs"?

(Please mark only ONE of the following)

Positively (encouraging or supportive)	Neutral	Negatively (concerned, annoyed, irritated, critical)	Positively and negatively	No reactions
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Length of your "highs" as a rule (on the average):

(Please mark only ONE of the following)

1 day	2-3 days	4-7 days	Longer than 1 week	Longer than 1 month	I can't judge/ don't know
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7) Have you experienced such "highs" in the past twelve months?

YES	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8) If yes, please estimate how many days you spent in "highs" during the last twelve months:

Taking all together: about.....days

©2007.

(1) Adapted from Angst J. et al. J Affect Disord. 2005 Oct; 88(21): 217-33.

Il s'agit d'un autoquestionnaire, composé de 32 items et plus spécifiquement conçu pour dépister l'hypomanie chez l'adulte. Cette échelle examine la durée des symptômes, les conséquences personnelles et sociales des symptômes d'hypomanie et prend en considération l'état thymique actuel du patient en tant que variable susceptible de biaiser ses réponses.

Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) consiste en un texte relatant des expériences typiques de fluctuations de l'humeur.

Il est demandé au patient de cocher chacune des phrases correspondant à sa propre expérience. (<http://www.psycheducation.org/depression/BSDS.htm>)

Part A. Please place a check after the statements below that *accurately describe you*.

During times when I am not using drugs or alcohol:	
I notice that my mood and/or energy levels shift drastically from time to time.	
At times, I am moody and/or energy level is very low, and at other times, and very high.	
During my "low" phases, I often feel a lack of energy, a need to stay in bed or get extra sleep, and little or no motivation to do things I need to do.	
I often put on weight during these periods.	
During my low phases, I often feel "blue," sad all the time, or depressed.	
Sometimes, during the low phases, I feel helpless or even suicidal.	
During the low phases, my ability to function at work or socially is impaired.	
Typically, the low phases last for a few weeks, but sometimes they last only a few days.	
I also experience a period of "normal" mood in between mood swings, during which my mood and energy level feels "right" and my ability to function is not disturbed.	
I then notice a marked shift or "switch" in the way I feel.	
My energy increases above what is normal for me, and I often get many things done I would not ordinarily be able to do.	
Sometimes during those "high" periods, I feel as if I have too much energy or feel "hyper".	
During these high periods, I may feel irritable, "on edge," or aggressive.	
During the high periods, I may take on too many activities at once.	
During the high periods, I may spend money in ways that cause me trouble.	
I may be more talkative, outgoing or sexual during these periods.	
Sometimes, my behavior during the high periods seems strange or annoying to others.	
Sometimes, I get into difficulty with co-workers or police during these high periods.	
Sometimes, I increase my alcohol or nonprescription drug use during the high periods.	
Total	

Part B. The statements in Part A (not just those checked) describe me (circle one of the answers below) :

Not at all (0)	A little (2)	Fairly well (4)	Very well (6)
-------------------	-----------------	--------------------	------------------

Add the number in parentheses in Part B to your checkmark total from Part A. _____

Part C.

Please indicate whether any of your (blood) relatives have had any of these concerns:						
	Grandparents	Parents	Aunts/Uncles	Brothers/Sisters	Children	
Suicide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alcohol/Drug Problems	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mental Hospital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Depression Problems	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Manic or Bipolar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Has a health professional ever told you that you have manic-depressive illness or bipolar disorder?					Yes	No
Have you ever attempted suicide?					Yes	No

(please continue with part D, over)

Part D.

How old were you when you first were depressed? <i>(circle one)</i>	As long as I can remember	Grade school	Middle school	High school	18-24	> 24
How many episodes of depression have you had?	One	2-4	5-6	>10		
Have antidepressants ever caused: <i>(circle all that apply)</i>	Excessive energy	Severe insomnia	Agitation	Irritability	Racing thoughts	Talking a lot
How many antidepressants have you tried, if any?	None	1	2	3	>3	
Has an antidepressant you took worked at first, then stopped working?	No			Yes		
Do your episodes <i>start</i> gradually, or suddenly?	Gradually	Can't say	Suddenly			
Do your episodes <i>stop</i> gradually, or suddenly?	Gradually	Can't say	Suddenly			
Did you have an episode after giving birth?	No	Within 6 months	Within 2 months	Within 2 weeks		
Are your moods much different at different times of year?	No effect of time of year			Yes, seasonal shifts		
When you are depressed, do you sleep differently?	No	Sleep less		Sleep more		
When you are depressed, do you eat differently?	No	Eat less		Eat more		
When you are depressed, what happens to your energy?	Nothing	It varies a lot	Very low	Extremely low, can hardly move		
In episodes, have you lost contact with reality? (delusions, voices, people thought you were odd)	No			Yes		

If your total score from Parts A and B is **greater than 16**; or if you have **lots of circles** in shaded boxes on this page, you may need to learn more about “mood swings without mania”. Use the Internet and search *Bipolar II* . This is something to learn about, not necessarily about *you*.

If your total score from Parts A and B is **less than 10**, and you have **few circles** in shaded boxes on this page, antidepressants are probably okay, if you and your doctor choose to use them. They can occasionally cause: unusual thoughts, including violent and suicidal ones; irritability; too much energy; and severe sleep problems. Contact your doctor if you think any of these might be happening to you.

Your Name _____

Date _____

Il existe par ailleurs des outils destinés au dépistage des troubles bipolaires chez l'enfant, la maladie bipolaire se déclarant en général à l'âge adulte, nous ne les détaillerons donc pas ici.

I.5.2. Diagnostic de la pathologie (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, page 6)

Le diagnostic repose sur l'évaluation clinique et peut être long et complexe : il peut s'écouler jusqu'à 8 ans entre le début des troubles et la confirmation du diagnostic.

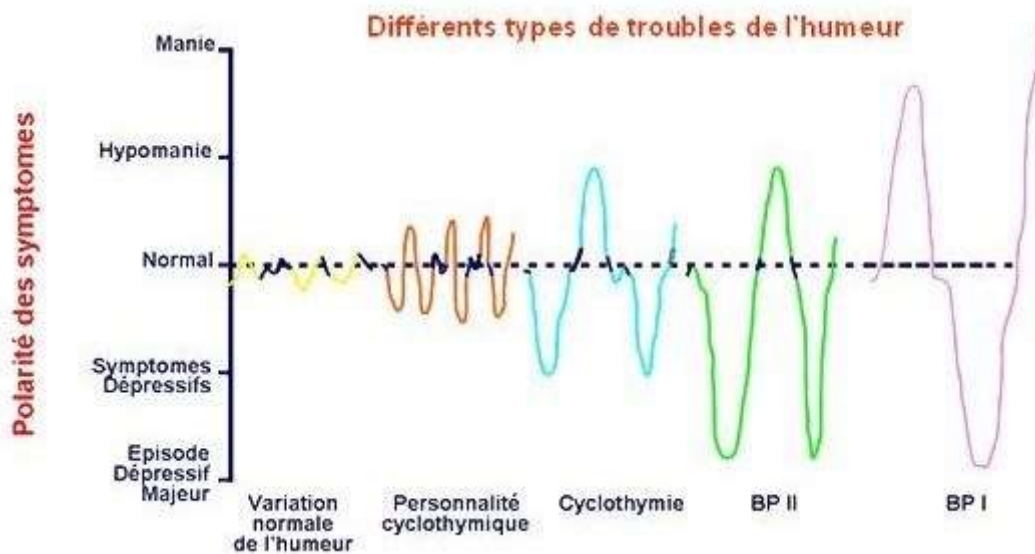
La détection et le diagnostic de la maladie sont du domaine du médecin généraliste et du psychiatre. Le diagnostic d'épisode thymique se construit en précisant le type (épisode dépressif majeur, maniaque, mixte, hypomaniaque), la sévérité dont le caractère psychotique et le caractère chronique si celui-ci est présent. Les médecins doivent notamment détecter, lors de consultations avec le patient, des signes d'appel justifiant un avis psychiatrique à la recherche d'une bipolarité.

Ces signes d'appel sont les suivants :

- La présence de 3 épisodes dépressifs récurrents ou plus.
- La notion d'hypomanie même brève, y compris un épisode déclenché par un antidépresseur.
- Le début d'un épisode (maniaque, dépressif ou psychotique) durant le post-partum.
- Le début des épisodes dépressifs récurrents avant l'âge de 25 ans.
- La présence d'antécédents familiaux de troubles bipolaires ou de suicide.
- Les antécédents personnels de tentative de suicide.
- Une réponse atypique à un traitement antidépresseur (non-réponse thérapeutique, aggravation des symptômes, apparition d'une agitation, apparition de symptômes d'hypomanie).

I.6. Clinique et évolution de la maladie au cours du temps

I.6.1. Signes cliniques



Ce schéma représente une façon d'interpréter les troubles bipolaires telle qu'admise par l'American Psychiatric Association.

Figure N°4 : Différents types de troubles de l'humeur (American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR).

Goodwin and Jamison, 2000, « American Psychiatric Press », pages 382–401.

Oxford University Press, 1990, « Manic-Depressive Illness »

World Health Organization International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Online Version for 2007)

<http://www.bmsfrance.fr/Troubles-bipolaires-comprendre-les-symptomes-maniaco-depressifs>

Les épisodes des troubles bipolaires peuvent être :

- Hypomaniaques
- Maniaques sans symptômes psychotiques
- Maniaques avec symptômes psychotiques
- Dépressifs légers ou modérés
- Dépressifs sévères sans symptômes psychotiques
- Dépressifs sévères avec symptômes psychotiques
- Mixtes sans symptômes psychotiques
- Mixtes avec symptômes psychotiques

Les patients ayant un trouble bipolaire rencontrent de nombreuses difficultés dans les divers domaines de la vie. En effet, l'impact familial, social et professionnel de cette pathologie est majeur et les difficultés portent notamment sur les relations familiales, l'insertion professionnelle, les relations interpersonnelles en particulier avec les proches et en société et sur les activités de loisirs. (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, page 7)

1.6.1.1. Les épisodes dépressifs (Lévy-Soussan P. , 2007)

Nous allons décrire plus précisément dans ce paragraphe, quels sont les symptômes typiques d'une dépression qui permettront au psychiatre de poser le diagnostic.

Quelque soit son étiologie, le syndrome dépressif associe toujours : un syndrome mental (humeur dépressive et ralentissement psychomoteur) ainsi qu'un syndrome physique se caractérisant notamment par des troubles du sommeil, de l'alimentation et de la sexualité.

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les symptômes caractéristiques observés lors d'un épisode dépressif.

Syndrome mental	Syndrome physique
<p><u>Humeur dépressive :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vision pessimiste de soi et du monde <ul style="list-style-type: none"> ○ Autodévalorisation ○ Tristesse pathologique ○ Anhédonie - Eoussement affectif <ul style="list-style-type: none"> ○ Perte de plaisir et d'intérêt ○ Conscience douloureuse du trouble ○ Anesthésie affective - Instabilité des affects <ul style="list-style-type: none"> ○ Irritabilité, impulsivité ○ Intolérance, hostilité ○ Crises de larmes - Idéation suicidaire <p><u>Ralentissement*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Intellectuel <ul style="list-style-type: none"> ○ Lenteur de l'idéation ○ Indécision, aboulie ○ Ralentissement du débit verbal, mutisme ○ Troubles de l'attention, concentration et mémoire - Moteur <ul style="list-style-type: none"> ○ Lenteur de la marche ○ Voix faible et monocorde ○ Asthénie, incurie 	<p><u>Troubles du sommeil :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insomnie d'endormissement, réveils nocturnes - Insomnie matinale - Somnolence diurne - Hypersomnie non réparatrice* <p><u>Troubles de l'alimentation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anorexie - Hyperphagie <p><u>Troubles de la sexualité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la libido - Impuissance, frigidité <p><u>Troubles somatiques divers :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Céphalées, constipation - Algies - Troubles neurovégétatifs
<p><i>*En gras dans le tableau, figurent les deux principaux symptômes cliniques de la dépression bipolaire</i></p>	

Tableau N°2 : Symptômes dépressifs (Lévy-Soussan P., 2007)

L'importance de ces différents symptômes varie selon l'intensité, le type, l'étiologie de la dépression et le moment de son évolution.

Lorsque tous les symptômes sont présents, le diagnostic est facile. Cependant, dans certains cas, le syndrome dépressif peut se résumer à l'un de ses symptômes somatiques ; le syndrome mental passe dans ce cas au second plan, mais devra être recherché systématiquement.

Dans la survenue d'une dépression, l'atteinte somatique est quasi constante et précède souvent le syndrome mental. Le pharmacien d'officine a alors un rôle important à jouer au comptoir. En effet, devant la plainte et la demande des patients, il peut détecter les premiers signes cliniques annonçant la survenue d'une dépression. C'est le cas par exemple des troubles du sommeil qui représentent un grand nombre de demandes des patients à l'officine mais qui existent également dans plus de 70% des dépressions. Il revient alors au pharmacien, à travers son entretien avec le patient, de juger la gravité des signes qu'il décrit de manière à orienter le patient vers un médecin si nécessaire.

I.6.1.2. Les épisodes maniaques (Lévy-Soussan P., 2007)

Le début de l'état maniaque est brutal avec ou sans prodromes. Le plus souvent, l'apparition est rapidement progressive en quelques jours, précédée de signes prodromiques évocateurs :

- Premier signe à apparaître : insomnie initiale, sans fatigue
- Sub-excitation intellectuelle : projets optimistes, curieux, achats excessifs, inutiles
- Désinhibition, transgression, impudeur
- Alcoolisme, hyperphagie
- Intolérance à la contradiction, cynisme.

Souvent, pour un même patient, le premier symptôme à apparaître lors des récurrences est toujours le même. On parle alors de « signal-symptôme ». Sa reconnaissance précoce par le patient, son entourage ou par le clinicien doit permettre d'instaurer la thérapie dans les meilleurs délais ; en particulier d'arrêter les antidépresseurs en cas de virage de l'humeur.

La phase d'état de l'accès maniaque est caractérisée par des symptômes typiques présentés dans le tableau ci-dessous.

Présentation	Contact	Exaltation de l'humeur	Altération cognitive	Excitation psychomotrice	Troubles somatiques
- Débraillée, extravagante - Hypermimie, maniérisme - Grimaces	- Hautain, agressif - Jovial, coléreux	- Euphorie expansive - Versatilité de l'humeur	- Dispersion de l'attention - Accélération du cours de la pensée - Exaltation imaginative		- Insomnie sans fatigue - Hyperphagie - Hypersexualité

Tableau N°3 : Symptômes de l'accès maniaque (Lévy-Soussan P., 2007)

En l'absence de traitement, l'accès maniaque dure 6 à 8 mois. Sous traitement, l'accès dure 3 à 6 semaines. En premier, disparaît la fabulation délirante puis l'excitation, la logorrhée et enfin la dispersion de l'activité. La normalisation du sommeil est un bon critère de guérison.

I.6.1.3. Les épisodes hypomaniaques (Lévy-Soussan P., 2007)

L'accès hypomaniaque est plus fréquent que l'accès maniaque typique depuis l'introduction des thérapeutiques prophylactiques par thymorégulateurs.

Le diagnostic est facile lorsque chez un patient connu, traité, apparaît une symptomatologie maniaque atténuée. Un premier accès est difficile à reconnaître car moins spectaculaire qu'un accès maniaque, il peut passer inaperçu par l'entourage du patient. Ainsi, un accès hypomaniaque non reconnu et non traité peut avoir des conséquences considérables notamment au niveau professionnel (décisions hâtives, ...).

Les signes d'hypomanie apparaissent en rupture avec la personnalité habituelle du patient sans retentir sur sa vie interpersonnelle et socioprofessionnelle et sans symptômes psychotiques :

- Excitation intellectuelle
- Hyperactivité mal contrôlée (décisions hâtives, inconsidérées,...)
- Trouble du caractère (irritabilité, impatience, intolérance,...)

L'accès hypomaniaque dure au moins 4 jours.

I.6.1.4. Les états mixtes (Lévy-Soussan P., 2007)

Au cours de l'état mixte, on observe dans un même accès des éléments de la série maniaque et de la série dépressive. La labilité thymique est extrême, le rire succède aux larmes. L'excitation intellectuelle paraît non maîtrisable.

Ces états thymiques mixtes sont plus rattachés à une forme de manie qu'à une forme de dépression.

I.6.2. Evolution de la pathologie au cours du temps (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, page 7)

Non-correctement prise en charge, cette pathologie peut se compliquer :

- D'une évolution plus sévère des troubles avec l'apparition de cycles rapides (plus de 4 épisodes dysthymiques par an qui peuvent être maniaques, hypomaniaques ou dépressifs) et l'apparition de troubles associés tant psychiatriques (abus, dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives illicites, troubles anxieux) que somatiques (troubles cardiovasculaires, diabète). Ce type de pathologie à cycles rapides est plus difficile à traiter, on fait appel à des thymorégulateurs comme la carbamazépine ou à la sismothérapie d'entretien. En effet, ces thérapeutiques permettent d'éviter les antidépresseurs ou les neuroleptiques connus pour favoriser les virages de l'humeur respectivement vers l'accès maniaque ou l'accès dépressif.

- De tentatives de suicide, voire de suicide effectif (15% des patients ayant un trouble bipolaire décèdent par suicide).
- D'actes médicolégaux liés à la désinhibition psycho-comportementale survenant au cours de certains épisodes bipolaires.
- D'une désinsertion familiale, professionnelle et sociale.

Dès le premier épisode, le trouble bipolaire doit donc être considéré comme maladie potentiellement récurrente. Le cycle des rémissions et des rechutes est très variable mais l'on a constaté que les périodes de rémissions tendent à devenir de plus en plus courtes lorsque les troubles ne sont pas traités.

Au vu de ces constatations, le trouble bipolaire nécessite donc une prise en charge précoce et adaptée.

I.7. Prise en charge du patient bipolaire

La prise en charge de cette pathologie chronique complexe est pluridisciplinaire et fait intervenir différents types de traitements. L'arbre décisionnel ci-dessous présente les modalités de prise en charge d'un patient bipolaire. On peut voir qu'un traitement médicamenteux seul ne suffit pas, un certain nombre d'autres techniques thérapeutiques doivent être mises en place dans le but d'assurer une prise en charge satisfaisante du patient bipolaire.

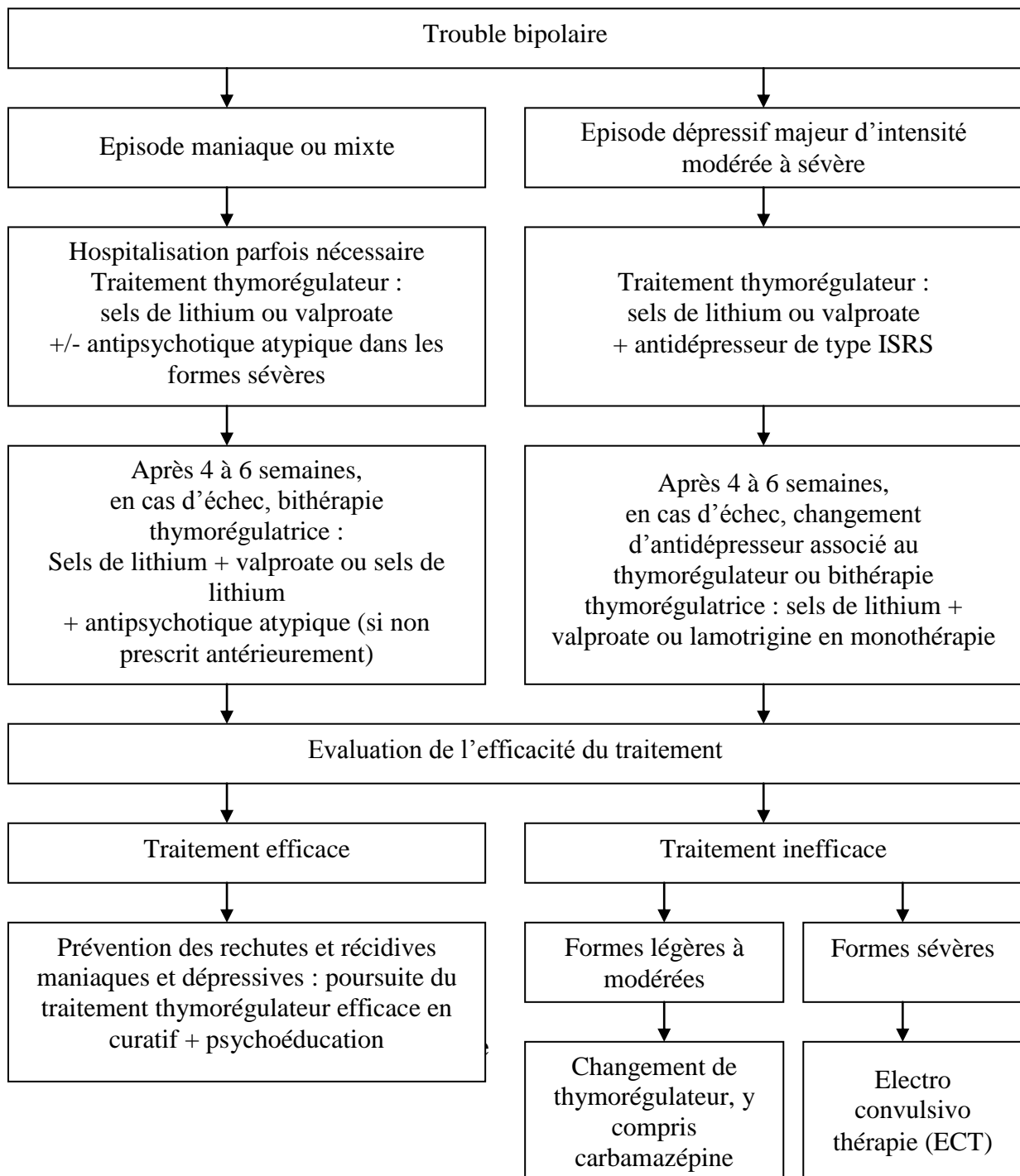


Tableau N°4 : Arbre décisionnel de prise en charge du patient bipolaire (Caulin C., 2012)

I.7.1. Prise en charge pharmacologique

I.7.1.1. Traitement régulateur de l'humeur (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, p. 17)

Le traitement de l'accès maniaque est une urgence thérapeutique qui nécessite parfois une hospitalisation en service de psychiatrie notamment en cas de non-compliance au traitement.

En prévention de la survenue d'épisodes, il est recommandé de prescrire en première intention les traitements thymorégulateurs suivants : lithium, divalproate de sodium, ou valpromide.

D'autres traitements peuvent être utilisés en deuxième intention ou à visée adjuvante dans le respect de leurs indications. Il s'agit des neuroleptiques atypiques ou de deuxième génération notamment de l'olanzapine, de l'aripiprazole, de la rispéridone et, depuis peu, de la quétiapine. On peut également utiliser des antiépileptiques connus pour avoir des propriétés thymorégulatrices à savoir la lamotrigine et la carbamazépine.

Ce traitement préventif est proposé dès le premier accès maniaque dans les troubles bipolaires. Il permet de traiter l'épisode aigu et de prévenir les récurrences.

L'absence de réponse rapide au traitement neuroleptique à fortes doses est une indication à la sismothérapie.

I.7.1.2. Traitement des épisodes dépressifs (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, p. 18)

Le traitement des épisodes dépressifs repose sur la prescription, lorsque c'est nécessaire, de médicaments antidépresseurs toujours prescrits en association au traitement thymorégulateur. En effet, la prescription d'un traitement antidépresseur en monothérapie est déconseillée du fait du risque de virage maniaque.

Les antidépresseurs utilisables sont notamment les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), la miansérine, la mirtazapine ou encore les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). En revanche, les antidépresseurs tricycliques entraînant davantage de virages maniaques, ils sont à utiliser avec grande prudence.

Il faudra surveiller l'absence de virage maniaque sous traitement et le risque suicidaire.

I.7.1.3. Bithérapies thymorégulatrices

Les bithérapies thymorégulatrices peuvent également être prescrites. Dans ce cas, elles associent soit deux thymorégulateurs (le lithium et le valproate), soit un thymorégulateur et un antipsychotique atypique notamment l'olanzapine.

I.7.2. Posologies recommandées de XEROQUEL[®] dans le traitement des troubles bipolaires

	Episodes maniaques modérés à sévères	Episodes dépressifs majeurs	Prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu au traitement par quétiapine lors d'un épisode aigu maniaque ou dépressif
Posologie	<p>Dose recommandée journalière : 600mg/j</p> <p>Administration 1h avant le repas</p> <p>Titration sur 2 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jour 1 : 300mg - jour 2 : 600mg - 800mg/j si cliniquement justifié 	<p>Dose recommandée journalière : 300mg/j</p> <p>Administration au coucher</p> <p>Titration sur 4 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - jour 1 : 50mg - jour 2 : 100mg - jour 3 : 200mg - jour 4 : 300mg - 200mg/j si problème de tolérance individuelle 	<p>Même dose (entre 300mg/j et 800mg/j).</p> <p>En traitement de maintien, utiliser la dose minimale efficace en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance individuelle du patient.</p> <p>Administration au coucher</p>
Remboursement par la Sécurité Sociale	Oui	Oui	Non

Tableau N°5 : Posologies du XEROQUEL[®] dans le traitement des troubles bipolaires (Brochure destinée aux professionnels de santé, AstraZeneca, 2011)

Le XEROQUEL[®] est le seul antipsychotique indiqué dans l'ensemble des épisodes des troubles bipolaires.

I.7.3. Prise en charge non pharmacologique

D'autres traitements peuvent être mis en place en cas d'échec à la stratégie médicamenteuse, il s'agit de l'ElectroConvulsivoThérapie (ECT) ou Sismothérapie, mise en place en urgence pour des patients dont les symptômes peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Il existe par ailleurs des associations vers lesquelles peuvent être dirigés les patients bipolaires au sein desquelles ils pourront participer à des psychothérapies de soutien.

On trouve également dans la prise en charge du patient bipolaire la psychoéducation ou éducation thérapeutique du patient.

I.7.3.1. L'électroconvulsivothérapie (ECT) (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Il s'agit d'un traitement (**thérapie**) qui provoque une crise d'épilepsie (**convulsivo**) déclenchée par l'électricité (**électro**).

Le principe consiste à provoquer une crise d'épilepsie généralisée d'une durée de 30 secondes, sous anesthésie générale et curarisation, en faisant passer au niveau transcrânien un courant électrique bref. La crise provoque une libération de neuromédiateurs (sérotonine et dopamine) au niveau synaptique, ces deux neuromédiateurs étant en cause dans la dépression et la schizophrénie. Il reste encore des inconnues quant à d'autres actions possibles.

Les indications de cette technique sont multiples. On peut citer :

- Les épisodes dépressifs majeurs en cas de résistance ou d'intolérance aux thérapeutiques usuelles médicamenteuses ou en cas de dépression engageant le pronostic vital du patient,
- Les accès maniaques,
- La schizophrénie,
- Les troubles bipolaires et les troubles de l'humeur.

C'est alors au psychiatre de juger si l'état de son patient justifie la mise en place d'une telle thérapeutique en tenant compte de son état médical actuel ainsi que de ses antécédents à la fois psychiatriques mais aussi médicaux en général. En accord avec celui-ci ou avec sa famille, le médecin décidera alors du nombre de séances dont son patient bénéficiera. En règle générale, les cures de sismothérapie sont composées de 8 à 12 séances à raison de 2 à 3 séances par semaine en fonction de la tolérance du patient.

Tous les patients ne peuvent pas bénéficier de ce type de thérapeutique. En effet celle-ci comporte des risques et un certain nombre de contre-indications existent à son sujet. Les patients présentant des lésions vasculaires ou tissulaires intra-crâniennes, les patients sous AVK ainsi que ceux ayant des antécédents d'anévrisme de l'aorte abdominale ne peuvent subir une cure d'électroconvulsivothérapie. De même des risques inhérents à l'anesthésie et à la curarisation d'ordre cardiovasculaire, respiratoire, allergique, etc... existent pour les patients à risque.

Il est à noter également que des effets indésirables sont observables à la suite du traitement par ECT. On observe fréquemment de la confusion et de la désorientation après la séance d'ECT, mais qui régressent cependant rapidement. Une amnésie transitoire, des douleurs musculaires, des céphalées ainsi que des nausées peuvent également survenir.

Un bilan pré-ECT est nécessaire avant de débiter une cure de sismothérapie. En effet, une consultation d'anesthésie est à prévoir de manière à éviter tous risque lié à celle-ci. Au cours de cette consultation sont également abordés les antécédents médicaux du patient de manière à détecter une éventuelle contre-indication à cette thérapeutique.

I.7.3.2. La psychothérapie de soutien (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

La psychothérapie de soutien fait partie intégrante de la prise en charge du patient bipolaire. Elle permet à celui-ci de renforcer ses défenses psychiques et ses capacités adaptatives aux situations qui l'entourent au quotidien. Cette prise en charge permettra au patient de mieux gérer le stress et les situations de crise pouvant survenir au cours de sa vie et qui peuvent contribuer, si elles sont mal gérées, à une évolution défavorable de la pathologie. La psychothérapie est également un outil indispensable au patient pour apaiser ses angoisses et faire ainsi diminuer les symptômes de la maladie.

Pour se faire, les psychothérapeutes utilisent un certain nombre de techniques que l'on peut citer :

- Réassurance,
- Empathie,
- Travail autour de l'alliance thérapeutique,
- Explications sur la pathologie, les symptômes, le traitement, les règles hygiéno-diététiques, la prévention des rechutes, l'usage des toxiques et les effets indésirables du traitement
- Sensibilisation du patient à son mode de fonctionnement psychologique et à celui des autres.

Cette psychothérapie individuelle à chaque patient peut se faire dans des établissements spécialisés ou encore au sein d'associations de patients ou même à l'hôpital.

1.7.3.3. L'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique consiste en un travail réalisé autour et avec le patient de manière à prévenir les rechutes thymiques, à réduire la sévérité des symptômes et le risque suicidaire et à améliorer à la fois le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie du patient mais aussi l'adhésion à son traitement (observance).

L'organisation des séances d'éducation thérapeutique varie en fonction du personnel qui les met en œuvre. Peuvent intervenir au cours de ces séances de nombreuses professions de santé à savoir des médecins, des psychiatres, des infirmiers, des psychologues mais aussi des pharmaciens qui ont un rôle important à jouer notamment en ce qui concerne le traitement médicamenteux (explication du traitement, modalités de prise, ...).

Un tel atelier existe par exemple en Psychiatrie I dans le service du Dr Delaunay au CHU de Nantes. Cet atelier intitulé « Le médicament en question » a lieu les mercredis après-midis, avec des groupes de 3 ou 4 patients bipolaires et schizophrènes, pendant 3 séances successives. Celles-ci se déroulent en se fondant sur l'échelle du réseau PIC (Pharmaciens Informations Communication www.reseau-pic.info) qui est un réseau de pharmaciens et autres professionnels hospitaliers au service du soin médicamenteux en psychiatrie et santé mentale.

L'échelle du réseau PIC (Annexe 1) a pour finalité de renseigner le médecin sur la capacité de son patient à être observant vis-à-vis de son traitement. En effet, au cours de l'entretien médical, plusieurs items, classés de A à F, seront abordés avec le patient :

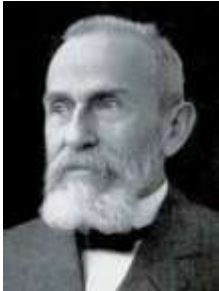
- A : Connaissance du traitement
- B : Autonomie de la prise
- C : Connaissance de la maladie
- D : Bénéfices thérapeutique
- E : Effets indésirables
- F : Vécu

Au travers du discours de son patient, le médecin devra juger si celui-ci est apte à bien suivre son traitement : pour chaque item, il devra alors choisir quelle proposition correspond au mieux au ressenti et aux connaissances de celui-ci. Le score final obtenu permettra alors au médecin de savoir quelle suite donner à la prise en charge médicale de chacun de ses patients pour qu'elle soit au maximum adaptée à chacun de leurs besoins.

II/ Schizophrénie

II.1. Historique (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Au début du XX^{ème} siècle, un psychiatre allemand, Emil Kraepelin, décrit l'existence de ce qu'il appelle la « démence précoce », maladie de mauvais pronostic se soldant par un affaiblissement intellectuel progressif du sujet.



E. Bleuler

En 1911, Eugène Bleuler, psychiatre suisse, utilise le premier le terme de schizophrénie qui va par la suite remplacer celui de démence précoce. Il décrit tout particulièrement le syndrome caractéristique de la schizophrénie, à savoir la dislocation de la pensée. De ce syndrome est né le nom de cette pathologie : d'un point de vue étymologique, « schizo » vient du grec [skhizein] qui signifie « fractionnement » et « phrénie » de [phrèn] qui veut dire « esprit ».

Enfin, pour Henri Ey, psychiatre français, la schizophrénie est un « ensemble de troubles où domine la discordance, l'incohérence verbale, l'ambivalence, l'autisme, les idées délirantes, les hallucinations et de profondes perturbations affectives, dans le sens du détachement et de l'étrangeté des sentiments ; troubles qui ont tendance à évoluer vers un déficit et une dissociation de la personnalité ».



H. Ey

II.2. Définition de la pathologie

La schizophrénie est un trouble appartenant à la catégorie diagnostique des psychoses délirantes chroniques. Il s'agit d'une maladie mentale grave.

II.3. Épidémiologie (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

La schizophrénie est une maladie chronique fréquente puisque sa prévalence est estimée à 1% de la population. Il s'agit de la psychose la plus fréquente chez l'adulte. L'incidence annuelle se situe autour de 2 pour 10 000.

L'apparition de la maladie se situe la plupart du temps avant 25 ans et est plus précoce chez les hommes que chez les femmes (de 3 à 5 ans). Cette pathologie touche autant les hommes que les femmes, le sex-ratio est de 1. (<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>)

En France, 400 000 malades environ sont concernés. Pour chiffrer l'importance de cette pathologie, on sait que dans notre pays les schizophrènes représentent 20% des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1% des dépenses totales de santé.

II.4. Etiologies (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

La schizophrénie est considérée comme résultant d'interactions complexes entre facteurs génétiques et facteurs de risque environnementaux précoces (périnataux) et/ou tardifs (adolescence) intervenant dans le processus neurodéveloppemental.

Les travaux de génétique ont établi l'existence d'une vulnérabilité du trouble schizophrénique. Ainsi, le risque de développer la pathologie est proportionnel au degré de proximité par rapport au sujet (1% dans la population générale, environ 10% chez les apparentés au premier degré, environ 50% chez les jumeaux monozygotes) et l'héritabilité de la schizophrénie semble être assez forte.

Cependant, les facteurs environnementaux jouent également un rôle dans l'apparition de la maladie : ces facteurs précipitants ou protecteurs de l'apparition du trouble mental au cours du développement de l'individu sont encore mal connus. On peut cependant mettre en cause des facteurs de risque périnataux tels une infection virale in utero, des complications obstétricales à la naissance ou encore des carences nutritionnelles. D'autre part, il est à noter que le processus de l'adolescence aggrave en lui-même la vulnérabilité à la schizophrénie.

L'ensemble de ces facteurs concourent à des anomalies neurodéveloppementales (mauvaise migration neuronale, mort ou dysfonctionnement neuronaux) qui constituent une vulnérabilité biologique portée par certains individus qui, à l'adolescence, mis en présence de facteurs de stress particuliers ou de facteurs toxiques développeront une schizophrénie. La consommation de toxiques, et en particulier de cannabis, peut précipiter le déclenchement de la maladie et favorise également les rechutes délirantes.

II.5. Dépistage et diagnostic

II.5.1. Dépistage

(http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents_french/vol.8no.5.pdf)

Il n'existe pas véritablement de méthodes pour dépister cette pathologie. Cependant, certains signes d'appel peuvent être remarqués par l'entourage et par les professionnels de santé.

Ces signes d'alerte précoces sont les suivants :

- Retrait social, isolation et méfiance envers les autres.
- Détérioration de l'hygiène personnelle.
- Regard plat, sans expression.
- Incapacité à exprimer de la joie.
- Incapacité à pleurer ou pleurs excessifs.
- Rire immotivé.
- Fatigue ou somnolence excessive ou incapacité à dormir la nuit (insomnie).
- Détérioration des relations sociales.
- Hyperactivité ou inactivité, ou périodes d'alternance des deux.
- Incapacité à se concentrer, difficulté notable à prendre des décisions.
- Préoccupation inhabituelle envers la religion ou le surnaturel.
- Hostilité, soupçon, crainte.
- Réaction exagérée face à la désapprobation familiale ou des pairs.
- Réactions émotives inhabituelles.
- Usage bizarre de mots ou de structures de langage.

II.5.2. Diagnostic (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

La schizophrénie est une psychose chronique dissociative dont l'évolution est supérieure à 6 mois. Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et notamment sur la présence de 4 syndromes caractéristiques du patient schizophrène. Sur ces 4 syndromes, 3 sont particulièrement importants : il s'agit du syndrome dissociatif, du délire paranoïde et du syndrome autistique qui seront décrits dans le paragraphe suivant. Le diagnostic de schizophrénie se pose donc devant l'association de ces 3 syndromes. La définition issue du DSM-IV donne les critères opérationnels pour poser un diagnostic.

En effet, il faut qu'il y ait 2 ou plus des manifestations suivantes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique et symptômes négatifs comme l'apragmatisme. Ces symptômes doivent entraîner un dysfonctionnement dans le domaine social et doivent durer plus de 6 mois.

Par ailleurs, sont exclus du diagnostic de schizophrénie, les patients ayant des troubles somatiques expliquant les symptômes et les patients présentant des antécédents d'autisme ou de troubles envahissants du comportement.

Ces critères diagnostiques du DSM-IV étant relativement larges, une fois le diagnostic de schizophrénie posé, on en distingue plusieurs sous-types que j'ai choisi de ne pas détailler dans ma thèse. On peut cependant les citer : schizophrénie paranoïde (la plus fréquente), schizophrénie désorganisée, schizophrénie catatonique, schizophrénie indifférenciée et enfin schizophrénie résiduelle.

II.6. Clinique et évolution de la maladie au cours du temps

II.6.1. Signes cliniques (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

Parmi les signes cliniques caractérisant la schizophrénie, on note, comme cité dans le paragraphe ci-dessus, 3 grands syndromes : le syndrome dissociatif, le syndrome délirant et le syndrome autistique.

II.6.1.1. Le syndrome dissociatif

La dissociation se caractérise par la perte de l'unité psychique provoquant un relâchement des processus associatifs entre idées, attitudes et affectivité, permettant le fonctionnement mental normal.

Dans le tableau ci-après est présentée la sémiologie observée dans le syndrome dissociatif. Elle se décline en dissociation dans différentes sphères : intellectuelle, affective et comportementale.

Sphère intellectuelle	<i>Troubles du cours de la pensée</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Barrages : suspensions brutales et sans raison évidente au cours de la pensée et donc du discours avec parfois suspension de l'activité motrice suivie d'une reprise brutale - Fading mental : interruption progressive du cours de la pensée avec ralentissement progressif du discours puis reprise brutale à un débit normal - Difffluence : troubles des associations idéiques, perte de la logique et de la cohérence du discours
	<i>Troubles du contenu de la pensée</i>	<ul style="list-style-type: none"> - appauvrissement des idées - système logique altéré
	<i>Troubles du langage</i>	<ul style="list-style-type: none"> - langage maniéré - phases de mutisme - perte de capacité à organiser une phrase selon les règles de syntaxe
Sphère affective	<ul style="list-style-type: none"> - coexistence simultanée de sentiments contraires - indifférence affective (désintérêt vis-à-vis des autres, perte de motivation) - défaut d'émotivité (contact froid, indifférent aux sollicitations) 	
Sphère comportementale	<i>Comportement discordant</i>	<ul style="list-style-type: none"> - comportement étrange, maniéré - parakinésies, impulsivités gestuelles
	<i>Syndrome catatonique</i>	<ul style="list-style-type: none"> - inertie psychomotrice, suspension des gestes et activités - catalepsie - catatonie : réduction globale de l'activité motrice avec un mutisme alternant avec des décharges motrices ou verbales impulsives

Tableau N°6 : Sémiologie dans le syndrome dissociatif (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

II.6.1.2. Le délire paranoïde

Mode de début	<ul style="list-style-type: none"> - brutal - insidieux
Facteurs déclenchants	<ul style="list-style-type: none"> - stress - prise de toxiques (cannabis notamment) - récurrence possible à l'arrêt du traitement chez un patient schizophrène traité
Mécanismes	<ul style="list-style-type: none"> - hallucinatoire (hallucinations surtout acoustiques, verbales et olfactives) - interprétatif - intuitif - imaginatif

Thématiques délirantes	- persécution - mégalomanie - sexuelle, érotomanie - troubles de l'identité ...
Vécu délirant	Intense avec angoisses importantes et troubles du comportement en rapport avec le délire
Adhésion	Totale, conviction délirante absolue et il n'y a aucune critique du délire → le traitement antipsychotique peut permettre d'ébaucher une critique des idées délirantes

Tableau N°7 : Sémiologie dans le délire paranoïde (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

II.6.1.3. Le syndrome autistique

Ce syndrome réunit les éléments suivants :

- Perte de contact avec la réalité
- Retrait social avec isolement
- Repli sur son monde intérieur et indifférence au monde extérieur

II.6.1.4. Autres signes cliniques

On peut noter d'autres signes apparaissant dans la schizophrénie bien que ceux-ci soient aspécifiques de la pathologie.

En effet, des troubles de l'humeur sont souvent associés sous la forme d'épisodes dépressifs post-psychotiques. L'entrée dans la maladie peut d'ailleurs avoir la forme d'un épisode dépressif atypique.

II.6.1.5. Autre classification des symptômes présentés précédemment

Certains auteurs classent les différents symptômes que l'on a détaillés ci-dessus en symptômes positifs et symptômes négatifs. Parmi les symptômes dits « positifs », on trouve notamment les délires et hallucinations, l'excitation, l'hostilité et les idées de grandeur. On classe dans les symptômes dits « négatifs » les troubles du langage, l'absence d'émotions, le retrait social, les troubles de la pensée, l'absence de spontanéité.

II.6.2. Evolution de la pathologie au cours du temps (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

L'évolution de la schizophrénie est difficilement prévisible. Elle peut être progressive et d'un seul tenant ou périodique avec des phases de rémission ou encore périodique avec des symptômes résiduels s'aggravant généralement après chaque rechute. On peut noter que les rechutes et les caractéristiques de la maladie au cours des cinq premières années sont souvent prédictives de l'évolution à long terme de la maladie.

Des études ont montré qu'en général, les symptômes positifs s'atténuent avec le temps tandis que les symptômes négatifs sont majorés.

Il faut se rappeler que la schizophrénie est une maladie chronique, l'évolution sous traitement est la suivante :

- Dans 25% des cas, il y a une rémission avec persistance des signes discrets uniquement et les patients peuvent dans ce cas mener une vie quasiment normale.
- Dans 25% des cas, il s'agit d'une forme grave, déficitaire, invalidante et les patients sont en général hospitalisés en service de psychiatrie du fait du très sérieux handicap causé par leur pathologie.
- Dans 50% des cas, l'évolution est intermédiaire avec des accès à répétition et des périodes plus stables avec des symptômes résiduels.

Il faut noter que le risque de mortalité par suicide est élevé chez les schizophrènes. L'environnement psycho-social du malade est donc également à prendre en considération dans l'évolution de la maladie : on a noté qu'une situation sociale, professionnelle et familiale installée lorsque se déclenche le premier accès psychotique constituait des facteurs de bon pronostic de la maladie.

Sont répertoriés dans le tableau ci-dessous les facteurs permettant de faire une évaluation pronostique de la maladie.

Facteurs pronostics	Facteurs de moins bon pronostic	Facteurs de meilleur pronostic
<i>Sexe</i>	Homme	Femme
<i>Age de début</i>	Adolescence	Adulte
<i>Mode de début</i>	Insidieux	Aigu
<i>Forme clinique</i>	Hébéphrénique (désorganisée)	Paranoïde ou dysthymique
<i>Initiation du traitement</i>	Retardée	Précoce
<i>Réponse au traitement</i>	Mauvaise	Bonne
<i>Coopération aux soins</i>	Mauvaise	Bonne
<i>Conscience de la maladie</i>	Mauvaise	Bonne

Tableau N°8 : Evaluation pronostique de la schizophrénie (Naudet F. & Ferreri F., 2011)

II.7. Prise en charge du patient schizophrène

Tout comme pour les troubles bipolaires, la prise en charge de la schizophrénie est relativement complexe et fait intervenir différents acteurs de santé. Vous est présenté ci-après l'arbre décisionnel de prise en charge de la schizophrénie. On retrouve bien évidemment une prise en charge par des traitements médicamenteux mais aussi une prise en charge non pharmacologique. Celle-ci étant sensiblement la même que pour les troubles bipolaires, nous ne détaillerons donc dans cette partie que les points qui diffèrent.

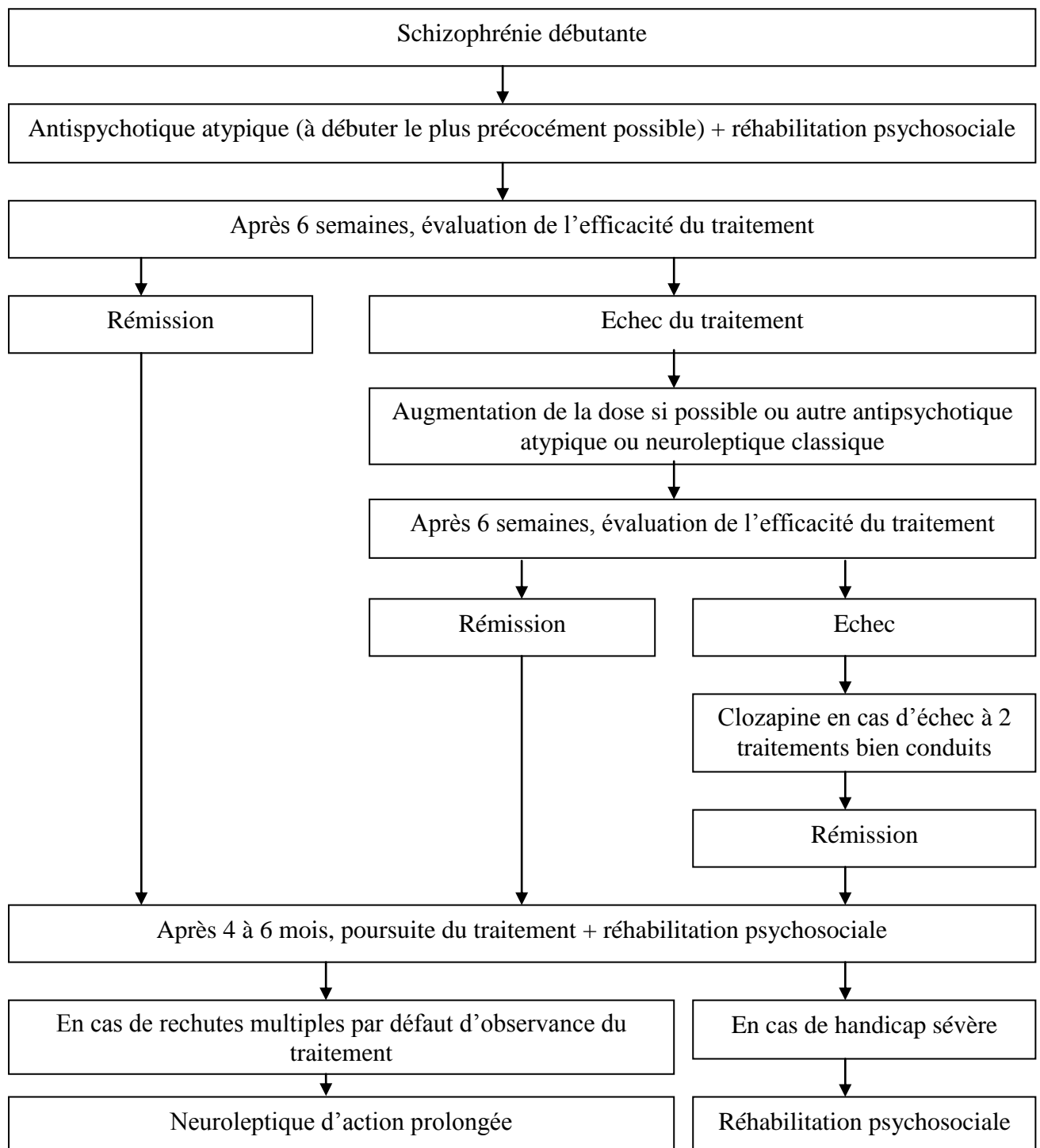


Tableau N°9 : Arbre décisionnel de prise en charge du patient schizophrène (Caulin C., 2012)

II.7.1. Prise en charge pharmacologique

Au début des années 1950 étaient utilisés des médicaments de la famille des neuroleptiques de première génération (type chlorpromazine). De par leurs nombreux effets indésirables atropiniques (bouche sèche, prise de poids, hypotension, troubles extrapyramidaux) et de leur inefficacité sur certains symptômes de la pathologie, une inobservance était fréquemment constatée.

C'est dans les années 1980 que de nouveaux antipsychotiques, dits de deuxième génération, sont venus étoffer l'arsenal thérapeutique de prise en charge de la schizophrénie (aripiprazole, olanzapine, rispéridone, clozapine). Par ailleurs, depuis quelques années, est apparue sur le marché mondial une nouvelle molécule antipsychotique la quétiapine faisant ici l'objet de notre étude.

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération sont à débiter le plus précocément possible. La cure par ce type de médicament doit privilégier la monothérapie, si possible per os et à la posologie minimale efficace. Cependant il existe des formes thérapeutiques adaptées aux patients non observants, ce sont des formes à longue durée d'action existant en général sous forme injectable. En situation de crise aiguë, des antipsychotiques peuvent être utilisés à visée sédative par voie orale ou par voie injectable IM. Des associations d'antipsychotiques peuvent être également prescrites mais ne sont pas recommandées.

En cas d'apparition d'effets indésirables liés au traitement antipsychotique, on peut voir sur certaines prescriptions pour un patient schizophrène des médicaments correcteurs de ces effets indésirables : ce sont des antiparkinsoniens anticholinergiques utilisés pour corriger les effets extrapyramidaux. Il faut bien noter que ces traitements ne doivent pas être prescrits en systématique mais seulement lorsque ces effets indésirables apparaissent et qu'ils sont gênants.

Peuvent être associés au traitement antipsychotique du patient schizophrène, des traitements thymorégulateurs, antidépresseurs ou encore anxiolytiques en cas de troubles de l'humeur ou troubles anxieux associés.

II.7.2. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie

	Schizophrénie
Posologie	Dose recommandée journalière de 600mg/j Administration à distance d'un repas (1 heure), en 1 seule prise/24h, souvent au coucher. Titration sur 2 jours : jour 1→300mg et jour 2→ 600mg Posologie pouvant être augmentée à 800mg/j si cela est cliniquement justifié (AMM français, dans d'autres pays la posologie maximale va jusqu'à 1200 mg/jour).
Remboursement par la Sécurité Sociale	Oui

Tableau N°10 : Posologie du XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie (Brochure destinée aux professionnels de santé, AstraZeneca, 2011)

II.7.3. Prise en charge non pharmacologique

II.7.3.1. L'électroconvulsivothérapie

Tout comme dans le traitement des troubles bipolaires, l'électroconvulsivothérapie peut être utilisée chez des patients schizophrènes en cas d'échec aux solutions pharmacologiques proposées par les psychiatres.

II.7.3.2. La psychothérapie

On distingue la psychothérapie de soutien et la psychothérapie cognitivo-comportementale.

La psychothérapie de soutien, que nous avons détaillée précédemment, est dans le cas du patient schizophrène, fondée sur le développement d'une alliance thérapeutique et vise à restaurer les capacités mentales du patient et à rétablir son contact avec la réalité. Tout comme dans les troubles bipolaires, il est nécessaire d'associer à cette psychothérapie des mesures de psychoéducation du patient et de son entourage en insistant sur quelques points importants : la pathologie, les traitements, les situations de rechute, les effets indésirables des traitements,...

La thérapie cognitivo-comportementale s'adresse au patient en complément des autres moyens thérapeutiques. Sa mise en place peut débuter dès la phase initiale de la maladie. Cette thérapie participe à l'acceptation de la maladie par le patient et à la préservation de l'intégration et l'adaptation sociale. Les séances peuvent être individuelles ou en groupe. (Naudet F. & Ferreri F., 2011).

Les psychothérapies cognitivo-comportementales et psycho-éducatives sont donc très importantes pour aider le patient à éviter l'enfermement sur soi et la désocialisation progressive.

Il s'agit donc d'une prise en charge multidisciplinaire par différents acteurs de santé et par différentes méthodes thérapeutiques (pharmacologiques et psychothérapeutiques). La difficulté du traitement de cette pathologie tient à la multiplicité et la diversité des symptômes, aux connaissances encore lacunaires de ses bases moléculaires et cellulaires ainsi que des facteurs environnementaux co-produisant son émergence au cours du développement. (Naudet F. & Ferreri F.)

DEUXIEME PARTIE :

LE XEROQUEL[®]

I/Mécanisme d'action

I.1. Rappels sur la physiopathologie de la schizophrénie (Bernades-Genisson V. et al, 2011)

Il a été constaté des anomalies au niveau des voies dopaminergiques centrales chez les patients schizophrènes, à savoir :

- La voie méso- limbique serait le siège d'une hyperactivité dopaminergique.
- La voie méso-corticale ainsi que ses projections dans le cortex préfrontal semblent être affectées par une hypoactivité dopaminergique.

Ces anomalies de fonctionnement des voies dopaminergiques seraient responsables des symptômes dits positifs (hallucinations, délires,...) et négatifs (repli sur soi, agressivité, mutisme,...), symptômes caractéristiques de la pathologie.

Divers mécanismes ont été proposés afin d'expliquer le dérèglement de la transmission dopaminergique. Outre un possible dysfonctionnement des récepteurs glutaminergiques de type NMDA, une autre éventualité a été suggérée par la constatation, chez les patients schizophrènes, d'un taux cérébral de sérotonine plus élevé que la normale. Les interactions entre les circuits neuronaux dopaminergiques et sérotoninergiques justifient alors la dualité d'action recherchée dans les antipsychotiques atypiques.

I.2. Mécanisme d'action de la quétiapine

I.2.1. Les voies dopaminergiques (Bernades-Genisson V. et al, 2011)

Quatre voies dopaminergiques prennent naissance dans le mésencéphale : voies méso- limbique, méso-corticale, nigro-striée et tubéro-infundibulaire. Elles sont présentées sur le schéma ci-dessous :

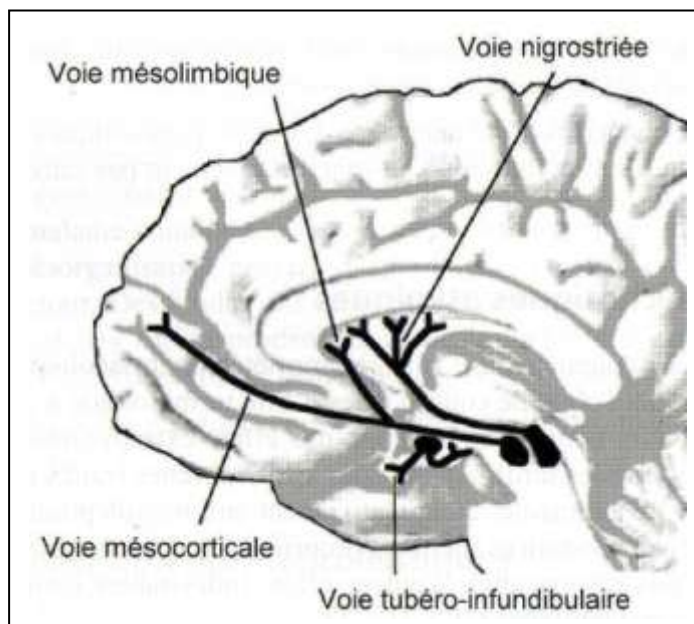


Figure N°5 : Voies dopaminergiques cérébrales (Bernades-Genisson V. et al, 2011)

C'est le blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de ces différentes voies qui serait responsable des effets thérapeutiques attendus mais aussi de l'apparition des effets indésirables sous traitement antipsychotique.

I.2.2. La quétiapine

La quétiapine est un antipsychotique atypique. Elle présente, tout comme son métabolite actif, la norquétiapine, une affinité pour les récepteurs de nombreux neurotransmetteurs :

- Récepteurs cérébraux de la dopamine (D1 et D2)
- Récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT1 et 5HT2)
- Récepteurs muscariniques (M1)
- Récepteurs histaminergiques (H1)
- Récepteurs α 1-adrénergiques

I.2.2.1. Action sur les récepteurs cérébraux de la dopamine (D1 et D2)

Au niveau de la voie méso-limbique, la quétiapine permet de diminuer les signes positifs (délires, hallucinations, agressivité,...) observés parfois dans certaines formes de psychoses.

Le blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie méso-corticale a pour effet d'améliorer les signes négatifs (repli sur soi, altérations cognitives,...) observés lors de certaines psychoses comme la schizophrénie.

Au niveau de la voie nigro-striée, le blocage de ces récepteurs peut entraîner l'apparition de syndromes extra-pyramidaux et de dyskinésies tardives.

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, le blocage des récepteurs dopaminergiques peut être à l'origine d'une hyperprolactinémie.

Les effets indésirables cités ci-dessus, sont davantage prononcés avec les neuroleptiques de première génération : en effet, ceux-ci sont des antagonistes très puissants des récepteurs D2.

A l'inverse, les dérivés atypiques, de deuxième génération comme la quétiapine, ont généralement une affinité plus faible, suffisante pour l'action recherchée et insuffisante pour entraîner une exacerbation des effets secondaires (syndrome extra-pyramidal et hyperprolactinémie). Il est généralement admis qu'une occupation à 60% des récepteurs dopaminergiques est suffisante pour exercer un effet antipsychotique. Des valeurs plus élevées (80%) font successivement apparaître les effets endocriniens puis extra-pyramidaux. (Bernades-Genisson V. *et al*, 2011)

I.2.2.2. Action sur les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5HT1 et 5HT2) (Bernades-Genisson V. *et al*, 2011)

L'activité agoniste sur les récepteurs 5HT1 peut être responsable d'un effet favorable sur l'anxiété, la dépression, et les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Elle pourrait, de plus, contribuer à atténuer le syndrome extra-pyramidal.

L'effet antagoniste sur les récepteurs 5HT2 permet de minorer le syndrome extra-pyramidal.

I.2.2.3. Action sur les récepteurs muscariniques (M1)

La quétiapine, tout comme l'ensemble des neuroleptiques atypiques, agit en bloquant les récepteurs muscariniques M1. Cet antagonisme est responsable d'effets anticholinergiques marqués qui nécessitent parfois la mise en place d'un traitement médicamenteux pour pallier ces effets indésirables. Parmi les effets atropiniques pouvant survenir, sont cités ci-après les principaux :

- Assèchement des sécrétions : bouche sèche justifiant la prescription d'un sialagogue comme le SULFARLEM®.
- Hypotension orthostatique
- Rétention urinaire

Lors de la délivrance de ce type de médicaments à l'officine, c'est alors au pharmacien d'alerter son patient sur les risques liés à l'automédication. En effet, de nombreux médicaments conseil, désormais en vente libre, présentent également des effets indésirables atropiniques : c'est le cas par exemple des médicaments utilisés contre le rhume qui renferment dans leur composition des antihistaminiques.

I.2.2.4. Action sur les récepteurs histaminergiques (H1)

L'action de la quétiapine sur les récepteurs H1 est à l'origine de certains effets indésirables comme la prise de poids induite par les antipsychotiques. Ce blocage des récepteurs H1 se traduit au niveau hypothalamique par l'activation de l'AMP-protéine kinase (AMPK) qui organise la résistance à l'insuline et pérennise le déséquilibre de la balance énergétique cellulaire ce qui a pour conséquence finale la prise de poids. (Bernades-Genisson V. *et al*, 2011)

L'antagonisme sur ces récepteurs engendre également une sédation importante, le patient devra donc être vigilant lors de la conduite de véhicules.

I.2.2.5. Action sur les récepteurs α -1 adrénergiques

En agissant sur ces récepteurs, les antipsychotiques induisent un risque d'hypotension orthostatique non négligeable. Par ailleurs, des effets sédatifs sont également à craindre.

I.2.3. Conclusion

Il faut retenir que c'est principalement par blocage des récepteurs dopaminergiques D2 que l'on obtient l'effet antipsychotique attendu des neuroleptiques, qu'ils soient classiques ou atypiques. La quétiapine présente un intérêt vis-à-vis des neuroleptiques de 1^{ère} génération dans la mesure où elle provoque moins d'effets indésirables.

II/Pharmacochimie

II.1. Structure chimique de la quétiapine

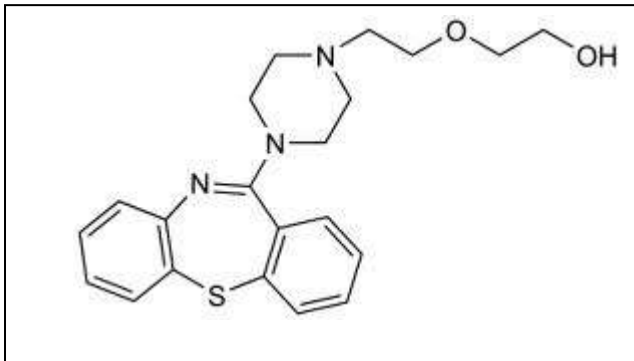


Figure N°6 : Structure chimique de la quétiapine (<https://sites.google.com/site/hlth106/seroquel>)

III/Données pharmacocinétiques

III.1. Absorption

Après administration orale, la quétiapine est bien absorbée. Le XEROQUEL[®] occasionne des pics plasmatiques de quétiapine et de norquétiapine environ 6h après l'administration (T_{max}).

Il est recommandé de prendre XEROQUEL[®] une fois par jour, toujours à la même heure, en dehors des repas (1 heure), l'alimentation induisant une diminution de la biodisponibilité de la quétiapine. Les comprimés ne sont pas sécables, ne doivent être ni mâchés, ni écrasés.

III.2. Distribution

La quétiapine se lie fortement aux protéines plasmatiques (à hauteur de 83%). Il sera donc prudent de ne pas administrer concomitamment d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (risque de compétition).

III.3. Métabolisme

La quétiapine est très largement métabolisée par le foie et moins de 5% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine ou les fèces. L'enzyme principalement responsable du métabolisme est le CYP450 3A4.

III.4. Elimination

Les temps de demi-vie d'élimination de la quétiapine et de son métabolite, la norquétiapine, sont respectivement de 7h et 12h.

III.5. Populations particulières de patients

Sexe	Propriétés pharmacocinétiques inchangées selon le sexe	/
Personnes âgées	Cl _{quétiapine} 30 à 50% inférieure chez les sujets âgés	Adapter la dose
Troubles de la fonction rénale	Cl _{quétiapine} 25% inférieure	Inutile d'adapter la dose
Troubles de la fonction hépatique	Cl _{quétiapine} 25% inférieure	Adapter la dose (car forte métabolisation hépatique)

Tableau N°11 : Populations particulières de patients (Brochure destinée aux professionnels de santé, AstraZeneca, 2011)

IV/Précautions d'emploi et contre-indications

Le XEROQUEL[®] est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 3A4. L'administration concomitante d'inhibiteurs de ce cytochrome est donc formellement contre-indiquée sous peine de provoquer un surdosage en quétiapine par diminution de la métabolisation de celle-ci.

Il faut donc proscrire, par exemple, les inhibiteurs de protéase du VIH, les antifongiques azolés et certains antibiotiques de la famille des macrolides comme l'érythromycine et la clarithromycine.

Le XEROQUEL[®] est généralement déconseillé chez le malade parkinsonien et les sujets souffrant de glaucome et de troubles de la miction.

Par ailleurs, ce médicament doit être prescrit de manière particulière à certaines populations.

En effet, chez les insuffisants hépatiques, la dose initiale sera diminuée à 50mg/jr quelque soit l'indication thérapeutique. Ceci s'explique par le fait que la quétiapine est métabolisée par le foie. Chez des personnes insuffisantes hépatiques, cette métabolisation est délétère, et l'utilisation de la quétiapine à trop forte dose expose à un risque de surdosage. A partir de la dose initiale, la posologie pourra être augmentée par paliers jusqu'à posologie efficace en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.

Chez les enfants et les adolescents, la prescription de XEROQUEL[®] n'est pas recommandée du fait du manque de données dans ce groupe de patients.

En ce qui concerne la grossesse, la sécurité et l'efficacité de cette molécule chez la femme enceinte n'ont pas encore été établies. De même le degré d'excrétion de la quétiapine dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, l'administration de XEROQUEL[®] dans ces deux cas est fortement déconseillée. Cependant, si les bénéfices escomptés prévalent sur les risques encourus (risque suicidaire par exemple), une exception à prescrire pourra être faite chez la femme enceinte.

Des précautions sont également à prendre lors de la prescription de ce médicament chez la personne âgée. La posologie initiale sera diminuée à 50mg/j et sera augmentée jusqu'à posologie efficace par paliers. Il faudra également, dans le cadre d'une prescription chez un sujet âgé, accentuer la surveillance du profil métabolique du fait d'un risque accru de troubles de la glycémie.

Par ailleurs, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez des patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires.

V/Interactions

Comme nous l'avons cité précédemment, le XEROQUEL[®] est notamment contre-indiqué avec les médicaments inhibiteurs du CYP450 3A4 en raison d'un risque de surdosage.

De même les médicaments inducteurs de ce cytochrome sont responsables d'une interaction pharmacocinétique avec le XEROQUEL[®]. En effet, en cas d'administration concomitante, on observera une accélération de la métabolisation de l'antipsychotique ce qui mettra en jeu l'efficacité du traitement.

Par ailleurs, il est déconseillé de boire du jus de pamplemousse lorsque l'on suit un traitement par XEROQUEL[®], celui-ci étant inhibiteur enzymatique du CYP450 3A4.

Les médicaments utilisés pour lutter contre la maladie de Parkinson sont des agonistes dopaminergiques centraux. Il est donc absolument contre-indiqué de les associer aux neuroleptiques, leurs effets pharmacologiques étant en tout point opposés.

Enfin, en raison des effets principaux de la quétiapine sur le système nerveux central, XEROQUEL[®] doit être utilisé avec précaution en association avec d'autres médicaments à action centrale ainsi qu'avec l'alcool.

VI/Effets indésirables

VI.1. Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables observés sont directement liés à l'action pharmacologique du XEROQUEL®.

Ci-dessous, un tableau présentant les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 1/10 et compris entre 1/10 et 1/100) lors d'un traitement par la quétiapine.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombocytopénies	
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie	liée au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit	liée au blocage des récepteurs H1
Affections psychiatriques	Rêves anormaux et cauchemars	
Affections du système nerveux	Syndromes extra-pyramidaux, somnolence, sédation	liés au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie nigro-striée Sédation imputée au blocage des récepteurs H1
Affections cardiaques	Tachycardie	liée au blocage des récepteurs $\alpha 1$
Affections oculaires	Vision voilée	
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	liée au blocage des récepteurs $\alpha 1$
Affections respiratoires	Rhinite	
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche, constipation, dyspepsie	liées au blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques
Affections des organes de la reproduction	Dysfonction sexuelle, galactorrhée	liées au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire

Troubles généraux	Symptômes de sevrage à l'arrêt, asthénie	
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	Hyperthermie, rigidité musculaire, altération des facultés mentales, signes d'instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels que : élévation de la créatinine phospho kinase (CPK), myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë, ou une hyperthermie inexpliquée non accompagnée d'autres signes de SMN.	

Tableau N°12 : Effets secondaires du XEROQUEL® (Brochure destinée aux professionnels de santé, AstraZeneca, 2011)

Focus sur le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) :

Ce syndrome apparaît habituellement rapidement après l'instauration du traitement par neuroleptique. La personne devient raide, fiévreuse et mutique. Si le syndrome n'est pas rapidement détecté, il peut engendrer la mort. Les formes sévères de ce syndrome sont rares et des formes légères peuvent disparaître spontanément. La sévérité est le plus souvent liée à la prise de hautes doses d'antipsychotiques.

Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN tous les médicaments antipsychotiques doivent être arrêtés.

VI.2. Cas rapportés dans la littérature scientifique

La quétiapine est commercialisée depuis 1997 au Canada. Les Canadiens ont donc davantage de recul vis-à-vis de l'utilisation de cet antipsychotique que les Français. Un certain nombre d'effets indésirables ont notamment été rapportés depuis la commercialisation.

En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé décrit, dans une étude datant de 2007, des effets indésirables liés à l'utilisation de SEROQUEL® (Nom de commercialisation anglo-saxon) :

De 1997 à 2006, The Health Canada a reçu 615 cas et diverses réactions suspectés d'être liés à l'utilisation de quétiapine. Sur ces 615 cas d'effets indésirables rapportés, neuf étaient des pancréatites et onze des thrombocytopenies. La Health Canada alerte alors sur le fait que ces effets indésirables imputés à la quétiapine ne sont en aucun cas mentionnés dans la monographie du médicament (Canadian Product Monograph- AstraZeneca Canada Inc. : 2006).

Par ailleurs, les neuf cas de pancréatite rapportés concernaient des patients âgés de 24 à 71 ans. Dans cinq de ces cas, la quétiapine était la seule molécule suspectée responsable des pancréatites observées.

En ce qui concerne les cas de thrombocytopénies, ils concernaient également des patients de tout âge, entre 28 et 84 ans. Pour six de ces cas, la quétiapine était le seul médicament incriminé. (Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : http://whqlibdoc.who.int/druginf/21_2_2007.pdf)

D'autres effets indésirables ont été rapportés dans d'autres pays notamment en Inde. (*Sujata S, Manisha S, Amit M. [Dose-dependant galactorrhea with quetiapine] Indian Journal of Psychiatry. 2010 Oct-Dec;52(4):371-372, PubMed PMID: PMC3025166*)

La revue *Indian Journal of Psychiatry* (décembre 2010) présente un cas d'hyperprolactinémie et de galactorrhée chez une femme adulte. Il s'agit de Mme DC, une femme de 40 ans atteinte de troubles bipolaires depuis 9 ans. Traitée à l'origine de sa maladie par du carbonate de lithium et du valproate de sodium, ces traitements n'ont pas permis la stabilisation de la pathologie et la patiente a développé des troubles extrapyramidaux avec la risperidone. Par ailleurs, sous olanzapine, la patiente a pris du poids de manière très rapide ce qui a conduit à l'arrêt du traitement.

La quétiapine fut alors introduite et associée au traitement de la patiente lors d'un épisode maniaque avec pour objectif une prévention de la survenue de ce type d'épisodes. La posologie de départ était de 400mg par jour sur une période de 3 semaines. La patiente répondant bien au traitement, il a donc été poursuivi en augmentant progressivement les doses. Mais après 2 mois sous quétiapine, la patiente s'est plainte d'aménorrhée et de galactorrhée. Un dosage sanguin de prolactine a donc été réalisé et les résultats furent les suivants : prolactinémie à 45 ng/mL (valeurs normales entre 2,80 et 29,20 ng/mL), bien au-dessus de la valeur normale.

D'autres examens ont été réalisés de manière à expliquer les troubles observés chez la patiente : un test de grossesse, qui s'est révélé négatif, et une exploration de la fonction thyroïdienne qui a permis d'exclure l'hypothyroïdisme comme cause de la galactorrhée, la fonction thyroïdienne étant normale.

La quétiapine fut donc alors tenue comme responsable des effets indésirables observés chez cette patiente. La posologie a alors été diminuée à 250mg par jour sur les deux semaines qui ont suivi. Les problèmes de galactorrhée ont été résolus en une semaine ; par contre la patiente a dû attendre deux mois avant de retrouver un cycle menstruel normal. Enfin, après avoir diminué la posologie, un dosage de prolactine dans le sang a de nouveau été réalisé et la prolactinémie s'est révélée normale (11,89 ng/mL). Le traitement par quétiapine pour cette patiente a été conservé mais à posologie réduite.

Ce cas nous amène à conclure que la quétiapine, comme tous les autres antipsychotiques, peut induire des effets indésirables. A noter que les antipsychotiques typiques sont responsables de plus d'effets indésirables que les atypiques (type quétiapine). Il est donc prudent, face à ce type de cas, de prendre en considération que la survenue de galactorrhée et d'aménorrhée sous quétiapine est relativement rare et surtout dose-dépendante. Pour limiter la survenue d'effets indésirables, on peut augmenter progressivement les doses et les diminuer en cas d'intolérance. Dans ce cas, les prescripteurs ont préféré diminuer la posologie de quétiapine plutôt que de changer d'antipsychotique, car cette molécule présente le profil de tolérance le plus favorable et est responsable de très peu d'effets indésirables.

La survenue d'effets indésirables sous quétiapine est dose-dépendante. Il est donc préconisé d'augmenter progressivement la posologie et de trouver le juste dosage entre efficacité clinique et tolérance individuelle du patient.

Par ailleurs, l'arrêt du traitement sous quétiapine, (comme tous les antipsychotiques) doit se faire progressivement sur au moins une à deux semaines pour éviter le syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement, syndrome associant insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité.

Les facteurs de risque de syndrome de sevrage sont : une posologie élevée, une durée de traitement prolongée, un arrêt brutal du traitement, et dépendent des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.

La conduite à tenir est de :

- rassurer le patient sur le caractère transitoire de ses symptômes,
- ré-instaurer temporairement, si nécessaire, la posologie antérieure d'antipsychotique
- puis assurer un sevrage du traitement encore plus progressif.

Il est recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.

VI.3. Situation au service de pharmacovigilance du CHU de Nantes

Après avoir contacté le Docteur Veyrac, responsable du service de pharmacologie clinique au CHU de Nantes, celle-ci me signale que les données chiffrées concernant les notifications à propos du XEROQUEL[®] sont confidentielles.

Je n'ai donc pas réussi à obtenir d'informations concernant le XEROQUEL[®] au sein du CHU de Nantes.

VII/Surveillance clinique et biologique au cours du traitement

VII.1. Suivi général du traitement par antipsychotiques (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, pages 44-45)

VII.1.1. Évaluations à réaliser avant la mise sous traitement antipsychotique

- Le poids et la taille doivent être mesurés, la glycémie plasmatique, les lipides doivent être dosés.
- Un ECG doit être réalisé pour les patients ayant un ATCD cardiovasculaire ou un facteur de risque cardiovasculaire.

VII.1.2. Évaluations au cours du traitement

- Les signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et fatigue) doivent être recherchés chez les patients traités par antipsychotiques atypiques.

- Une glycémie systématique est recommandée avant traitement : pour l’olanzapine, la clozapine et plus généralement pour les neuroleptiques.
- Une surveillance régulière est recommandée afin de détecter toute anomalie de la glycémie chez les patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque pouvant favoriser le développement d’un diabète.
- Une recherche des signes ou des symptômes évoquant un syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est indispensable : hyperthermie, rigidité musculaire, altération des facultés mentales et signes d’instabilité neurovégétative (instabilité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s’ajouter des signes tels que : élévation de la créatinine phospho-kinase (CPK), myoglobinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d’autres signes de SMN.
- Le poids des patients devrait être mesuré au minimum tous les 3 mois la première année et plus souvent en cas d’augmentation de celui-ci.
- La glycémie et lipidémie doivent être surveillées tous les 3 mois et plus souvent en cas d’augmentation de celles-ci.
- Les taux de prolactine doivent être effectués si le patient développe des symptômes d’hyperprolactinémie augmentée : une baisse de la libido, une dysfonction sexuelle, des anomalies des menstruations, une gynécomastie ou une galactorrhée pour les patients recevant de la rispéridone.
- En cas d’arrêt des antipsychotiques, cet arrêt doit être progressif.

VII.1.3. Arrêt des antipsychotiques

Si le patient reçoit un autre traitement psychotrope, l’arrêt de l’antipsychotique peut se faire sur une durée de 4 semaines. Sinon, l’arrêt de l’antipsychotique doit se dérouler sur une période de 3 mois.

VII.1.4. Informations à donner au patient

Le patient doit être informé du risque de la prise de poids, de l’aggravation d’un diabète préexistant, d’un syndrome malin neuroleptique avec les antipsychotiques.

VII.2. Suivi métabolique

Une aggravation du profil métabolique individuel est possible lors du traitement par XEROQUEL[®]. Cet effet indésirable se manifeste généralement à long terme après quelques semaines de traitement.

On observe une prise de poids, suivie d'une augmentation de la glycémie et des lipides, en particulier des triglycérides. Ces effets peuvent diminuer jusqu'à 20 ans l'espérance de vie des malades. (Bernades-Genisson V. *et al*, 2011)

Les conséquences de ces troubles métaboliques sont de deux ordres :

- Augmentation du risque diabétogène : l'élévation du nombre de cas de diabète de type 2 chez les patients traités par antipsychotiques est significative. Comme nous l'avons vu précédemment, cet effet métabolique est dû au blocage des récepteurs H1.
- Augmentation du risque cardiovasculaire : le risque de développer des pathologies cardiovasculaires notamment des infarctus augmente significativement chez le malade traité par neuroleptiques, par rapport au sujet non traité. Les molécules atypiques comme la quétiapine, présentent un risque plus important que celles de première génération. (Bernades-Genisson V. *et al*, 2011)

En résumé, l'utilisation de neuroleptiques de deuxième génération ne permettant pas de diminuer la surmortalité liée à l'usage de cette classe thérapeutique, il est donc nécessaire de prendre en charge les patients de manière cliniquement appropriée.

En France, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) préconise un suivi cardiométabolique régulier pour les patients traités par n'importe quel antipsychotique, y compris par le XEROQUEL[®], selon les modalités ci-après.

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	Tous les 5 ans
Poids et IMC	X	X	X	X		
Périmètre Ombilical	X					
Glycémie à jeun	X		X		X	
Bilan lipidique	X		X			X
Pression artérielle	X		X		X	

T0 : avant le traitement / M1 : 1 mois après le début du traitement / M3 : 3 mois après le début du traitement

Tableau N°13 : Suivi cardiométabolique préconisé par l'ANSM, Juin 2011

(http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf)

Cette surveillance au cours du traitement est validée également dans d'autres pays comme aux USA.

En effet, un article publié en 2004 par la WHO fait le point sur le suivi obligatoire des patients sous antipsychotiques. La US FDA (United States Food and Drug Administration) recommande que tout traitement par antipsychotique atypique soit associé à une surveillance notamment de la survenue d'hyperglycémie et de ses symptômes (polydypsie, polyurie, polyphagie et asthénie). Les patients présentant des facteurs de risque de survenue de diabète doivent être soumis à un dépistage avant l'introduction d'un traitement par un antipsychotique et doivent également être soumis à des examens réguliers pendant leur traitement de manière

à diminuer le risque de développer des complications métaboliques sérieuses. (http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2004_3.pdf)

En Janvier 2004, le laboratoire pharmaceutique AstraZeneca, commercialisant la quétiapine fumarate (SEROQUEL[®]) au Canada, a alerté les professionnels de santé sur le fait que les patients doivent être suivis par des contrôles glycémiques réguliers avant de commencer le traitement. En Avril 2004, le laboratoire a insisté sur le fait qu'outre le suivi pré-traitement, les patients doivent être également soumis à des suivis réguliers de la glycémie pendant celui-ci.

Les patients qui prennent du poids au cours de leur traitement antipsychotique doivent être pris en charge de manière appropriée. Il est alors recommandé de :

- Conseiller un régime.
- Faire réaliser des exercices physiques réguliers.
- Proposer au patient une prise en charge de sa surcharge pondérale auprès des services spécialisés, ou de proposer une prise en charge par une diététicienne (acte non remboursé).
- Les régulateurs de l'appétit à des doses élevées (sibutramine, topiramate (hors AMM)) ne sont pas recommandés en raison du risque de dépression. (Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, page 37)

VIII/Surdosage et dépendance

VIII.1. Surdosage

Les symptômes observés en cas de surdosage en quétiapine sont les suivants : somnolence, sédation, tachycardie et hypotension.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de cette molécule.

Si les symptômes de surdosage sont sévères, des soins intensifs sont recommandés. Ils consistent à assurer et maintenir les voies aériennes, à assurer une oxygénation et une ventilation adéquates et à contrôler et maintenir le système cardiovasculaire.

Un lavage gastrique peut être indiqué en cas de surdosage important et doit être pratiqué dans l'heure suivant l'intoxication pour être efficace. L'administration de charbon actif peut éventuellement être envisagée.

Pour finir, une surveillance clinique étroite du patient doit être maintenue jusqu'à sa guérison.

Un cas d'intoxication après consommation d'une dose très élevée de quétiapine a été publié en Janvier 2010 par le magazine Case Report Medicine. (*Müller C, Reuter H, Dohmen C. [intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects] Case Reports in Medicin. 2009;2009:371698, PubMed PMID: PMC2804057*)

Il s'agit du cas d'une jeune femme de 32 ans (62kg) atteinte de schizophrénie paranoïde, hallucinatoire et de dépression qui a été découverte par son compagnon 26 heures après avoir ingéré 36g de quetiapine (soit 120 comprimés à 100mg et 80 comprimés à 300mg).

Cette femme avait déjà tenté de se suicider 10 ans auparavant par ingestion d'halopéridol. On précise, dans cet article, que la patiente ne présentait aucun antécédent médical particulier (pas de dysrythmies cardiaques, d'hypertension artérielle ni de troubles thyroïdiens).

Le service des urgences a trouvé la patiente dans un état comateux répondant seulement aux stimulations douloureuses profondes (Glasgow à 9), normotensive (127/83 mmHg), hyperglycémique (8,96mmol/L) et tachycarde.

Ces différents symptômes s'expliquent par la pharmacologie de la quetiapine. La tachycardie est expliquée par l'effet anticholinergique de la molécule.

Les symptômes observés au niveau du système nerveux central (coma, somnolence) sont dus principalement aux effets antagonistes de la quetiapine sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂ et sur les récepteurs dopaminergiques D₂.

Pendant le transport jusqu'à l'hôpital ont été perfusé 40mg de furosémide et 1000mL de soluté salin en intraveineuse pour favoriser l'élimination et prévenir la survenue d'une éventuelle hypotension.

A l'admission en unité de soins intensifs, la patiente a été intubée et un lavage gastrique a été réalisé. Le bilan biologique à l'admission est satisfaisant (fonction rénale et hépatique normales, bilan électrolytique normal) à l'exception du taux de glucose anormalement élevé (8,12 mmol/L), de la CRP (32mg/L), de la TSH (6mU/L qui augmente 8h après à 8,56mU/L) et des leucocytes à $12.06 \times 10^9/L$.

L'hyperglycémie est liée aux effets antagonistes sur les récepteurs 5-HT₂, l'antagonisme 5-HT₂ ayant pour conséquence une diminution de la sensibilité à l'insuline. Cet effet de la quetiapine explique à la fois l'hyperglycémie retrouvée dans les cas d'intoxications mais aussi les troubles de la glycémie observés lors d'un traitement à posologie recommandée (d'où une surveillance nécessaire au cours du traitement).

L'électrocardiogramme de surveillance à 36 heures post-ingestion révèle une augmentation légère de l'intervalle QT.

Le lendemain de l'admission, les fonctions cardiaques et respiratoires étaient stables et l'état de conscience de la patiente favorable, elle fut donc extubée et transférée dans le service de psychiatrie.

Le tableau ci-après, correspond au bilan biologique de la patiente durant son hospitalisation. Il permet de constater quelles ont été les perturbations observées lors de l'intoxication et dans quel délai ces perturbations biologiques se sont normalisées. Encadrées en rouge, figurent les perturbations les plus importantes observées.

Table 1

Parameter	Time after ingestion of quetiapine								
	26 h	28 h	29 h	32 h	37 h	51	62 h	140 h	331 h
Laboratory data:									
Quetiapine, µg/L		4220		2770		64	64		
Na ⁺ , mmol/L			137		140		141	138	138
K ⁺ , mmol/L			3.6		4.6		4.0	3.6	4.3
Cl ⁻ , mmol/L					123		116	105	105
Glucose, mmol/L	8.96		8.12		5.94		5.04	5.66	5.49
CK, U/L			333		317		355	69	66
Leucocytes (×10 ⁹ /L)			12.06		6.61		6.23	6.21	5.46
CRP, mg/L			32		76		96	11	<3
Free T3, ng/L			2.8		2.1		2.6		
Free T4, ng/L			18.6		14.1		12.0		
TSH, mU/L			6.04		8.56		3.35		
Vital parameters:									
BP syst., mmHg	127		110		120		130	130	
BP diast., mmHg	83		70		80		70	70	
HR, beats/min	140		120		90		85	85	
RR, resp./min	12		12		8		8		
QTc [ms]					436		404		368

CK: creatin kinase, CRP: c-reactive protein, T3: triiodothyronine, T4: tetraiodothyronine, TSH: thyroid-stimulating hormone, BP: blood pressure, HR: heart rate, RR: respiratory rate, QTc: cardiac QT interval (at a standardized heart rate of 60/minute).

Figure N°7 : Bilan biologique de la patiente au cours de son hospitalisation (Müller C, Reuter H, Dohmen C. [intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects] Case Reports in Medicin. 2009;2009:371698, PubMed PMID: PMC2804057)

La figure ci-dessous correspond à la droite d'élimination de la quétiapine lors de l'intoxication par ingestion de 36g de SEROQUEL® chez une patiente de 32 ans.

La ligne pleine représente le modèle d'élimination attendu en cas de résorption réduite.

La ligne pointillée représente le modèle d'élimination attendu chez des patients présentant des paramètres pharmacocinétiques et une résorption normale.

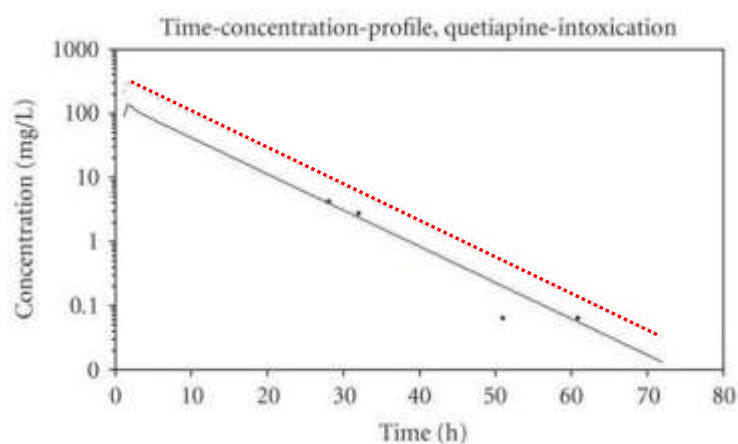


Figure N°8 : Cinétique d'élimination de la quétiapine lors de l'intoxication par ingestion de 36g de SEROQUEL® chez une patiente de 32 ans (Müller C, Reuter H, Dohmen C. [intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects] Case Reports in Medicin. 2009;2009:371698, PubMed PMID: PMC2804057)

Le cas décrit est le premier cas reporté d'intoxication avec une telle quantité de quétiapine (580mg/kg). Ce cas survenant chez une personne jeune et en bonne santé, est donc assez révélateur des effets observés en cas d'intoxication.

Il est important de noter qu'en dépit d'une forte dose de quétiapine ingérée, la patiente a retrouvé un état clinique normal sans symptômes résiduels.

VIII.2. Dépendance

VIII.2.1. Cas rapportés dans la littérature scientifique

On retrouve dans la littérature des cas de dépendance à la quétiapine. La revue Substance Abuse (2011) présente le premier cas de dépendance à cette molécule. (*Yargic I, Ceferov C. [Quetiapine dependence and withdrawal : a case report] Substance Abuse 2011 Jul;32(3):168-9, PubMed PMID: 21660879*)

Il s'agit d'un homme de 37 ans, pris en charge par le département de psychiatrie de l'université d'Istanbul, car il ne pouvait pas contrôler son utilisation de quétiapine. Ce patient avait des antécédents de dépendance aux benzodiazépines et à l'alcool, ainsi que d'abus de cannabis.

Il aurait consommé de manière abusive de la quétiapine et aurait souffert de son retrait quand le sevrage du médicament a été mis en place.

Les auteurs de l'article concluent : « Cette affaire, ainsi que d'autres semblables, indiquent que, même si la quétiapine peut être bénéfique pour traiter certains patients souffrant de troubles addictifs, il faut être prudent lors de son utilisation pour traiter les patients avec des dépendances aux médicaments ou à l'alcool. »

Aux Etats-Unis, récemment, des rapports d'abus de médicaments, en particulier par voie intra-nasale et IV, ont été décrits. Trois cas de mauvaise utilisation orale de la quétiapine sont présentés.

La publication conclut que les cliniciens doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prescrivent la quétiapine à des patients à risque d'abus de substances.

TABLE. Published quetiapine abuse case reports.

Author, publishing date	Patient diagnosis	Substances used together with quetiapine	Method of use
Hussain et al., 2005	Polysubstance dependence Depression Borderline personality disorder	Not indicated	Intravenous injection
Waters et al., 2007	Polysubstance dependence	Cocaine	Intravenous injection
Morin, 2007	Schizoaffective disorder (bipolar type) Polysubstance abuse Tobacco dependence Personality disorder	Aspirin	Intranasal
Pierre et al., 2007	Not indicated	Not indicated	Intranasal
Pinta et al., 2007	Opiate abuse Generalized anxiety disorder	Clonidine	Oral
Inciardi et al., 2007	Not indicated	Olanzapine, alprazolam, alcohol, marijuana, cocaine	Oral
Reeves et al., 2007	Alcohol dependence Alprazolam, diazepam abuse Benzodiazepine dependence	Not indicated	Oral
	Bipolar affective disorder	Not indicated	Oral
Murphy et al., 2008	Not indicated	Not indicated	Oral
Evren et al., 2009	Heroin dependence, Marijuana, benzodiazepine, alcohol abuse, Epilepsy	Sodium valproate, lamotrigine, diazepam, analgesic, antiemetic, anti-diarrheic drugs, mirtazapine	Intranasal
	Polysubstance dependence	Diazepam, analgesic, antiemetic, anti-diarrheic drugs, risperidone, chlorpromazine	Oral
	Polysubstance dependence	Diazepam, analgesic, antiemetic, anti-diarrheic drugs	Oral

Figure N°9: Cas rapportés d'abus de médicaments aux Etats-Unis (Extrait de [*Quetiapine in substance use disorders, abuse and dependence possibility: a review*] 2010)

VIII.2.2. Situation au centre d'évaluation et d'informations sur la pharmacodépendance de Nantes (CEIP)

Après avoir contacté Mme Guerlais, praticien attaché au CEIP de Nantes, celle-ci m'a informée qu'à ce jour, aucun cas d'abus de consommation de XEROQUEL[®] n'a été déclaré à son service. Néanmoins il s'agit d'un médicament psychotrope, et comme toute autre médicament, substance ou autre produit psychoactif, si un abus ou une dépendance au XEROQUEL[®] est constaté par un professionnel de santé, il doit être notifié au CEIP auquel il appartient.

TROISIEME PARTIE:

PLACE DANS LA STRATEGIE
THERAPEUTIQUE ACTUELLE

I/Médicaments comparables au XEROQUEL®

I.1. Médicaments de même classe pharmacologique

Le XEROQUEL® est un nouvel antipsychotique dit de deuxième génération (ou atypiques). Les antipsychotiques étant connus depuis les années 1980, d'autres molécules font partie de cette famille ; les voici répertoriées dans le tableau ci-dessous.

I.1.1. Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)	SMR (Service Médical Rendu)
Aripiprazole (ABILIFY®)	<ul style="list-style-type: none">Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus.Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.	Important
Olanzapine (ZYPREXA®)	<ul style="list-style-type: none">Traitement de la schizophrénie. Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.	Important
Risperidone (RISPERDAL®)	<ul style="list-style-type: none">Traitement de la schizophrénie.Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.	Important
Amisulpride (SOLIAN®)	<ul style="list-style-type: none">Traitement de la schizophrénie.	Important
Clozapine (LEPONEX®)	<ul style="list-style-type: none">Patients schizophrènes résistants au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.	Important

Tableau N°14 : Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération (Avis de la Commission de transparence de l'HAS, 8 Juin 2011, p. 3)

I.1.2. Antipsychotiques conventionnels ou de première génération

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM	SMR
Cyamémazine (TERCIAN [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. 	Important
Chlorpromazine (LARGACTIL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Flupentixol (FLUANXOL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Fluphénazine (MODITEN [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Halopéridol (HALDOL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Lévomépromazine (NOZINAN [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. 	Important
Loxapine (LOXAPAC [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Pimozide (ORAP [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques chroniques. 	Important
Pipotiazine (PIPORTIL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Propériciazine (NEULEPTIL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Sulpiride (DOGMATIL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	Important
Zuclopenthixol (CLOPIXOL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques chroniques. ▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. 	Important

Tableau N°15 : Antipsychotiques conventionnels ou de première génération (Avis de la Commission de transparence de l'HAS, 8 Juin 2011, p.4)

I.2. Médicaments à même visée thérapeutique dans les troubles bipolaires

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM dans le traitement des troubles bipolaires	SMR
Lithium (NEUROLITHIUM [®] , TERALITHE [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. ▪ Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. 	Important
Carbamazépine (TEGRETOL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. ▪ Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque 	Important
Divalproate de sodium (DEPAKOTE [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode 	Important
Valpromide (DEPAMIDE [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine. L'efficacité de DEPAMIDE[®] n'a pas été démontrée dans le traitement des accès aigus survenant au cours des troubles bipolaires (épisodes maniaque ou dépressif). 	Important
Lamotrigine (LAMICTAL [®])	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. LAMICTAL[®] n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. 	Important

Tableau N°16 : Médicaments à même visée thérapeutique que le XEROQUEL[®] dans les troubles bipolaires (Avis de la Commission de transparence de l'HAS, 8 Juin 2011, p. 4)

I.3. Comparaison des effets indésirables induits par les antipsychotiques de deuxième génération

Table 3. Adverse-Effect Profiles of Atypical Antipsychotics (adopted from Worrel et al., 2000).

Adverse Effect	Severity ^a			
	Clozapine	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine
Anticholinergic effects	+++	0	++	0
Agitation	0	++	+ ^b	0/+
Seizures	+++ ^b	+	+	+
Sedation	+++	+	++	++
Orthostatic dizziness or hypotension	+++	++	++	++
Prolactin elevations	0	+ ^b	++ ^b	0
Weight gain or increased appetite	+++	++	+++ ^b	++ ^b

^a 0 = none, 0/+ = minimal, + = mild, ++ = moderate, +++ = severe.

^b Dose-related effect.

Tableau N°17 : Comparaison des effets indésirables des antipsychotiques typiques versus antipsychotiques atypiques (<http://www.who.int/intellectualproperty/topics/ip/Toomanydrugs2001.pdf>)

Ce tableau permet de mettre en évidence que la quétiapine présente un profil de tolérance assez favorable en comparaison aux autres antipsychotiques atypiques les plus utilisés. En fonction du patient à traiter, on pourra choisir l'un ou l'autre des antipsychotiques en fonction des effets indésirables qu'ils sont susceptibles de provoquer. Par exemple, on utilisera plutôt des drogues dénuées d'effets anticholinergiques chez des patients qui ont déjà un système cholinergique défaillant.

II/Analyse des données disponibles (Avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, 8 Juin 2011)

Pour évaluer la place de la quétiapine dans la stratégie thérapeutique actuelle, nous allons nous appuyer sur le rapport de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé, 8 Juin 2011 (pages 5-23).

II.1. Efficacité dans le traitement de la schizophrénie

II.1.1. Méthode d'étude : étude internationale multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée vs placebo.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du XEROQUEL[®] chez les patients schizophrènes atteints de schizophrénie aiguë.

La durée d'étude était de 6 semaines et les patients étaient âgés de 18 à 65 ans, en ambulatoire ou hospitalisés.

L'étude a porté sur 3 groupes de patients.

II.1.2. Critères d'évaluation

Critère principal d'efficacité : diminution du score total sur l'échelle des symptômes psychotiques PANSS après 6 semaines de traitement.

Evaluation de la tolérance.

II.1.3. Résultats de l'étude

L'étude a démontré que le score PANSS total après 6 semaines a diminué dans tous les groupes de traitement y compris le groupe placebo.

II.1.4. Conclusion dans le traitement de la schizophrénie

Dans le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie, après 6 semaines de traitement, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude, différente du placebo dans une étude tandis que dans une autre étude, les résultats sont fonction de la dose de quétiapine : supériorité sur le placebo démontrée pour quétiapine LP 600mg/j mais pas pour les autres doses de traitement.

Dans la prévention des rechutes, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude.

II.2. Efficacité dans le traitement des troubles bipolaires

II.2.1. Dans le traitement des épisodes aigus maniaques (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)

II.2.1.1. Méthode d'étude

Cinq études randomisées en double aveugle comparatives vs placebo :

- Une étude avec quétiapine LP en monothérapie,
- Deux études avec quétiapine LI en monothérapie,
- Deux études avec quétiapine LI en association au lithium ou au divalproate.

II.2.1.2. Résultats de l'étude

En monothérapie : la diminution des symptômes à 3 semaines a été supérieure dans les groupes quétiapine par rapport aux groupes placebo.

En association avec un thymorégulateur : l'association quétiapine + lithium ou divalproate a été supérieure au lithium ou divalproate + placebo sur la réduction des symptômes maniaques à 3 semaines.

II.2.2. Dans le traitement des épisodes dépressifs (en monothérapie)

II.2.2.1. Méthode d'étude

Cinq études randomisées en double aveugle comparatives vs placebo dont une avec quétiapine LP.

II.2.2.2. Critère principal d'efficacité

Dans les cinq études, le critère principal a été l'évolution du score de symptômes dépressifs sur l'échelle MADRS après 8 semaines de traitement.

II.2.2.3. Résultats de l'étude

Après 8 semaines de traitement, l'amélioration du score de symptômes dépressifs sur l'échelle MADRS a été supérieure dans les groupes quétiapine à celle des groupes placebo dans les cinq études.

Dans les cinq études, le taux de patients répondeurs a été plus élevé dans les groupes quétiapine que dans les groupes placebo après 8 semaines de traitement.

Le taux de patients en rémission a été plus élevé dans les groupes quétiapine que dans les groupes placebo après 8 semaines de traitement.

II.2.3. Dans la prévention des récurrences (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)

II.2.3.1. Méthode d'étude

Trois études randomisées en double aveugle « d'arrêt de traitement » visant à évaluer la supériorité de la quétiapine LI sur le placebo dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire de type 1 :

- Deux études avec quétiapine LI en association à un thymorégulateur,
- Une étude avec quétiapine LI en monothérapie.

II.2.3.2. Résultats de l'étude

L'association thymorégulateur + quétiapine a été supérieure au thymorégulateur + placebo sur le délai de récurrence d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif).

II.2.4. Conclusion dans le traitement des troubles bipolaires

Dans le traitement aigu des épisodes maniaques, en monothérapie la quétiapine a été supérieure au placebo mais en association à un thymorégulateur, la quétiapine n'a pas démontré de supériorité par rapport au thymorégulateur seul.

Dans le traitement aigu des épisodes dépressifs, en monothérapie après 8 semaines de traitement, la quétiapine a été supérieure au placebo dans cinq études avec quétiapine LI et une étude avec quétiapine LP.

Dans la prévention des récurrences chez des patients préalablement stabilisés par quétiapine, la quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo et dans la prévention des récurrences chez des patients préalablement stabilisés par l'association quétiapine + thymorégulateur, l'association quétiapine + thymorégulateur a été supérieure au thymorégulateur seul.

II.3. Efficacité dans les traitements adjuvants des épisodes dépressifs majeurs

II.3.1. Méthode d'étude

Sept études randomisées ayant comparé la quétiapine au placebo :

- Deux études ayant évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant par la quétiapine LP dans les troubles dépressifs majeurs chez des patients pris en charge en ambulatoire ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.
- Cinq études ayant évalué l'efficacité de la quétiapine LP en monothérapie en première intention dans les troubles dépressifs majeurs (hors AMM de la quétiapine).

II.3.2. Critère principal d'évaluation

Variation du score MADRS à 6 semaines.

II.3.3. Résultats

Le traitement adjuvant par quétiapine LP à dose de 300mg/j a été supérieur au placebo sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive à 6 semaines dans les deux études.

Le taux de réponse à 6 semaines a été plus important avec la quétiapine LP 300mg/j que sous placebo mais il n'y a pas eu de différence entre quétiapine LP 150mg/j et le placebo.

II.3.4. Conclusion dans les traitements adjuvants des épisodes dépressifs majeurs

En traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs, le laboratoire a soumis deux études comparant la quétiapine LP au placebo. La quétiapine LP a montré une efficacité supérieure au placebo à 6 semaines en adjuvant du traitement antidépresseur chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un traitement antidépresseur en monothérapie.

Compte-tenu de l'absence d'étude comparant quétiapine à un traitement actif, des doutes sur la pertinence clinique de la différence entre le groupe quétiapine et le placebo sur l'échelle MADRS, du profil de tolérance médiocre et de l'absence de données de tolérance à long terme, on conclut que l'intérêt de la quétiapine dans cette indication est difficile à apprécier.

III/Place dans la stratégie thérapeutique actuelle

III.1. Définition du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

(http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr?xtmc=&xtcr=1)

III.1.1. Le SMR

Le SMR ou Service Médical Rendu est apprécié par la commission de transparence de l'ANSM.

Il s'agit d'un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée :

- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques ;
- Intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR (Service médical rendu) majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant (SMRI ou Service Médical Rendu Insuffisant) pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

III.1.2. L'ASMR

L'ASMR apprécie l'Amélioration du Service Médical Rendu par un médicament par comparaison aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse. L'évaluation de l'ASMR aboutit à plusieurs niveaux d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de la commodité d'emploi du médicament. :

- Amélioration majeure (niveau I)
- Amélioration importante (niveau II) : apport substantiel en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de tolérance au regard de l'importance (gravité et/ou fréquence) de la pathologie.
- Amélioration modeste (niveau III) en terme d'efficacité thérapeutique et/ou réduction des effets indésirables
- Amélioration mineure (niveau IV)
- Aucune amélioration (niveau V)
- Avis défavorable (niveau VI)

C'est la commission de transparence qui évalue le SMR et l'ASMR. La définition des différents niveaux d'ASMR permet de situer le médicament dans la stratégie thérapeutique et de définir quel sera son taux de remboursement.

La commission de transparence réévalue régulièrement les médicaments pour voir notamment, si un médicament mérite encore son taux de remboursement.

III.2. SMR (Avis de la Commission de transparence de l’HAS, 8 Juin 2011, page 24-29)

III.2.1. Dans le traitement de la schizophrénie

Les conclusions de la commission de transparence indiquent que le SMR du XEROQUEL LP® dans le traitement de la schizophrénie est **important**.

III.2.2. Dans le traitement des troubles bipolaires

	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères	Traitement des épisodes dépressifs majeurs	Prévention des récurrences chez des patients ayant déjà répondu à la quétiapine lors d’un épisode maniaque ou dépressif
SMR	important		

Tableau N°18 : SMR dans le traitement des troubles bipolaires

III.2.3. Dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

La commission de transparence considère qu’en l’état actuel du dossier et compte-tenu des alternatives disponibles, le service médical rendu par XEROQUEL LP® est **insuffisant** dans cette indication.

III.3. ASMR (Avis de la Commission de transparence de l’HAS, 8 Juin 2011)

III.3.1. Dans le traitement de la schizophrénie

En l’absence d’études comparatives à un traitement actif, XEROQUEL LP® n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (**ASMR de niveau V**) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans cette indication.

III.3.2. Dans le traitement des troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, XEROQUEL LP® n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (**ASMR de niveau V**).

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, XEROQUEL LP® apporte une amélioration du service médical rendu de **niveau IV** en l’absence d’alternative médicamenteuse ayant l’AMM.

III.4. Conclusion

III.4.1. Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, la quéliapine en monothérapie représente seulement une alternative supplémentaire de traitement aigu des épisodes maniaques.

III.4.2. Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, la quéliapine constitue un des traitements de première ligne.

III.4.3. Dans la prévention des récurrences chez des patients bipolaires ayant déjà répondu au traitement par la quéliapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif, la quéliapine n'a pas réellement montré son intérêt.

III.4.4. Il en est de même dans les troubles dépressifs majeurs.

QUATRIEME PARTIE :
ETUDE SUR LA
QUETIAPINE

***PARTIE N°1* : ETUDE SUR LES CENT
PREMIERES PRESCRIPTIONS DE
QUETIAPINE AU CHU DE NANTES**

***PARTIE N°2* : ETUDE DESCRIPTIVE
REALISEE SUR 70 PATIENTS TRAITES
PAR QUETIAPINE**

INTRODUCTION

L'arrivée de la quétiapine sur le marché français était très attendue des psychiatres, cette molécule étant un antipsychotique atypique ayant pour particularité d'être prescrit sur le continent nord américain en première ligne dans plusieurs indications.

Nous nous sommes ainsi intéressés aux cent premières prescriptions de quétiapine dans les différents services de psychiatrie du CHU de Nantes. Pour se faire, nous avons recueilli, à partir du logiciel de prescription utilisé à l'hôpital (CLINICOM SOINS), les dites prescriptions dans le but d'étudier différents items (sur un échantillon de 100 patients).

Cette première partie de l'étude, plutôt théorique s'est vue ensuite complétée par une deuxième partie, descriptive, de terrain menée par l'interne de médecine en stage dans le service. A partir des 100 prescriptions recensées, des questionnaires ont été distribués aux psychiatres hospitaliers ce qui a permis alors d'étudier en pratique les modalités de prescription de cette nouvelle molécule (sur un échantillon de 70 patients).

Ces deux sous-parties de notre étude ont permis d'obtenir des informations bien distinctes sur la quétiapine, nous détaillerons donc chacune d'entre elle dans cette dernière partie.

PARTIE N°1 : étude réalisée sur les 100 premiers patients traités par quétiapine au CHU de Nantes (Hôpital Saint-Jacques)

I/Déroulement et objectif de l'étude

C'est au cours de mon stage hospitalo-universitaire dans le service de psychiatrie du Professeur Jean-Marie Vanelle que m'a été proposé ce travail sur la quétiapine spécialisée en France sous le nom de XEROQUEL®.

Cette nouvelle molécule ayant obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au moment où je débutais mon stage (Décembre 2011), il m'a été demandé par mon chef de service, le professeur Vanelle de commencer cette étude.

L'objectif principal était de recenser les cent premières prescriptions de ce nouvel antipsychotique au sein des différents services de psychiatrie du CHU de Nantes (568 lits et places).

Pour se faire, j'ai utilisé principalement l'outil de prescription informatisée utilisé par les médecins hospitaliers, à savoir le logiciel CLINICOM SOINS (Société Intersystème). Ainsi nous avons atteint notre second objectif, qui était la collecte des modalités de prescription du XEROQUEL® :

- Evolution du nombre de prescriptions en fonction du temps
- Données sur l'évolution du traitement
 - o Prescription ou non de quétiapine en sortie d'hospitalisation
 - o Poursuite ou non du traitement au cours de l'hospitalisation

- Durée du traitement lorsque celui-ci n'est pas poursuivi
- Délai entre l'hospitalisation et l'instauration du traitement
- Posologies usuelles (initiales, efficaces)

II/Population étudiée

La première partie de l'étude a porté sur 100 patients suivis entre Novembre 2011 (AMM du XEROQUEL[®] obtenue le 23 Novembre 2011) et Mai 2012 soit une période de 6 mois.

Critères d'inclusion :

- patients hospitalisés dans les différents services de psychiatrie du CHU de Nantes
- hospitalisation à temps complet, HDS (Hôpital De Semaine), et HDJ (Hôpital De Jour)
- prescription de quétiapine au cours de l'hospitalisation

Echantillon :

- 100 patients hospitalisés
- Sexe :
 - 66 hommes
 - 34 femmes
- Age :
 - moyenne d'âge : 41 ans
 - médiane : 39 ans

III/Résultats de l'étude

III.1. Evolution du nombre de prescriptions en fonction du temps

La figure ci-dessous présente l'évolution du nombre de prescriptions de quétiapine en fonction du temps.

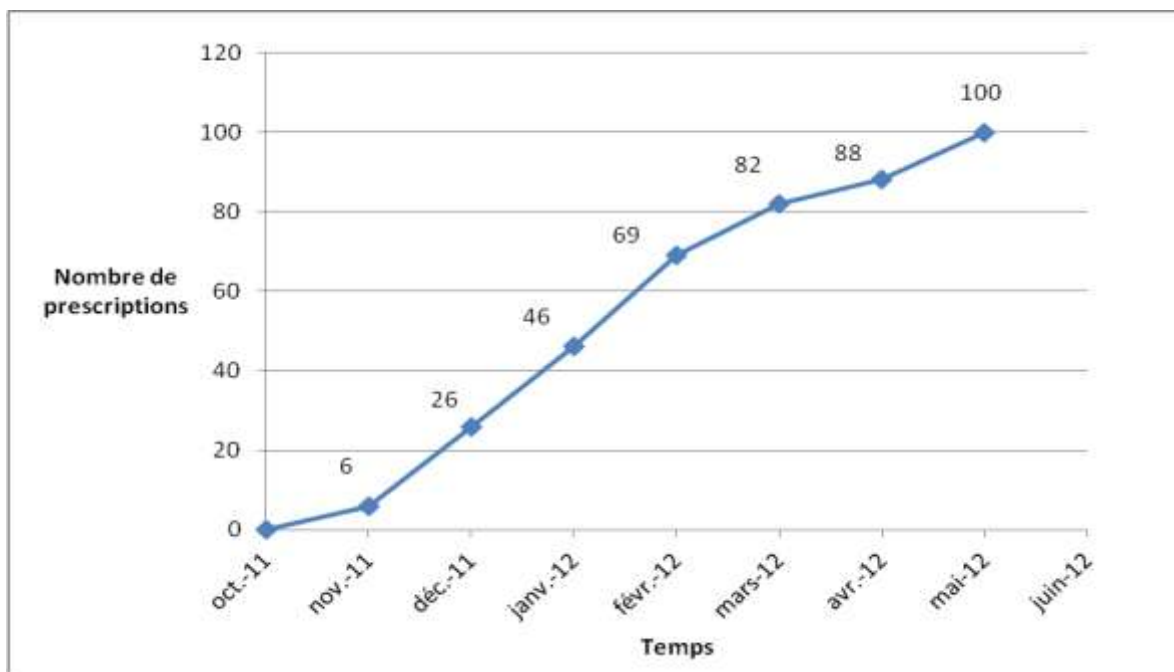


Figure N°10 : Evolution du nombre de prescription de quétiapine en fonction du temps au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

On s'aperçoit que la quétiapine voit son nombre de prescriptions augmenter au cours du temps. En effet, celle-ci passe de 6 prescriptions au moment de sa mise sur le marché en France en Novembre 2011 à 100 six mois plus tard. Ce graphique traduit donc une évolution croissante de la prescription de quétiapine, ce qui signe l'intérêt porté par les psychiatres hospitaliers pour cette nouvelle thérapeutique.

III.2. Evolution du traitement

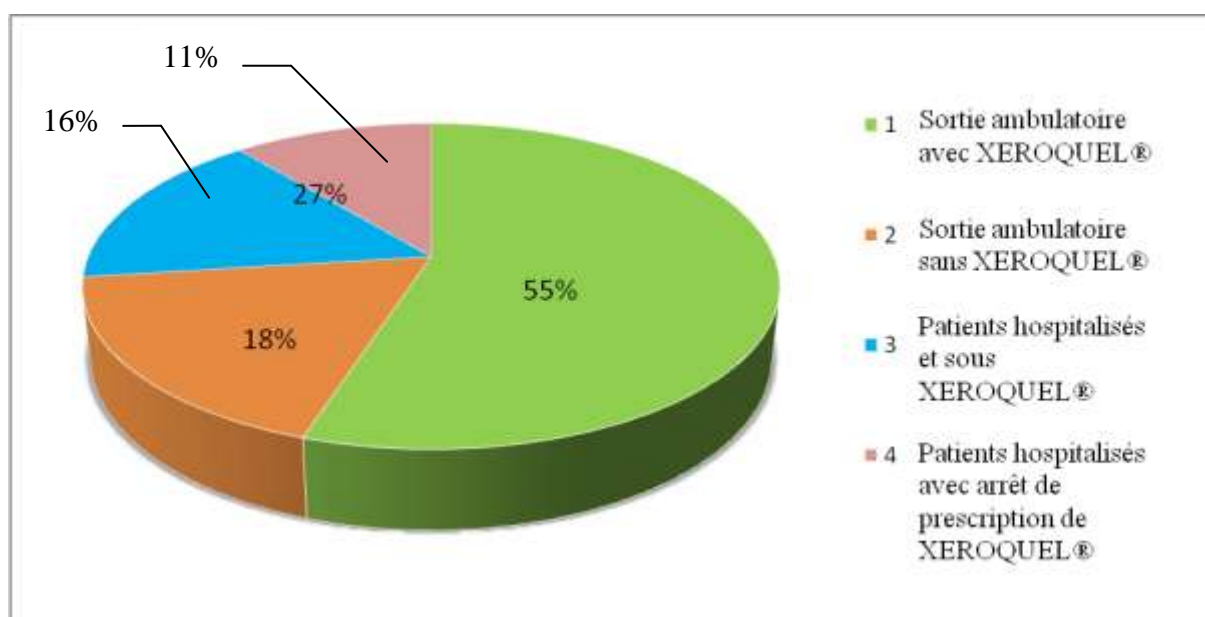


Figure N°11 : Prescription de quétiapine en sortie d'hospitalisation au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Analyse du diagramme :

Le diagramme présenté ci-dessus détaille le nombre de patients, exprimé en pourcentage, qui en ambulatoire suivent encore le traitement par quétiapine.

Sur l'échantillon de 100 patients :

- on en compte 55 (soit 55% de l'échantillon) qui sortent de l'hôpital avec une prescription de XEROQUEL®.
- 18 patients (soit 18% de l'échantillon) ne sont plus traités par XEROQUEL® à leur sortie d'hôpital.
- A la fin de cette première étude, 27 patients (soit 27% de l'échantillon) étaient encore hospitalisés à l'hôpital Saint Jacques. Pour des raisons que nous étudierons plus tard dans l'analyse des données de la deuxième partie de l'étude, 11 patients hospitalisés voient leur prescription de quétiapine stoppée au cours de leur hospitalisation (soit 40,7% des patients hospitalisés). 16 patients voient leur prescription de quétiapine continuer soit 59,3% des patients hospitalisés.

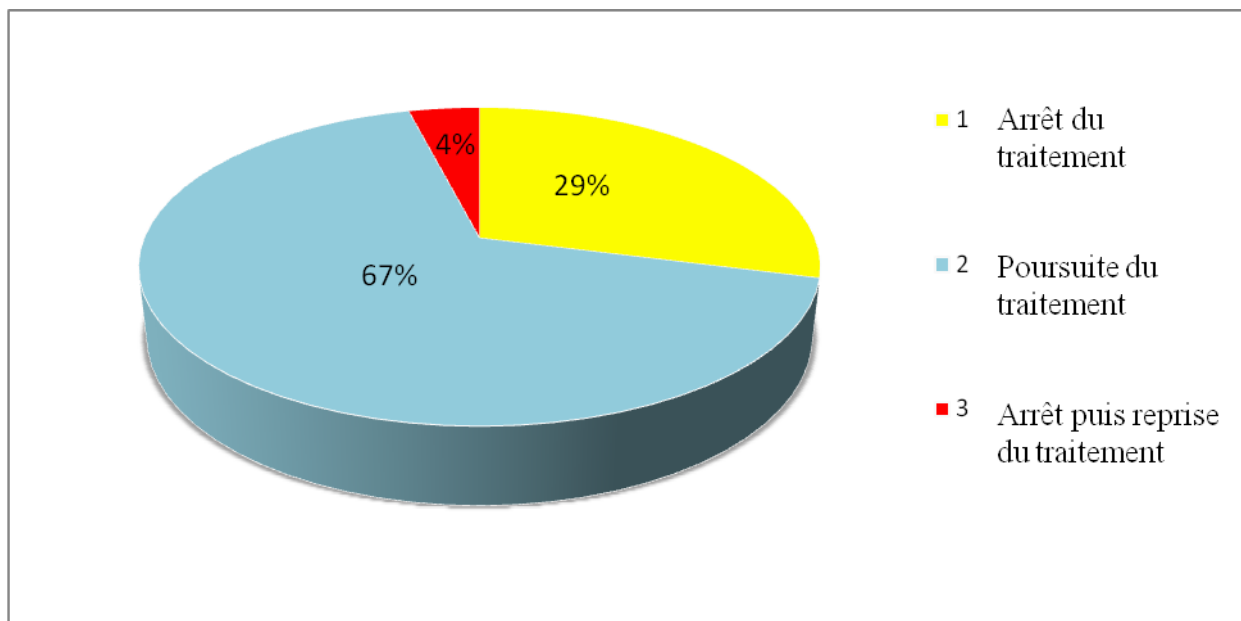


Figure N°12 : Données sur l'évolution du traitement après instauration du traitement par quétapine au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Analyse du diagramme :

Le diagramme ci-dessus présente les évolutions de traitement observées sur l'ensemble de la période d'étude de Novembre 2011 à Mai 2012.

Sur l'ensemble des prescriptions, 29% de celles-ci ont abouti à un arrêt de traitement dans des délais variant entre 2 jours et 6 mois.

Par ailleurs, dans 4% des cas, le traitement a été arrêté puis ré-introduit quelques temps après (1 semaine à 2 mois après l'arrêt). Le délai de reprise du traitement moyen est d'une dizaine de jours.

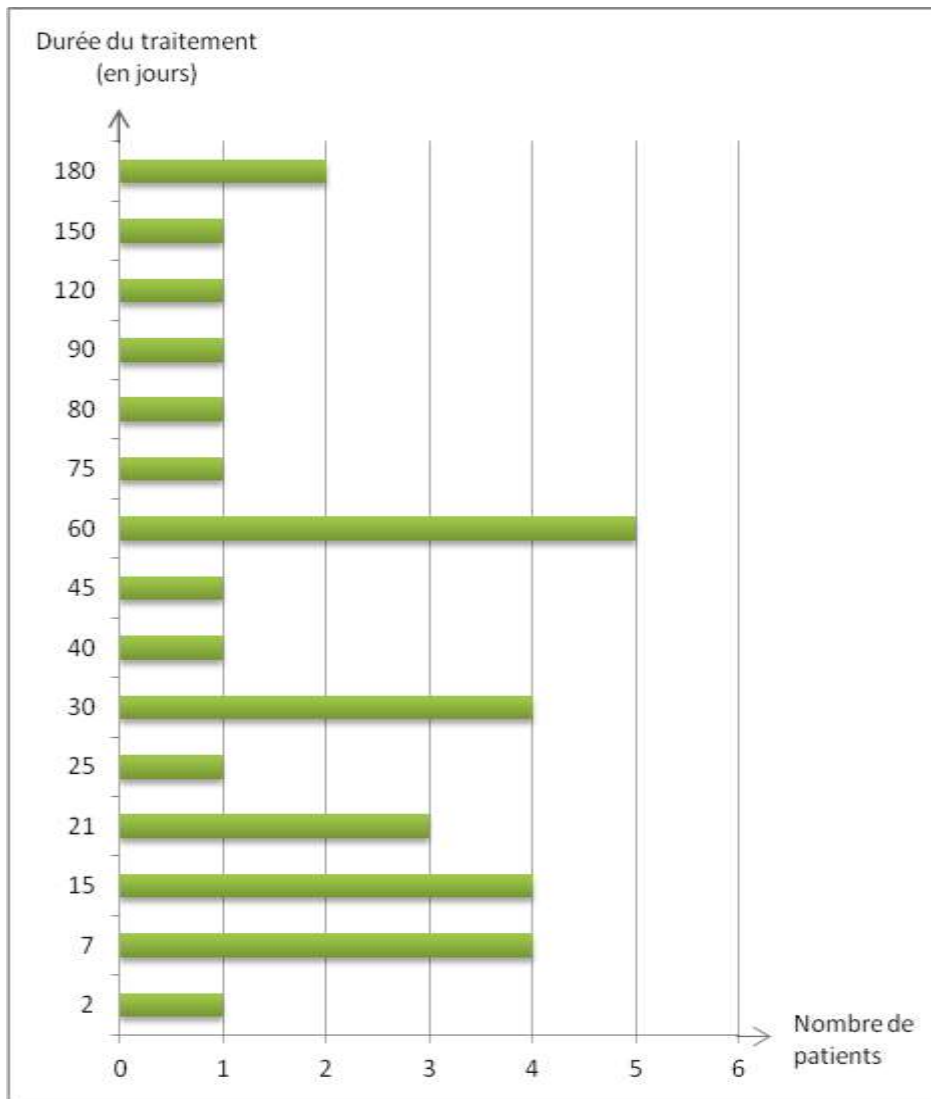


Figure N°13 : Durées de traitement par quériapine chez les patients pour qui le traitement a été ensuite arrêté au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Les causes de l'arrêt sont diverses, il peut s'agir de problèmes de tolérance, d'apparition d'effets indésirables divers, d'inefficacité thérapeutique partielle ou totale ou encore d'inobservance de la part du patient.

Ces causes seront analysées par la suite dans la deuxième partie de l'étude.

III.3. Délai d'instauration du traitement

Il est important de s'intéresser également, au délai d'instauration du traitement par quétiapine. Ce délai entre le début d'hospitalisation des patients et la mise en place du traitement antipsychotique nous renseigne sur le temps nécessaire à l'évaluation par les psychiatres de l'efficacité des traitements du patient à son admission à l'hôpital.

On peut constater, sur le graphique ci-dessous, que ce délai d'instauration du traitement est relativement court. La moyenne est de 15 jours et la médiane de 5 jours. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients atteints de pathologie psychiatrique sont en majorité hospitalisés lors de décompensation de leur pathologie ou lorsqu'ils se trouvent dans un état critique engageant parfois leur pronostic vital (risque de tentative de suicide). Dans ce cadre, on peut supposer que les traitements qu'ils prennent ne sont plus assez efficaces pour stabiliser leur pathologie, il est alors intéressant de se tourner vers d'autres molécules comme la quétiapine, nouvel antipsychotique.

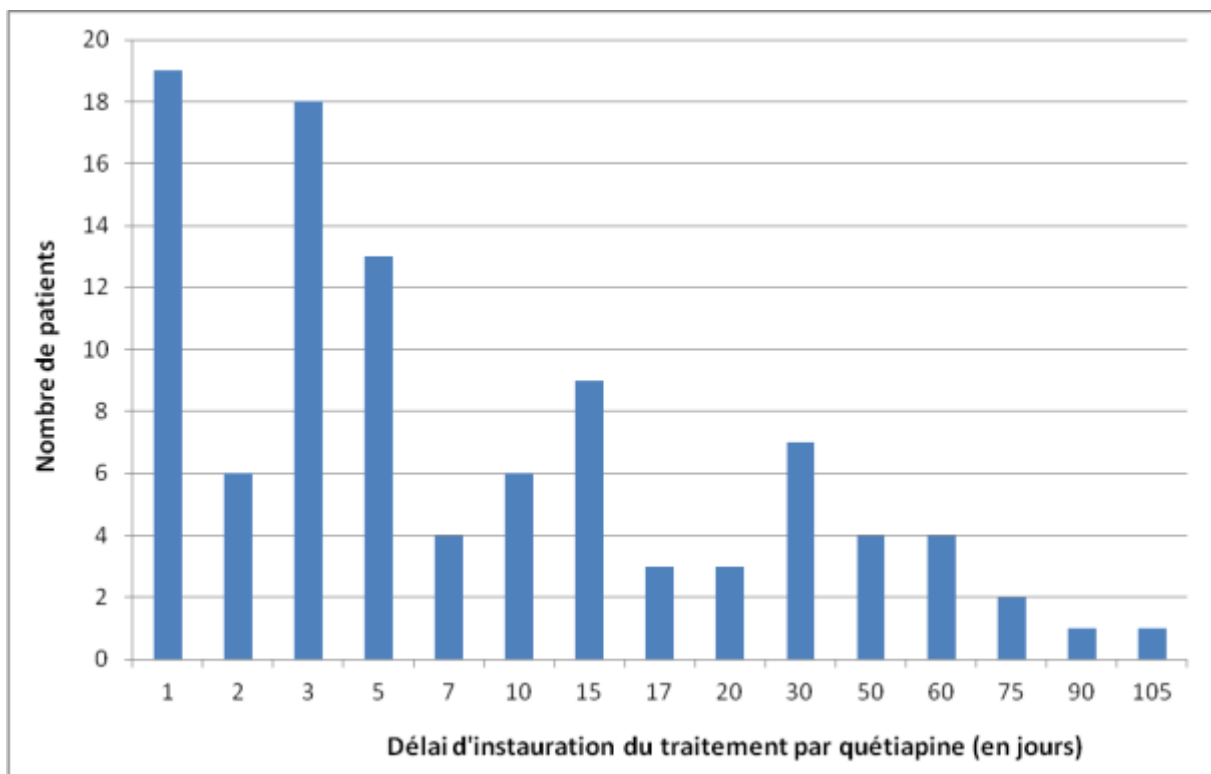


Figure N°14 : Délai d'instauration du traitement par quétiapine après l'entrée du patient au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

III.4. Posologies usuelles

Avant de nous intéresser aux posologies qui ont pu être prescrites au cours de l'étude, il est important de rappeler les posologies recommandées en fonction des pathologies traitées par la quétiapine.

III.4.1. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement des troubles bipolaires

	Episodes maniaques modérés à sévères	Episodes dépressifs majeurs	Prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu au traitement par quétiapine lors d'un épisode aigu maniaque ou dépressif
Posologie	Dose recommandée journalière : 600mg/j Administration 1h avant le repas Titration sur 2 jours : <ul style="list-style-type: none">- jour 1 : 300mg- jour 2 : 600mg- 800mg/j si cliniquement justifié	Dose recommandée journalière : 300mg/j Administration au coucher Titration sur 4 jours : <ul style="list-style-type: none">- jour 1 : 50mg- jour 2 : 100mg- jour 3 : 200mg- jour 4 : 300mg- 200mg/j si problème de tolérance individuelle	Même dose (entre 300mg et 800mg/j). En traitement de maintien, utiliser la dose minimale efficace en fonction de l'efficacité clinique et de la tolérance individuelle du patient. Administration au coucher
Remboursement par la Sécurité Sociale	Oui	Oui	Non

Tableau N°19 : Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement des troubles bipolaires (Résumé des Caractéristiques du Produit du XEROQUEL® publié par l'ANSM, Mai 2013)

III.4.2. Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie

	Schizophrénie
Posologie	Dose recommandée journalière de 600mg/j Administration 1h avant le repas Titration sur 2 jours : jour 1→300mg et jour 2→ 600mg Posologie pouvant être augmentée à 800mg/j si cela est cliniquement justifié.
Remboursement par la Sécurité Sociale	Oui

Tableau N°20 : Posologies recommandées de XEROQUEL® dans le traitement de la schizophrénie (RCP du XEROQUEL® publié par l'ANSM, Mai 2013)

III.4.3. Etude des posologies de XEROQUEL® prescrites par les psychiatres hospitaliers aux patients, au cours de leur hospitalisation.

III.4.3.1. Etude des posologies initiales de XEROQUEL®

Le tableau ci-dessous présente les posologies initiales prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes au cours de la période d'étude.

Posologies initiales (mg/jour)	50	100	150	200	300	400	600	800
Nombre de patients	17	7	3	2	22	2	41	6

Tableau N°21 : Posologies initiales prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

La moyenne des posologies initiales prescrites est de 392mg/jour et la médiane est de 350mg/jour. Les posologies initiales utilisées s'échelonnent de 50mg/jour à 800mg/jour.

Au vu de ce tableau recensant l'ensemble des posologies initiales prescrites, on s'aperçoit que seulement 39% des patients bénéficient de la posologie initiale recommandée (50mg/jour et 300mg/jour en fonction de la pathologie traitée).

On constate également que pour 41% des patients, l'initiation du traitement se fait d'emblée à une forte posologie. En effet, certains patients sont traités dès le début par des doses s'élevant jusqu'à 600mg par jour.

On peut s'interroger sur ce type de posologie élevée en initiation de traitement. Après avoir fait quelques recherches documentaires, le Professeur Vanelle pense que ces posologies s'expliquent par la complexité des pathologies prises en charge.

III.4.3.2. Etude des posologies efficaces de XEROQUEL®

Les posologies finales supposées efficaces sont aussi à analyser. Le tableau ci-dessous recense l'ensemble de celles-ci.

Posologies finales (mg/jour)	50	100	150	200	250	300	400	450	600	700	800	900
Nombre de patients	7	1	3	2	1	24	2	1	30	1	27	1

Tableau N°22 : Posologies finales prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

La moyenne des posologies efficaces est de 508mg/jour et la médiane de 600mg/jour.

Au vu de ce tableau, on constate que les psychiatres ont prescrit, dans la grande majorité des cas (85% des patients), des doses de XEROQUEL® qui correspondent aux posologies efficaces recommandées (c'est-à-dire une posologie comprise entre **300mg/jour** et **800mg/jour** en fonction de la pathologie traitée).

Les posologies qui surprennent le plus sont celles comprises entre 50mg/jour et 150mg/jour inclus. En effet, à ces posologies le XEROQUEL® n'agira pas comme antipsychotique mais sera plutôt utilisé à des fins anxiolytiques. Ces indications de la quétiapine qui sont hors AMM seront étudiées par la suite au cours de la deuxième partie de notre étude.

III.5. Conclusion sur la première partie de l'étude

A la suite du recueil et de l'analyse des données, on peut émettre un certain nombre de remarques.

Alors que sur le plan national, le sex-ratio concernant les troubles bipolaires et la schizophrénie est de 1, dans notre étude, sur 100 patients hospitalisés, on dénombre 66 hommes et 34 femmes. Cet écart peut s'expliquer par le fait que l'étude a été menée sur une période relativement courte de 6 mois, il s'agit donc tout simplement du fruit du hasard.

Par ailleurs, on note l'augmentation rapide des prescriptions, ce qui souligne l'attente des prescripteurs de toute nouvelle thérapeutique.

En effet, le nombre d'antipsychotiques commercialisés n'est pas si important que cela au regard du nombre d'échecs thérapeutiques nécessitant l'arrêt du traitement et le remplacement par un autre médicament. La commercialisation de nouveaux antipsychotiques étant relativement rare (une molécule tous les 5 ans environ), dès lors qu'une nouvelle est commercialisée, les prescripteurs ont alors l'espoir qu'elle permette l'amélioration de l'état de santé des patients qu'ils suivent.

Une majorité de patients sortent d'hospitalisation avec ce nouveau traitement instauré au cours de leur séjour hospitalier, ce qui semble assez logique, dans la mesure où les sorties d'hospitalisation sont justifiées, dès lors que la pathologie du patient est stabilisée par les médicaments mis en place. On remarque que six mois plus tard, environ 70% des patients sont encore sous ce même traitement, ce qui est tout à fait en faveur de cette nouvelle molécule.

La problématique la plus marquante vient du « non-respect » par les prescripteurs des recommandations d'indication et de posologie de la quétiapine. En effet, on sait par les études cliniques menées par le laboratoire AstraZeneca commercialisant la quétiapine, que des posologies inférieures à 300mg/jour ne sont pas des posologies considérées comme efficaces par exemple. Par ailleurs, une part non négligeable des prescriptions étaient hors AMM et, dans ce cas, à visée principalement anxiolytique.

Cette observation met en évidence le fait que les médecins hospitaliers considèrent qu'ils ont le droit de prescrire hors AMM. Ce droit se justifie sans doute par le fait que le milieu hospitalier est en effet le plus sécuritaire vis-à-vis de l'instauration de traitement dans un cadre hors AMM (possibilité d'intervenir dans les meilleurs délais si le patient ne réagit pas de la manière dont on l'aurait pensé suite à l'instauration, par exemple, de posologie de quétiapine supérieure aux posologies recommandées).

Par ailleurs, dans le cas de la quétiapine, il s'agit d'une molécule nouvelle en France, mais commercialisée depuis longtemps dans de nombreux pays. Dans certains de ces pays, par exemple la Belgique, les posologies AMM sont beaucoup plus élevées qu'en France, jusqu'à 1200mg/jour. De ce fait, les psychiatres hospitaliers français s'appuient sur les pratiques médicales de leurs voisins qui manipulent depuis plus de temps cette nouvelle molécule.

Partie N°2 : étude descriptive réalisée sur 70 patients traités par quétiapine au CHU de Nantes (Hôpital Saint-Jacques)

I/Déroulement et objectif de l'étude

Nous avons voulu connaître, par l'intermédiaire d'une étude plus descriptive que l'étude précédente, comment les psychiatres hospitaliers de Nantes s'approprièrent ce nouvel antipsychotique.

Pour cela, ceux-ci ont rempli un questionnaire permettant d'étudier leurs modalités de prescription (Annexe 2). Cette étude a été réalisée en collaboration avec l'interne en psychiatrie, Nelly Doligez. Celle-ci s'est chargée de la distribution et de la collecte des questionnaires dans les différents services de psychiatrie de l'hôpital Saint Jacques et m'a aidée à analyser les différents items de cette deuxième partie d'étude.

Après remise des questionnaires aux psychiatres, 70 patients ont pu être recrutés sur les 100 patients de la première partie de l'étude.

A partir de ces questionnaires, un certain nombre de données ont alors pu être recensées :

- Diagnostic principal des patients traités par quétiapine
- Motifs de prescription
- Evolution de l'état de santé du patient sous traitement
- Effets indésirables observés sous traitement
- Causes d'arrêt de traitement
- Traitements associés

II/Population étudiée

Cette étude a porté sur 70 patients recrutés entre Novembre 2011 et Mai 2012 inclus soit une période de 6 mois.

Critères d'inclusion :

- patients hospitalisés dans les différents services de psychiatrie du CHU de Nantes (Hôpital Saint-Jacques)
- hospitalisation à temps complet, HDS (Hôpital De Semaine), et HDJ (Hôpital De Jour)
- prescription de quétiapine au cours de l'hospitalisation

Echantillon :

- 71 patients hospitalisés
- Sexe :
 - o 44 hommes
 - o 26 femmes
- Age :
 - o moyenne d'âge : 43 ans
 - o médiane : 42 ans

III/Diagnostic principal des patients chez lesquels a été instaurée de la quétiapine

C'est dans la CIM-10 ou Classification Internationale des Maladies que sont décrites les pathologies psychiatriques retrouvées chez les patients inclus dans l'étude.

Cette classification est divisée en plusieurs chapitres décrivant l'ensemble des pathologies pouvant exister, et ce, dans plusieurs domaines :

- Chapitre I : Maladies infectieuses et parasitaires (A00-B99)
- Chapitre II : Tumeurs (C00-D48)
- Chapitre III : Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire (D50-D89)
- Chapitre IV : Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques (E00-E90)
- **Chapitre V : Troubles mentaux du comportement (F00-F99)**
- Chapitre VI : Maladies du système nerveux (G00-G99)
- Chapitre VII : Maladies de l'œil et de ses annexes (H00-H59)
- Chapitre VIII : Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde (H60-H89)
- Chapitre IX : Maladies de l'appareil circulatoire (I00-I99)
- Chapitre X : Maladies de l'appareil respiratoire (J00-J99)
- Chapitre XI : Maladies de l'appareil digestif (K00-K93)
- Chapitre XII : Maladies de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané (L00-L99)
- Chapitre XIII : Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (M00-M99)
- Chapitre XIV : Maladies de l'appareil génito-urinaire (N00-N99)
- Chapitre XV : Grossesse, accouchement et puerpéralité (O00-O99)
- Chapitre XVI : Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale (P00-P96)
- Chapitre XVII : Malformations congénitales et anomalies chromosomiques (Q00-Q99)
- Chapitre XVIII : Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs (R00-R99)
- Chapitre XIX : Lésions traumatiques, empoisonnements et certaines autres conséquences externes (S00-T98)
- Chapitre XX : Causes externes de morbidité et de mortalité (V00-Y98)
- Chapitre XXI : Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé (Z00-Z99)

Chaque chapitre se subdivise ensuite en divers sous-chapitres caractérisant chacun un type de pathologie.

Nous nous intéresserons plus particulièrement au chapitre V concernant les pathologies psychiatriques ainsi qu'à ses différents sous-chapitres (de F00 à F99). Ci-dessous, en gras, sont répertoriés les diagnostics principaux retrouvés chez les patients inclus dans l'étude et pour lesquels un questionnaire a été renseigné :

- Sous-chapitre 1 : Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques (F00-F09)
- Sous-chapitre 2 : Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psycho-actives (F10-F19)
- **Sous-chapitre 3 : Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants (F20-F29)**
 - **F20.0 : Schizophrénie paranoïde**
 - **F20.6 : Schizophrénie simple**
 - **F22 : Troubles délirants persistants**
 - **F23.0 : Trouble psychotique aigu polymorphe, sans symptômes schizophréniques**
 - **F23.1 : Trouble psychotique aigu polymorphe avec symptômes schizophréniques**
 - **F25 : Troubles schizo-affectifs**
 - **F25.1 : Trouble schizo-affectif type dépressif**
 - **F28 : Autres troubles psychotiques non organiques**
- **Sous-chapitre 4 : Troubles de l'humeur (F30-F39)**
 - **F30.1 : Manie sans symptôme psychotique**
 - **F31 : Trouble affectif bipolaire**
 - **F31.0 : Trouble affectif bipolaire épisode actuel hypomaniaque**
 - **F31.1 : Trouble affectif bipolaire épisode actuel maniaque sans symptôme psychotique**
 - **F31.2 : Trouble affectif bipolaire épisode actuel maniaque avec symptôme psychotique**
 - **F31.4 : Trouble affectif bipolaire épisode actuel dépressif sévère sans symptôme**
 - **F31.5 : Trouble affectif bipolaire épisode actuel dépressif sévère avec symptôme psychotique**
 - **F31.8 : Autre trouble affectif bipolaire**
 - **F32.3 : Episodes dépressifs sévères avec symptômes psychotiques**
 - **F33.3 : Trouble dépressif récurrent épisode actuel sévère sans symptôme psychotique**
- **Sous-chapitre 5 : Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes (F40-F48)**
 - **F42.1 : Trouble obsessionnel compulsif**
- Sous-chapitre 6 : Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques (F50-F59)
- **Sous-chapitre 7 : Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte (F60-F69)**
 - **F60.0 : Personnalité paranoïaque**

- **F60.3 : Personnalité émotionnellement labile**
- **F60.7 : Personnalité dépendante**
- Sous-chapitre 8 : Retard mental (F70-F79)
- **Sous-chapitre 9 : Troubles du développement psychologique (F80-F89)**
 - **F84 : Trouble envahissant du développement**
 - **F84.0 : Autisme typique**
 - **F89 : Trouble du développement psychologique, sans précision**
- Sous-chapitre 10 : Troubles du comportement et troubles émotionnels apparaissant habituellement durant l'enfance et l'adolescence (F90-F98)
- Sous-chapitre 11 : Trouble mental, sans précision (F99)

Sont présentés dans le tableau ci-après (Tableau N°23), les diagnostics principaux ainsi que le nombre de patients concernés par ce diagnostic (en valeur et en pourcentage).

On constate que 36 patients, soit 54,1% de l'échantillon, souffraient de schizophrénie et troubles apparentés. Par ailleurs, 22 patients, soit 31,5% de l'échantillon, souffraient quant à eux de troubles de l'humeur : on compte parmi ceux-ci 14 patients souffrant de troubles bipolaires de type I (20%) et 3 patients de troubles bipolaires de type II (4.3%). On en déduit donc que la majorité des prescriptions de XEROQUEL[®] (85,6%) respectait les indications de l'AMM du médicament.

Pour être plus précis, parmi les patients souffrant de troubles schizophréniques et apparentés :

- 34,1% souffraient de schizophrénie,
- 10% de troubles schizoaffectifs,
- 4,3% de troubles délirants persistants,
- 4,3% de troubles psychotiques aigus et transitoires,
- et 1,4% d'autres troubles psychotiques.



Parmi les patients souffrant de troubles de l'humeur :

- 22,9% souffraient de troubles affectifs bipolaires,
- 4,3% de troubles dépressifs récurrents,
- 2,9% étaient traités pour des épisodes dépressifs,
- et 1,4% pour des épisodes maniaques.

Les autres indications dont les proportions sont non négligeables, concernent les patients souffrant de troubles spécifiques de la personnalité (7,1%) et de troubles envahissants du développement (5,7%).

Pathologie	Diagnostic principal	Nombre de patients	Nombre de patients (%)
SCHIZOPHRENIE	F20.0	21	34,10%
	F20.6	1	
TROUBLES DELIRANTS PERSISTANTS	F22	3	4,30%
TROUBLES PSYCHOTIQUES AIGUS ET TRANSITOIRES	F23.0	2	4,30%
	F23.1	1	
TROUBLES SCHIZOAFFECTIFS	F25	2	10%
	F25.1	5	
AUTRES TROUBLES PSYCHOTIQUES	F28	1	1,40%
EPISODE MANIAQUE	F30.1	1	1,40%
TROUBLE AFFECTIF BIPOLAIRE	F31	10	22,90%
	F31.0	1	
	F31.1	1	
	F31.2	1	
	F31.4	1	
	F31.5	1	
	F31.8	1	
EPISODE DEPRESSIF	F32.3	2	2,90%
TROUBLE DEPRESSIF RECURRENT	F33.3	3	4,30%
T.O.C.	F42.1	1	1,40%
TROUBLE SPECIFIQUE DE LA PERSONNALITE	F60.0	1	7,10%
	F60.3	3	
	F60.7	1	
TROUBLE ENVAHISSANT DU DEVELOPPEMENT	F84	1	5,70%
	F84.0	3	
TROUBLE DU DEVELOPPEMENT PSYCHOLOGIQUE	F89	1	1,40%
CHOREE DE HUNTINGTON	G10	1	1,40%

Tableau N°23 : Diagnostic principal des patients traités par XEROQUEL® et nombre de patients concernés par ce diagnostic (en valeur et en pourcentage de l'échantillon) au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Légende :  Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants /  Troubles de l'humeur
Les dégradés de noir symbolisent le nombre de patients : plus la barre est longue, plus celui-ci est important.

IV/Motifs de prescription et propriétés recherchées

IV.1. Motifs de prescription du XEROQUEL®

Après avoir étudié dans l’item précédent, les diagnostics principaux des patients traités par XEROQUEL®, il est important désormais de s’intéresser aux motifs de prescription.

En effet, la plupart des patients chez lesquels a été instauré le traitement, étaient déjà traités pour leur pathologie par d’autres médicaments. La question que l’on se pose est donc de savoir quelles propriétés de la quétiapine ont justifié l’initiation de ce traitement.

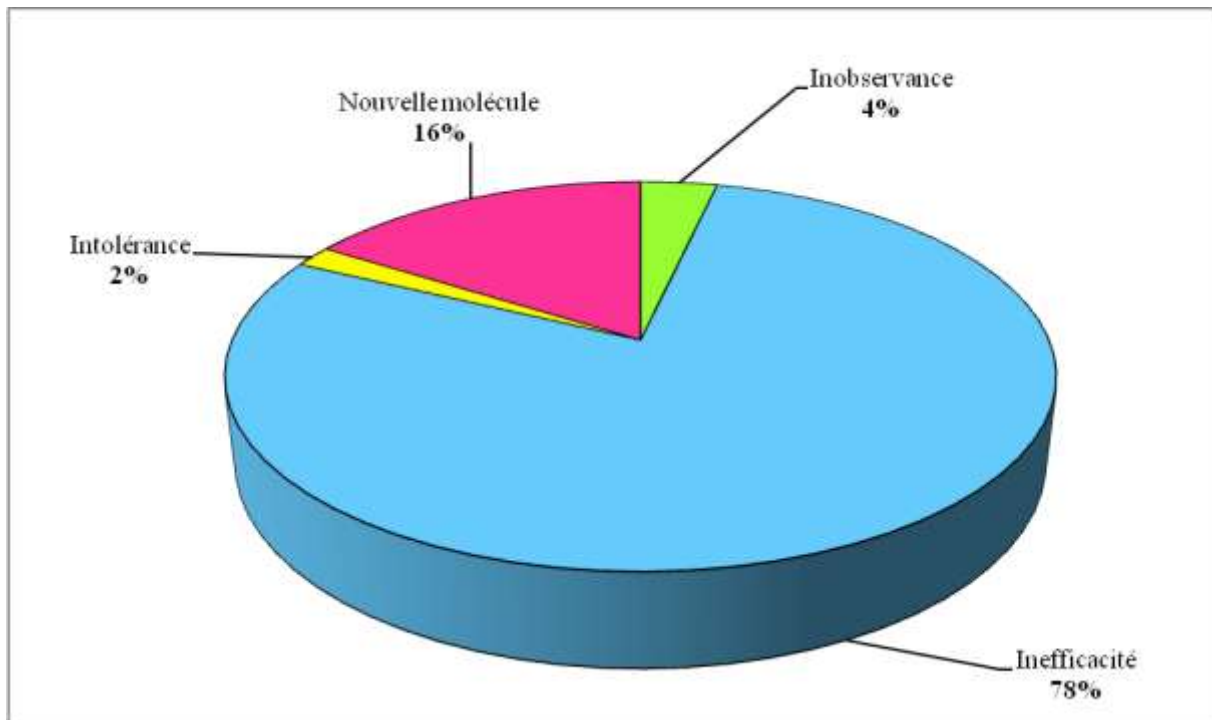


Figure N°15 : Motifs de prescription du XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

La figure ci-dessus présente les motifs de prescription du XEROQUEL®.

On s’aperçoit que dans la majorité des cas, un nouveau traitement a été envisagé par les prescripteurs pour cause d’inefficacité des traitements antérieurs (78% des cas). L’inobservance et l’intolérance des traitements antérieurs ont également motivé les prescripteurs à se tourner vers une autre thérapeutique. Enfin, dans 16% des cas, les psychiatres ont manifesté un intérêt vis-à-vis de la quétiapine car il s’agissait d’une nouvelle molécule.

IV.2. Propriétés recherchées lors de l'instauration du traitement

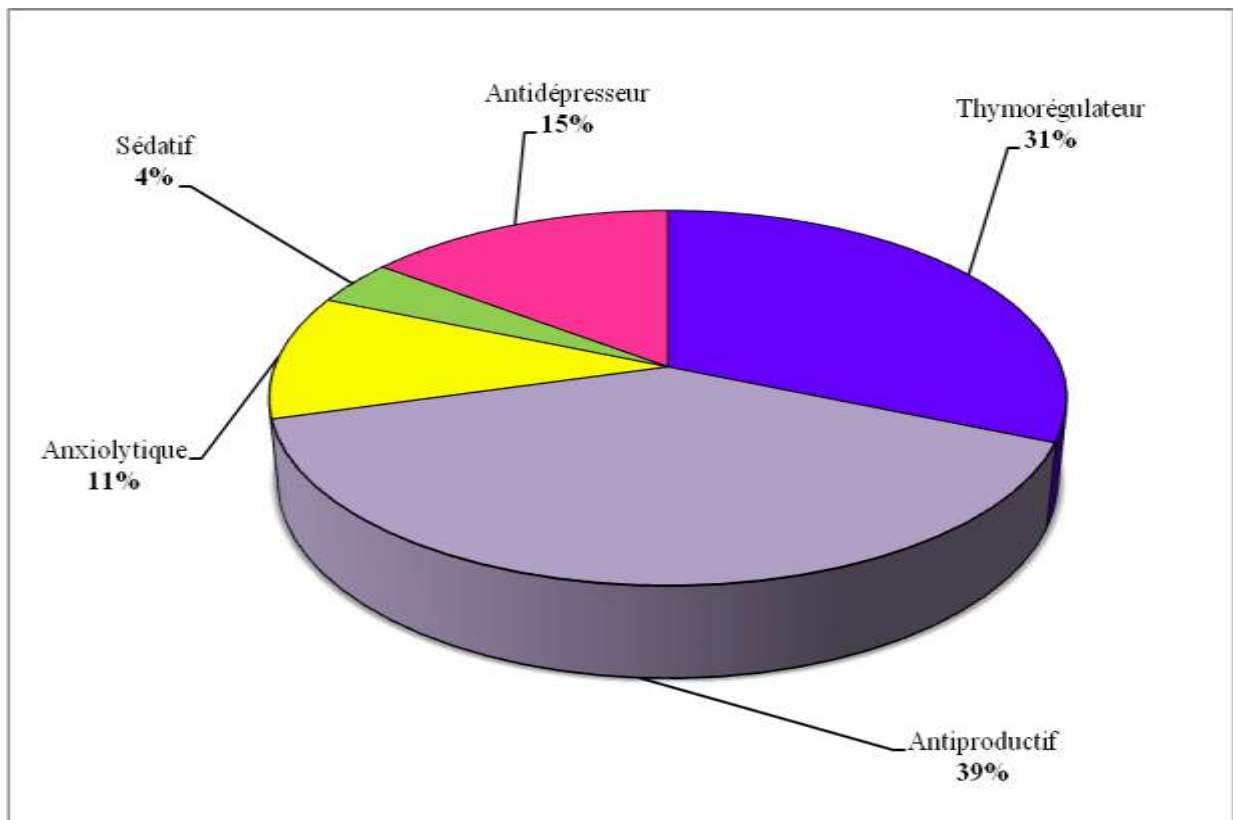


Figure N°16 : Propriétés recherchées lors de l'instauration du XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

A l'aide du diagramme ci-dessus, on peut classer par ordre d'importance les propriétés recherchées lors de l'initiation du traitement par XEROQUEL® :

- 39% des prescripteurs l'ont choisi pour ses propriétés antiproductives,
- 31% pour ses propriétés thymorégulatrices,
- 15% pour ses propriétés antidépressives,
- 11% pour ses propriétés anxiolytiques,
- et 4% pour ses effets sédatifs.

La concomitance de ces propriétés était un argument pour la moitié des prescriptions.

V/Evaluation du traitement par XEROQUEL®

L'évaluation du traitement par ce nouvel antipsychotique va comporter plusieurs points d'étude. Tout d'abord, nous allons nous attarder sur l'évolution de l'état de santé du patient sous traitement. Dans un deuxième temps, nous analyserons les effets indésirables qui ont été observés chez certains patients après la mise en place de la quétiapine. Enfin, en troisième lieu, nous nous intéresserons plus particulièrement aux causes d'arrêts de traitement.

V.1. Evolution de l'état de santé du patient sous traitement

Dans le questionnaire rempli par les psychiatres hospitaliers, a été inclus une échelle appelée la CGI, pour Clinical Global Impression (Annexe 3). Cette échelle comporte 3 items dont les deux premiers sont cotés sur 7 paliers de réponse. Le troisième item est un score composite qui tient compte à la fois de l'efficacité et des effets secondaires du traitement que l'on souhaite évaluer.

On ne procède pas à l'addition des scores des 3 items, qui peuvent être utilisés indépendamment les uns des autres.

Les 3 items sont décrits de manière succincte ci-dessous :

- **Mesure de la gravité du trouble mental actuel du patient (CGI-sévérité)**

0. Non évaluée	4. Modérément malade
1. Normal, pas du tout malade	5. Manifestement malade
2. A la limite	6. Gravement malade
3. Légèrement malade	7. Parmi les patients les plus malades

Figure N°17 : CGI-sévérité (Professeur Vanelle, 2011)

- **Mesure de l'amélioration globale (CGI-amélioration)**

0. Non évaluée	4. Pas de changement
1. Très fortement amélioré	5. Légèrement aggravé
2. Fortement amélioré	6. Fortement aggravé
3. Légèrement amélioré	7. Très fortement aggravé

Figure N°18 : CGI-amélioration (Professeur Vanelle, 2011)

- **Mesure combinée de l'effet clinique principal et des effets secondaires (CGI-index thérapeutique)**

Cet item disposant de 16 catégories (scores) de réponses possibles, mesure à la fois l'effet thérapeutique sur 4 paliers (important, modéré, minime, nul ou aggravation) et les effets secondaires, là aussi sur 4 paliers (aucun, absence d'interférence significative avec le fonctionnement du patient, interférence significative avec le fonctionnement du patient, effets secondaires dépassant l'effet thérapeutique). L'évaluateur doit choisir les termes qui décrivent

le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et doit alors entourer le nombre se trouvant à l'intersection.

Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme « modéré » et les effets secondaires sont jugés comme « n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient » : il faudra entourer 06.

EFFETS SECONDAIRES	EFFET THERAPEUTIQUE			
	Important <i>(amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes)</i>	Modéré <i>(amélioration nette : disparition partielle des symptômes)</i>	Minime <i>(très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient)</i>	Nul ou aggravation
Aucun	01	05	09	13
N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	02	06	10	14
Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	03	07	11	15
Dépassent l'effet thérapeutique	04	08	12	16

Non évalué = 00

Figure N°19 : CGI-index thérapeutique (Professeur Vanelle, 2011)

Pour chaque patient, ces 3 items faisant partie de la CGI ont été remplis par les psychiatres prescripteurs. L'analyse des résultats nous permet d'obtenir des informations intéressantes sur le XEROQUEL[®], l'échantillon de patients étant relativement conséquent.

Les figures présentées ci-après illustrent ces résultats.

V.1.1. Résultats obtenus après la CGI-sévérité

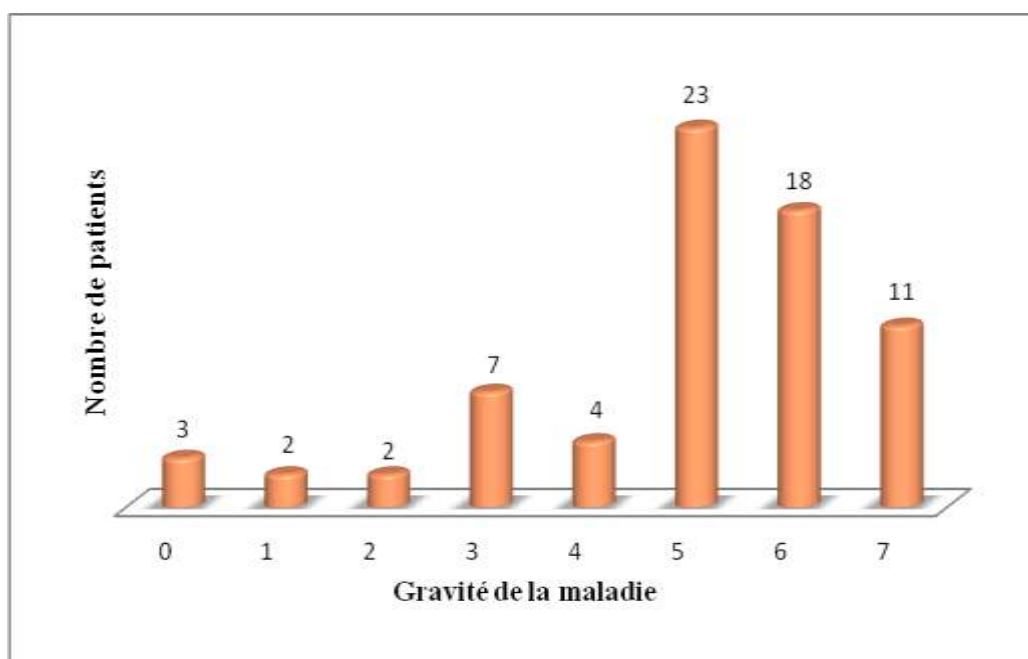


Figure N°20 : Gravité de la maladie et nombre de patients concernés par chacun des scores au CHU de Nantes entre novembre 2011 et Mai 2012

L'histogramme présenté ci-dessus traduit la gravité des pathologies dont souffrent les patients pour lesquels a été débuté un traitement par XEROQUEL®.

Cette figure révèle que la majorité des patients traités nouvellement par quétiapine sont ceux pour lesquels la pathologie a été cotée par les prescripteurs par des scores élevés en terme de gravité.

En effet, on dénombre :

- 23 patients (soit 32,8% de l'échantillon) estimés comme « manifestement malades » (score 5) par leurs médecin psychiatre.
- 18 patients (soit 25,7% de l'échantillon) estimés comme « gravement malades » (score 6),
- et 11 patients (soit 15,7% de l'échantillon) estimés comme faisant partie des patients les plus malades de ceux hospitalisés dans le service du psychiatre qui les suivait (score 7).

Pour 15 des patients de l'étude (soit 21,4%), la gravité de la maladie a été estimée par des scores compris entre 1 et 4 ce qui correspond à des patients qualifiés de « pas du tout malades » à « modérément malades ».

Enfin, 3 patients n'ont pas été soumis à cette échelle, CGI-sévérité. Nous ne disposons alors pour eux, d'aucune cotation pour la pathologie dont ils sont atteints.

Pour conclure sur cette évaluation de la gravité des pathologies des patients chez lesquels a été introduit ce nouveau traitement, on peut dire que celui-ci est majoritairement instauré chez des patients gravement malades (74,2%).

Plus rarement, à raison de 21,4% des patients, on voit la quétiapine prescrite en cas de maladie qualifiée de légère.

V.1.2. Résultats obtenus après la CGI-amélioration

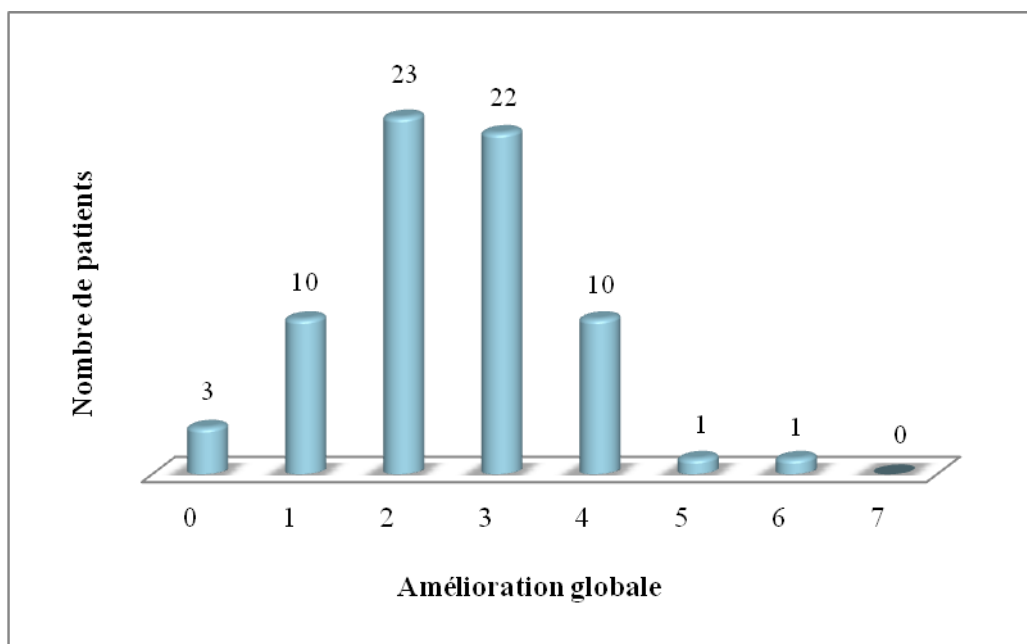


Figure N°21 : Amélioration globale et nombre de patients concernés par chacun des scores au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Cette échelle permet de savoir, à l'aide d'un score, comment a évolué l'état du patient depuis le début de traitement par XEROQUEL®.

On constate, sur la figure précédente, que la quétiapine a permis l'amélioration de la majorité des patients (toutes pathologies confondues).

En effet, sur 70 patients :

- 10 soit 14,3% de l'échantillon ont vu leur état très fortement amélioré,
- 23 soit 32,8% de l'échantillon ont vu leur état fortement amélioré,
- et 22 soit 31,4% ont vu leur état légèrement amélioré.

On dénombre cependant 15 patients (soit 21,4% des patients inclus dans l'étude) pour lesquels le traitement par ce nouvel antipsychotique n'a pas permis une amélioration de leur pathologie quelle qu'elle soit.

V.1.3. Index thérapeutiques obtenus pour chaque patient

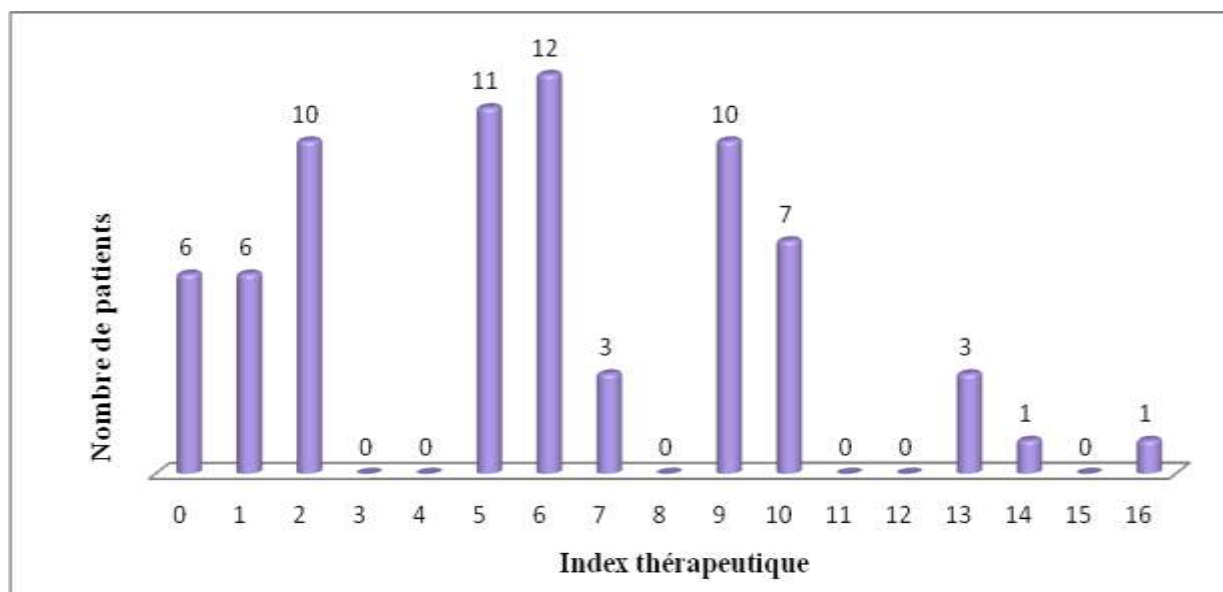


Figure N°22 : Nombre de patients par index thérapeutique au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

L'histogramme ci-dessus indique le nombre de patients concernés par chaque index thérapeutique. On constate que les principaux index thérapeutiques représentés sont les suivants :

- 01 : effets thérapeutiques importants et aucun effet secondaire
- 02 : effets thérapeutiques importants et effets secondaires n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient
- 05 : effets thérapeutiques modérés et aucun effet secondaire
- 06 : effets thérapeutiques modérés et effets secondaires n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient
- 09 : effets thérapeutiques minimales et aucun effet secondaire
- 10 : effets thérapeutiques minimales et effets secondaires n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient

Ces résultats traduisent le fait que le traitement a plutôt un effet positif sur le comportement des patients sous traitement, grâce à celui-ci une amélioration clinique du patient est observée dans la majorité des cas (56 patients soit 80% de l'échantillon analysé).

VI/Causes d'arrêt de traitement

On dénombre 21 patients pour lesquels le traitement antipsychotique a été arrêté au cours de leur hospitalisation. Plusieurs motifs ont justifié ces arrêts, ils sont cités ci-dessous :

Causes d'arrêt	Nombre de patients concernés
Survenue d'effets indésirables	5/70
Inobservance	5/70
Inefficacité partielle	2/70
Inefficacité totale	4/70

Tableau N°24 : Causes d'arrêt de traitement par XEROQUEL® au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Pour certains patients c'est l'association de plusieurs causes qui a décidé le prescripteur à stopper le traitement :

- Inobservance + inefficacité partielle : 2 patients sur 70
- Inobservance + inefficacité totale : 1 patient sur 70
- Inefficacité totale + effets indésirables : 1 patient sur 70
- Inefficacité partielle + effets indésirables : 1 patient sur 70

On totalise donc 21 patients sur 70 pour lesquels le traitement par XEROQUEL® a été arrêté ce qui représente une part non négligeable de notre échantillon (30%).

Parmi les motifs ayant conduit à l'arrêt de traitement nous allons nous attarder un peu plus sur la survenue d'effets indésirables.

Les effets secondaires survenus au cours du traitement ont justifié et nécessité l'arrêt de la quétiapine pour tous les patients chez lesquels on a pu en observer.

Parmi les effets constatés, on cite :

- Lymphopénie
- Hyperphagie
- Sédation
- Asthénie
- Hypotension orthostatique
- Douleurs des membres supérieurs
- Contractures de la mâchoire
- Hyperprolactinémie

Dans le tableau ci-dessous, sont rappelés les effets indésirables les plus fréquents observés lors d'un traitement par XEROQUEL® : ont été surlignés en jaune ceux dont la survenue a été constatée dans notre étude.

Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie Thrombocytopénies Lymphopénies	
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie	liée au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit	liée au blocage des récepteurs H1
Affections psychiatriques	Rêves anormaux et cauchemars	
Affections du système nerveux	Syndromes extra-pyramidaux, somnolence, sédation	liés au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie nigro-striée Sédation imputée au blocage des récepteurs H1
Affections cardiaques	Tachycardie	liée au blocage des récepteurs α_1
Affections oculaires	Vision voilée	
Affections vasculaires	Hypotension orthostatique	liée au blocage des récepteurs α_1
Affections respiratoires	Rhinite	
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche, constipation, dyspepsie	liées au blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques
Affections des organes de la reproduction	Dysfonction sexuelle, galactorrhée	liées au blocage des récepteurs D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire
Troubles généraux	Symptômes de sevrage à l'arrêt, asthénie	

VII/Analyse des traitements associés

Pour un grand nombre de patients, la quétiapine était prescrite associée à d'autres médicaments. Elle n'était que très rarement prescrite en monothérapie.

Parmi les médicaments associés au XEROQUEL[®], on retrouve des neuroleptiques de première et de deuxième génération, des antidépresseurs, des thymorégulateurs, et enfin des benzodiazépines.

Certains patients sont également traités en parallèle de la quétiapine par des cures d'électroconvulsivothérapie (ECT), technique thérapeutique décrite dans un chapitre précédent.

Nous allons détailler dans cette partie les traitements associés à la quétiapine et analyser l'intérêt des associations thérapeutiques prescrites.

VII.1. Monothérapies

Dans la majorité des cas, la quétiapine s'est vue prescrite associée à d'autres médicaments. En effet, sur les 70 patients pour lesquels un questionnaire a été rempli, 63 étaient traités par une association soit 90 % de la population étudiée.

On dénombre 7 patients concernés par une monothérapie de XEROQUEL[®]. Lorsque celle-ci a été décidée par le psychiatre, les posologies instaurées étaient les suivantes :

PATIENT	AGE DU PATIENT TRAITÉ	POSOLOGIE	PATHOLOGIE TRAITÉE
1	25 ans	600mg/jour	F23.1 : troubles psychotiques aigu polymorphe avec symptômes schizophréniques
2	28 ans	600mg/jour	F60.3 : personnalité émotionnellement labile
3	71 ans	600mg/jour	F28 : autres troubles psychotiques non organiques
4	33 ans	300mg/jour	F60.7 : personnalité dépendante
5	38 ans	600mg/jour	F20.6 : schizophrénie simple
6	49 ans	300mg/jour	F25 : troubles schizo-affectifs
7	89 ans	200mg/jour	F31.5 : trouble affectif bipolaire épisode actuel dépressif sévère avec symptôme psychotique

Tableau N°25 : Modalités de prescription du XEROQUEL[®] en monothérapie au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Le patient N°1 a été traité par XEROQUEL[®] pendant seulement 16 jours. Le schéma posologique suivi par le patient est présenté ci-dessous :

300mg/jour $\xrightarrow{4 \text{ jours}}$ 600mg/jour $\xrightarrow{12 \text{ jours}}$ arrêt du traitement

Le traitement a été interrompu pour cause d'inefficacité totale, un traitement par ABILIFY[®] 15mg a été préféré ensuite par le psychiatre prescripteur.

Les pathologies dont souffrent **les patients N°2, 3 et 4** sont difficiles à diagnostiquer de manière précise, ils sont atteints de troubles de la personnalité au sens large. On peut alors supposer que la quétiapine faisant partie récemment de l'arsenal thérapeutique, celle-ci a été instaurée chez ces derniers dans un but « d'essai ». Pour ces derniers, la quétiapine a d'ailleurs démontré une efficacité même en monothérapie dans la mesure où elle a été continuée.

Pour **le patient N°5**, le prescripteur précise dans le questionnaire qu'il nous a remis que le XEROQUEL[®] a été instauré en première intention chez ce patient à la suite de « bizarreries de comportement » notamment d'« hallucinations ». Le traitement est toujours poursuivi, le patient présentant une amélioration de son état et supportant bien le traitement.

Le patient N°6 a bénéficié du traitement par XEROQUEL[®] pendant un mois et a suivi le schéma posologique suivant :

50mg/jour $\xrightarrow{4 \text{ jours}}$ 300mg/jour $\xrightarrow{6 \text{ jours}}$ 600mg/jour $\xrightarrow{16 \text{ jours}}$ 300mg/jour $\xrightarrow{5 \text{ jours}}$ arrêt

Le traitement a été interrompu en raison d'une inefficacité totale pour traiter la pathologie du patient.

Le patient N°7 a également suivi des cures d'ECT en association à son traitement pharmacologique par quétiapine. Au bout d'un mois de traitement et à l'arrêt des cures d'ECT, le prescripteur s'est aperçu que le XEROQUEL[®] seul ne présentait pas une efficacité suffisante pour être continué. La prescription a donc été stoppée et du ZYPREXA[®] a été instauré à la place.

VII.2. Associations médicamenteuses

Nous allons détailler dans cette partie les associations prescrites, notamment le type de médicament co-prescrit à la quétiapine.

VII.2.1. Médicaments co-prescrits (*dans les tableaux, entre parenthèses, est mentionné le nombre de prescriptions*)

- **ANTIPSYCHOTIQUES** : 76 prescriptions

Neuroleptiques de 1 ^{ère} génération	Neuroleptiques de 2 ^{ème} génération
<p>Cyamémazine = TERCIAN[®] (20) Lévopromazine = NOZINAN[®] (1) Alimémazine = THERALENE[®] (9) (Phénothiazines)</p>	<p>Clozapine = LEPONEX[®] (6)</p>
<p>Zucloptéxol = CLOPIXOL[®] (4) Flupentéxol = FLUANXOL[®] (1) (Thioxanthènes)</p>	<p>Olanzapine = ZYPREXA[®] (2)</p>
<p>Halopéridol = HALDOL[®] (1) Pipampérone = DIPIPERON[®] (1) (Butyrophénone)</p>	<p>Risperidone = RISPERDAL[®] (14)</p>
<p>Amisulpride = SOLIAN[®] (3) Tiapride = TIAPRIDAL[®] (1) (Orthopramides)</p>	<p>Loxapine = LOXAPAC[®] (8)</p>
	<p>Aripiprazole = ABILIFY[®] (5)</p>
	<p>Amisulpride = SOLIAN[®] (3)</p>

Tableau N°26 : Antipsychotiques co-prescrits au XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

En **bleu**, sont indiqués les neuroleptiques à propriétés sédatives, en **orange** ceux à propriétés intermédiaires, et en **violet** ceux à propriétés désinhibitrices.

- *ANTIDEPRESSEURS : 14 prescriptions*

Tricycliques	Clomipramine = ANAFRANIL [®] (1)
ISRS	Escitalopram = SEROPLEX [®] (2), Paroxétine = DEROXAT [®] (2), Sertraline = ZOLOFT [®] (1)
IRSNa	Venlafaxine = EFFEXOR [®] (1), Duloxétine = CYMBALTA [®] (2)
Agoniste α-adrénergique	Mirtazapine = NORSET [®] (4), Miansérine = ATHYMIL [®] (1)
Mélanomimétique	Agomélatine = VALDOXAN [®] (2)

Tableau N°27 : Antidépresseurs co-prescrits au XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

- *THYMOREGULATEURS : 21 prescriptions*

Lithium	Carbonate de lithium = TERALITHE [®] (5)
Anticonvulsivants	Divalproate de sodium = DEPAKOTE [®] (8), Valpromide = DEPAMIDE [®] (2), Oxcarbazépine = TRILEPTAL [®] (1), Lamotrigine = LAMICTAL [®] (4), Valproate de sodium = DEPAKINE [®] (1)

Tableau N°28 : Thymorégulateurs co-prescrits au XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre novembre 2011 et mai 2012

- *BENZODIAZEPINES : 16 prescriptions*

Anticonvulsivantes	Clonazepam = RIVOTRIL ^{®*} (4), Diazépam = VALIUM [®] (8)
Anxiolytiques	Oxazépam = SERESTA [®] (2), Alprazolam = XANAX [®] (2)

Tableau N°29 : Benzodiazépines co-prescrites au XEROQUEL[®] au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

* Depuis le 15 mars 2012 (ANSM) seuls les neurologues et les pédiatres peuvent désormais prescrire du RIVOTRIL[®] oral et uniquement dans une seule indication, l'épilepsie.

VII.2.2. Bithérapies

Sont présentées ci-dessous les bithérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers à leurs patients : 27 patients sur les 70 de l'échantillon en ont bénéficié.

PATIENT	MEDICAMENT 1	MEDICAMENT 2	PATHOLOGIE TRAITÉE
8	XEROQUEL® 600mg/jour	TERCIAN® 25mg/jour	F25.1 : troubles schizo-affectifs type dépressif
9	XEROQUEL® 300mg/jour	TERCIAN® 100mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
10	XEROQUEL® 800mg/jour	RISPERDALO® 4mg/jour	F22 : troubles délirants persistants
11	XEROQUEL® 600mg/jour	TERCIAN® 100mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
12	XEROQUEL® 300mg/jour	SOLIAN® 400mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
13	XEROQUEL® 600mg/jour	Clozapine 300mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
14	XEROQUEL® 200mg/jour	CYMBALTA® 60mg/jour	F25.1 : troubles schizo-affectifs type dépressif
15	XEROQUEL® 800mg/jour	DEROXAT® 20mg/jour	F89 : trouble du développement psychologique
16	XEROQUEL® 600mg/jour	LOXAPAC® si besoin	F20.0 : schizophrénie paranoïde
17	XEROQUEL® 600mg/jour	LAMICTAL® 300mg/jour	F25.1 : troubles schizo-affectifs type dépressif
18	XEROQUEL® 300mg/jour	RISPERDAL® (posologie non renseignée)	F32.3 : épisodes dépressifs sévères avec symptômes psychotiques
19	XEROQUEL® 300mg/jour	DIPIPERON® 120mg/jour	F84 : autisme typique
20	XEROQUEL® 200mg/jour	Miansérine 30mg/jour	F22 : troubles délirants persistants
21	XEROQUEL® 800mg/jour	SERESTA® 50mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde

22	XEROQUEL [®] 300mg/jour	Clozapine 400mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
23	XEROQUEL [®] 800mg/jour	TERCIAN [®] 100mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
24	XEROQUEL [®] 800mg/jour	FLUANXOL [®] (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
25	XEROQUEL [®] 600mg/jour	TERCIAN [®] 75mg/jour	F25.1 : troubles schizo-affectifs type dépressif
26	XEROQUEL [®] 800mg/jour	TERCIAN [®] 25mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
27	XEROQUEL [®] 600mg/jour	THERALENE [®] (posologie non renseignée)	F33.3 : trouble dépressif récurrent épisode actuel sévère sans symptôme psychotique
28	XEROQUEL [®] 800mg/jour	RISPERDALORO [®] 2mg/jour	F60.0 : personnalité paranoïaque
29	XEROQUEL [®] 600mg/jour	CLOPIXOL [®] (posologie non renseignée)	F23.0 : trouble psychotique aigu polymorphe sans symptômes schizophréniques
30	XEROQUEL [®] 400mg/jour	ABILIFY [®] 30mg/jour	F31 : trouble affectif bipolaire
31	XEROQUEL [®] 800mg/jour	DEPAKOTE [®] 2500mg/jour	F31 : : trouble affectif bipolaire
32	XEROQUEL [®] 300mg/jour	TERCIAN [®] 125mg/jour, en cours de diminution	F31 : : trouble affectif bipolaire
33	XEROQUEL [®] 6000mg/jour	DEPAKOTE [®] (posologie non renseignée)	F31.2 : trouble affectif bipolaire épisode actuel maniaque sans symptôme psychotique
34	XEROQUEL [®] 800mg/jour	TERCIAN [®] 37,5mg/jour	F31 : : trouble affectif bipolaire

Tableau N°30 : Bithérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

De l'analyse de ce tableau, peuvent être extraites plusieurs remarques.

Tout d'abord, si on s'intéresse aux pathologies des patients traités par bithérapie, on en compte 17 atteints de troubles schizophréniques et 7 atteints de troubles bipolaires, les 3 patients restants souffrant pour deux d'entre eux de troubles du développement psychologique et pour l'autre de troubles de la personnalité (items que nous n'aborderons pas dans cette étude).

Parmi les patients touchés par des troubles schizophréniques :

- 13 sont traités en bithérapie par l'ajout au XEROQUEL[®] d'un autre antipsychotique.
 - 6 ont du TERCIAN[®]
 - 1 a du SOLIAN[®]
 - 2 ont du FLUANXOL[®] ou du CLOPIXOL[®]
 - 1 a du RISPERDALORO[®]
 - 2 ont de la Clozapine
 - 1 a du LOXAPAC[®]
- Pour 2 patients, un antidépresseur a été ajouté au XEROQUEL[®] respectivement un IRSNA (CYMBALTA[®]) et un antagoniste α -adrénergique (Miansérine). Ces prescriptions suggèrent que ces patients souffrent d'épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques.
- Pour 1 patient, a été décidé l'ajout d'un thymorégulateur à savoir le LAMICTAL[®].
- Enfin, pour le dernier patient schizophrène, un anxiolytique (SERESTA[®]) a été ajouté au traitement antipsychotique par quétiapine.

Parmi les patients atteints de troubles bipolaires :

- 5 sont traités par des antipsychotiques en plus du XEROQUEL[®]
 - 2 par du TERCIAN[®]
 - 1 par du THERALENE[®]
 - 1 par du RISPERDAL[®]
 - 1 par de l'ABILIFY[®]

On peut souligner ici l'intérêt porté par les psychiatres à ces deux molécules, la rispéridone et l'aripiprazole, qui ont démontré leur utilité pour traiter les troubles bipolaires. La rispéridone sera davantage utilisée pour traiter les phases maniaques, l'aripiprazole a quant à elle montré son efficacité dans la prévention des rechutes maniaques ou dépressives.

- 2 sont traités en plus du XEROQUEL[®] par un thymorégulateur, le DEPAKOTE[®]. L'association thymorégulateur + antipsychotique de 2^{ème} génération fait partie des stratégies recommandées dans le traitement des troubles bipolaires.

En conclusion sur les bithérapies instaurées par les psychiatres prescripteurs, on remarque que dans la majorité des cas de schizophrénies, un traitement antipsychotique associant deux molécules est préférable à une monothérapie (en fonction des cas, ajout d'une molécule à propriétés sédatives, intermédiaires ou désinhibitrices).

Il en est de même pour les patients souffrant de troubles bipolaires, on remarque que l'association du XEROQUEL[®] avec un autre antipsychotique ou avec un thymorégulateur permet d'obtenir une meilleure évolution de l'état de santé du patient bipolaire.

VII.2.3. Trithérapies

Quinze patients de la population étudiée sont concernés par l'association de 3 médicaments de la sphère psychiatrique pour traiter leur pathologie. Les trithérapies mises en place chez ces patients sont répertoriées dans le tableau qui suit.

PA-TIENT	MEDICAMENT 1	MEDICAMENT 2	MEDICAMENT 3	PATHOLOGIE TRAITÉE
35	XEROQUEL [®] 300mg/jour	SEROPLEX [®] 10mg/jour	TERCIAN [®] (25 gttes si besoin)	F33.3 : trouble dépressif récurrent épisode actuel sévère sans symptôme psychotique
36	XEROQUEL [®] 300mg (1/jour) XEROQUEL [®] 50mg (3/jour)	RISPERDALCONSTA [®] 37,5mg (1 inj/15jour)	TERCIAN [®] 25mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
37	XEROQUEL [®] 300mg/jour	ZOLOFT [®] 100mg/jour	VALIUM [®] 25mg/jour	F60.3 : personnalité émotionnelleme nt labile
38	XEROQUEL [®] 800mg/jour	RISPERDAL [®] (posologie non renseignée)	VALIUM [®] (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
39	XEROQUEL [®] 800mg/jour	SOLIAN [®] 800mg/jour	LOXAPAC [®] 100mg/jour	F22 : troubles délirants persistants
40	XEROQUEL [®] 800mg/jour	LOXAPAC [®] 25mg/jour	THERALENE [®] (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
41	XEROQUEL [®] 800mg/jour	DEPAMIDE [®] 1200mg/jour	RISPERDALORO [®] 4mg/jour	F25 : troubles schizo-affectifs
42	XEROQUEL [®] 50mg/jour	RISPERDALORO [®] 8mg/jour	TERCIAN [®] 25mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde

43	XEROQUEL® 800mg/jour	LOXAPAC® 300mg/jour	THERALENE® (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
44	XEROQUEL® 600mg/jour	DEPAKOTE® 1000mg/jour	TERCIAN® (50gttes 3/jour)	F31.1 : trouble affectif bipolaire épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques
45	XEROQUEL® 300mg/jour	LAMICTAL® (posologie non renseignée)	ABILIFY® (posologie non renseignée)	F31.8 : autre trouble affectif bipolaire
46	XEROQUEL® 600mg/jour	ABILIFY® 30mg/jour	TERCIAN® 25mg/jour	F31 : trouble affectif bipolaire
47	XEROQUEL® 400mg/jour XEROQUEL® 200mg/jour	TERCIAN® 100mg/jour	THERALENE® (40 gttes/jour, en cours de diminution)	F31 : trouble affectif bipolaire
48	XEROQUEL® 50mg/jour	DEPAKOTE® 1000mg/jour	Olanzapine 10mg/jour	F31 : trouble affectif bipolaire
49	XEROQUEL® 250mg/jour	DEPAKOTE® (posologie non renseignée)	VALIUM® (posologie non renseignée)	F31 : trouble affectif bipolaire

Tableau N°31 : Trithérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Nous allons nous intéresser dans un premier temps, aux pathologies traitées par les trithérapies présentées ci-dessus : on peut, en effet, répertorier 3 grands types de pathologies à savoir, les troubles bipolaires qui concernent 7 patients, les troubles schizophréniques pour 7 patients et enfin les troubles de la personnalité pour 1 des patients de l'échantillon étudié.

Parmi les patients atteints de troubles schizophréniques, les associations prescrites sont les suivantes (en plus du XEROQUEL®) :

- Antipsychotique + NRL 1^{ère} génération sédatif : 5 patients
- Antipsychotique + BZD anticonvulsivante : 1 patient
- Antipsychotique + Thymorégulateur : 1 patient

En ce qui concerne les patients souffrant de troubles bipolaires :

- NRL 1^{ère} génération sédatif + antipsychotique : 1 patient
- 2 NRL 1^{ère} génération : 1 patient
- Thymorégulateur + antipsychotique : 2 patients
- Thymorégulateur + NRL 1^{ère} génération : 1 patient

- Thymorégulateur + BZD anticonvulsivante : 1 patient
- ISRS + NRL 1^{ère} génération : 1 patient

L'association thymorégulateur (quétiapine) + antipsychotique + NRL sédatif fait partie des associations recommandées dans le traitement des troubles bipolaires.

VII.2.4. Tétrathérapies

Au sein de l'échantillon de notre étude, pour seize patients, l'association de 4 molécules a été mise en place afin de traiter la (les) pathologie(s) psychiatrique(s) de ceux-ci.

PA-TIENT	MEDICA-MENT 1	MEDICA-MENT 2	MEDICA-MENT 3	MEDICA-MENT 4	PATHOLOGIE TRAITÉE
50	XEROQUEL [®] 300mg/jour	Mirtazapine 45mg/jour	TERCIAN [®] 100mg/jour	Venlafaxine 150mg/jour	F32.3 : épisodes dépressifs sévères avec symptômes psychotiques
51	XEROQUEL [®] 600mg/jour	LOXAPAC [®] 100mg/jour	RIVOTRIL [®] 5mg/jour	RISPERDAL [®] 4mg/jour	F23.0 : trouble psychotique aigu polymorphe, sans symptômes schizophréniques
52	XEROQUEL [®] 150mg/jour	NORSET [®] 45mg/jour	THERALENE [®] 150 gttes si besoin	VALIUM [®] 5 si besoin	F33.3 : trouble dépressif récurrent épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques
53	XEROQUEL [®] 600mg/jour	LAMICTAL [®] 300mg/jour	DEROXAT [®] 10mg/jour	LEPONEX [®] 400mg/jour	F25.1 : trouble schizo-affectif type dépressif
54	XEROQUEL [®] 150mg/jour	CLOPIXOL [®] 200 gttes/jour	DEPAKINE [®] 200 8 mL/jour	RIVOTRIL [®] 75 gttes/jour	F84.0 : autisme typique
55	XEROQUEL [®] 600mg/jour	RISPERDAL CONSTA [®] 50mg/15jours	RISPERDAL [®] 4mg/jour	DEPAKOTE [®] 1000mg/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde
56	XEROQUEL [®] 800mg/jour	CLOPIXOL [®] (posologie non renseignée)	SOLIAN [®] (posologie non renseignée)	VALIUM [®] (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
57	XEROQUEL [®] 400mg/jour	CLOPIXOL [®] (posologie non renseignée)	RISPERDAL [®] (posologie non renseignée)	VALIUM [®] (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde

58	XEROQUEL® 600mg/jour	DEPAMIDE® 1500mg/jour	ANAFRANIL® 150mg/jour	VALIUM® 20mg/jour	F60.3 : personnalité émotionnellement labile
59	XEROQUEL® 300mg/jour	TERCIAN® 150mg/jour	SERESTA® 75mg/jour	RISPERDAL CONSTA® (posologie non renseignée)	F20.0 : schizophrénie paranoïde
60	XEROQUEL® 300mg/jour	DEPAMIDE® (posologie non renseignée)	TERALITHE® (posologie non renseignée)	TERCIAN® (posologie non renseignée)	F31.0 : trouble affectif bipolaire épisode actuel hypomaniaque
61	XEROQUEL® 600mg/jour	DEPAKOTE® 1500mg/jour	TERCIAN® 150mg/jour	VALIUM® 25mg/jour	F30.1 : manie sans symptômes psychotiques
62	XEROQUEL® 300mg/jour	TERALITHE® 1200mg/jour	VALDOXAN® 50mg/jour	DEPAKOTE® 2000mg/jour	F31 : trouble affectif bipolaire
63	XEROQUEL® 800mg/jour	TERALITHE® 1400mg/jour	TRILEPTAL® 1200mg/jour	LOXAPAC® 200mg/jour	F31 : trouble affectif bipolaire
64	XEROQUEL® 100mg/jour	XANAX® (posologie non renseignée)	ANAFRANIL® 225mg/jour	LAMICTAL® 200mg/jour	F31.4 : trouble affectif bipolaire épisode actuel dépressif sévère sans symptômes
65	XEROQUEL® 50mg/jour	Clozapine 600mg/jour	RISPERDAL® 10mg/jour	LOXAPAC® 150 gttes/jour	F20.0 : schizophrénie paranoïde

Tableau N°32 : Tétrathérapies prescrites par les psychiatres hospitaliers du CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012

Une association de 4 médicaments a été instaurée chez 7 patients souffrant de schizophrénie, 7 patients de troubles bipolaires et 2 patients souffrant respectivement de troubles de la personnalité et d'autisme.

Avant toute chose, on peut noter qu'à chaque fois qu'une manifestation dépressive est diagnostiquée chez le patient, un traitement antidépresseur est mis en place qu'il s'agisse d'un patient atteint de schizophrénie ou de trouble bipolaire. Ainsi, sont prescrits ANAFRANIL®, NORSET®, Mirtazapine, Venlafaxine et DEROXAT®.

Parmi les patients souffrant de schizophrénies, sont associés au XEROQUEL® :

- 1 NRL 1^{ère} génération + 1 NRL 2^{ème} génération + 1 BZD anticonvulsivante : 2 patients
- 1 NRL 1^{ère} génération + 1 NRL 2^{ème} génération + 1 BZD anxiolytique : 1 patient
- 1 NRL 2^{ème} génération + 1 thymorégulateur + 1 antidépresseur: 1 patient
- 2 NRL 2^{ème} génération + 1 BZD anticonvulsivante : 1 patient
- 2 NRL 2^{ème} génération + 1 thymorégulateur : 1 patient
- 3 NRL 2^{ème} génération : 1 patient

Parmi les patients atteints de troubles bipolaires :

- 1 thymorégulateur + 1 NRL 1^{ère} génération + 1 BZD anticonvulsivante : 1 patient
- 2 thymorégulateurs + 1 NRL 1^{ère} génération : 1 patient
- 2 thymorégulateurs + 1 NRL 2^{ème} génération : 1 patient
- 1 thymorégulateur + 1 antidépresseur + 1 BZD anxiolytique : 1 patient
- 2 thymorégulateurs + 1 antidépresseur : 1 patient
- 1 NRL 1^{ère} génération + 2 antidépresseurs : 1 patient
- 1 NRL 1^{ère} génération + 1 antidépresseur + 1 BZD anticonvulsivante : 1 patient

VII.2.5. Traitements associant plus de quatre médicaments

Certains patients de l'étude subissent des traitements beaucoup plus lourds, associant au moins 5 médicaments :

- deux sont traités par 5 médicaments,
 - o XEROQUEL® (800mg/jour) + ABILIFY® (30mg/jour) + Clozapine (500mg/jour) + Mirtazapine (45mg/jour) + Olanzapine (30mg/jour) → diagnostic F20.0
 - o XEROQUEL® (400mg/jour) + SEROPLEX® (20mg/jour) + TERCIAN® (75mg/jour) + THERALENE® + VALDOXAN® (50mg/jour) → diagnostic F42.1
- un est traité par 6 médicaments,
 - o XEROQUEL® (600mg/jour) + CYMBALTA® (30mg/jour) + RIVOTRIL® (21 gttes/jour) + TERALITHE® (750mg/jour) + THERALENE® (15 gttes/jour) + TIAPRIDAL® (50 gttes/jour) → diagnostic G10
- un est traité par 7 médicaments,
 - o XEROQUEL® (50mg/jour) + VALDOXAN® (25mg/jour) + TERCIAN® (75mg/jour) + Mirtazapine (45mg/jour) + XANAX® (0,25mg/jour) + RISPERDAL® (6mg/jour) + THERALENE® (40gttes/jour) → diagnostic F84.8

- et un est traité par 8 médicaments
 - o XEROQUEL[®] (800mg/jour) + Clozapine + NOZINAN[®] + RIVOTRIL[®] + TERALITHE[®] + THERALENE[®] + HALDOL[®] + LOXAPAC[®] → diagnostic F84.0

VII.2.6. Autres remarques

Les neuroleptiques étant responsables de nombreux effets indésirables, notamment les neuroleptiques typiques (ou de 1^{ère} génération), un grand nombre de prescriptions comprend également des traitements pour pallier ces effets indésirables atropiniques.

Pour rappel les effets indésirables atropiniques que l'on peut notamment retrouver sont :

- Syndrome pseudo-parkinsonien → prescription de LEPTICUR[®], PARKINANE[®].
- Assèchement des sécrétions → prescription de SULFARLEM[®], d'ARTISIAL[®], on peut aussi prescrire un patch de SCOPODERM[®] toutes les 72 heures.

On dénombre 14 prescriptions de médicaments palliant la survenue de ces effets indésirables soit pour 20% des patients. Parmi celles-ci, 9 concernent le LEPTICUR[®], 2 le PARKINANE[®], 2 le SULFARLEM[®], et 1 l'ARTISIAL[®].

VIII/Conclusion sur la deuxième partie de l'étude

Dans un premier temps, en ce qui concerne les indications thérapeutiques, on dénombre une majorité de patients schizophrènes, alors que l'intérêt de la quétiapine semble plus orientée vers le traitement des troubles bipolaires. Cela dénote simplement, que les praticiens à ce moment donné de l'enquête, avaient plus de patients problématiques schizophrènes. Cependant, en affinant les résultats obtenus, on compte 34,1% de patients schizophrènes et 22,9% de patients souffrant de troubles bipolaires.

Au sujet des motifs de prescription, le constat est clair : l'inefficacité et l'échec des autres traitements antérieurs sont les causes identifiées du changement de thérapeutique pour la majorité des prescripteurs.

Une question se pose alors : après instauration de la quétiapine, combien de temps s'écoulera-t-il avant qu'un nouveau changement de traitement ne soit envisagé par le prescripteur pour cause d'échec du traitement par quétiapine ?

L'évolution de l'état de santé des patients est favorable dans la majorité des cas. Toutefois, à nouveau, nous pouvons nous poser la question : cette évolution sera-t-elle durable dans le temps ? Il aurait alors pu être intéressant de savoir combien de temps les autres traitements antipsychotiques instaurés avant la quétiapine avaient été efficaces chez un même patient...

En s'intéressant à la survenue d'effets indésirables sous traitement par quétiapine, on s'aperçoit que seulement 5 patients sur les 70 constituant l'échantillon, ont vu leur prescription stoppée à cause de ceux-ci. Cette proportion relativement faible permet de confirmer que la quétiapine ainsi que tous les antipsychotiques de deuxième génération ont un profil de tolérance satisfaisant. Par ailleurs, les effets indésirables de toute cette famille d'antipsychotiques sont bien connus et sont facilement pris en charge par des mesures correctives (par exemple, prescription d'un sialagogue si une hyposialie est constatée à la suite de l'instauration du traitement antipsychotique).

Enfin, le dernier item auquel je me suis intéressée au cours de l'étude concerne les traitements associés à la quétiapine puisque celle-ci n'a été que très rarement prescrite en monothérapie.

Toutes ces polythérapies psychiatriques mettent en exergue, la gravité des pathologies traitées (souvent phases aiguës en hospitalisation). Par conséquent, les patients sont polymédiqués, il est donc très difficile d'évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament puisqu'il ne s'agit pas d'une monothérapie.

Pour conclure, il serait donc intéressant d'analyser l'efficacité du XEROQUEL® en prescription de ville, sur des patients en phase chronique et/ou en monothérapie.

CONCLUSION

A l'issu de ce travail, réalisé au cours de mon stage hospitalo-universitaire, un certain nombre d'observations ont pu être faites et m'ont permis de réfléchir sur la place de la quétiapine au sein de l'arsenal thérapeutique d'antipsychotiques, disponible en France.

Une part non négligeable des prescriptions étaient hors AMM et dans ce cas, à visée principalement anxiolytique. Cette étude témoigne donc des limites des antipsychotiques disponibles. Ce travail est une étude préliminaire qui pourra être complétée sur la totalité de l'année 2012 et 2013, pour une nouvelle évaluation des prescriptions et de leur devenir.

Au travers de l'ensemble des données recueillies, on peut tout d'abord souligner l'intérêt immédiat que les psychiatres hospitaliers ont porté à cette nouvelle molécule.

Cet attrait est sans doute lié au fait que le nombre d'antipsychotiques commercialisés en France est assez restreint et lorsqu'une nouvelle molécule vient étoffer cet arsenal thérapeutique, un espoir est à nouveau permis pour traiter des patients dont les pathologies sont lourdes et difficiles à soigner.

On s'aperçoit en effet que le délai d'instauration de la quétiapine après le début d'hospitalisation est très court, de l'ordre d'une quinzaine de jours, ce qui signe la volonté des prescripteurs d'essayer de nouveaux traitements chez leurs patients.

Les résultats de l'étude ont permis de conclure à l'efficacité de la quétiapine dans ses indications thérapeutiques puisque la majorité des patients sont encore sous traitement 6 mois après l'instauration de celui-ci.

Un autre argument vient appuyer cette observation : les résultats obtenus après réalisation des échelles de CGI et calcul de l'index thérapeutique pour chaque patient permettent de conclure à une nette amélioration de l'état de santé pour la plupart des patients constituant l'échantillon étudié.

D'autres éléments sont en faveur de la quétiapine, la survenue d'effets indésirables est rare lors du traitement par celle-ci. Tout comme les autres antipsychotiques de deuxième génération, cette nouvelle molécule peut provoquer des effets secondaires, mais qui sont bien connus et bien pris en charge par des traitements correcteurs.

Cependant, il semblerait que l'instauration de la quétiapine en monothérapie ne soit pas un traitement suffisant pour améliorer l'état de santé des patients. Ce constat est toutefois à replacer dans son contexte, puisqu'il s'agit de patients hospitalisés souffrant de pathologies complexes et graves, difficiles à soigner. Il paraît donc improbable de pouvoir traiter ce type de patients lourds, dont l'état de santé justifie une hospitalisation, par une monothérapie d'antipsychotiques quelle qu'elle soit.

Au sujet des modalités de prescription, on constate que les psychiatres hospitaliers respectent modérément les recommandations de l'AMM en terme de posologies et d'indications.

Ceci peut être expliqué par le fait que la quétiapine est connue depuis longtemps déjà dans d'autres pays et que les prescripteurs français s'appuient sur le recul et les connaissances acquises à propos de la quétiapine dans ces pays-là pour appliquer leurs modalités de prescription.

Toutefois, il faut reconnaître que dans la majorité des cas, les propriétés recherchées lors de l'initiation du traitement par quétiapine sont en accord avec les propriétés théoriques attendues (thymorégulatrices et antiproductives).

Enfin, il va être intéressant à l'avenir avec le recul, de voir combien de temps (d'années) dure l'efficacité de la quétiapine chez ces patients chroniques.

La quétiapine vient donc étoffer l'arsenal thérapeutique d'antipsychotiques commercialisés en France. Elle présente le même profil de tolérance que tous les antipsychotiques de deuxième génération. Le service médical qu'elle rend est important mais elle ne présente pas un intérêt supplémentaire par rapport aux autres molécules de la même famille déjà commercialisées dans notre pays.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(par ordre alphabétique)

Ouvrages :

- Caulin C., 2012, « VIDAL Recos RECOMMANDATIONS EN PRATIQUE », édition Flammarion, Trouble bipolaire, page 1911.
Schizophrénie, page 1653.
- Naudet F. & Ferreri F., 2011, « Psychiatrie, Premier tour ECN », édition MALOINE, Partie 2, item 285, pages 326, 335, 337, 341.
Module 3, item 48, pages 68, 73
Partie 2, item 278, pages 303-308, 311-312
- Slama F., 2005, « Epidémiologie des troubles bipolaires de l'humeur. », Rev Prat, page 55:481-5.
- Gasman I., 2006, « Psychiatrie, Pédopsychiatrie », éditions VERNAZOBRES-GREGO, pages 437-439.
- Bouvard M. & Cottraux J., 2010, « Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et psychologie », Chapitre 12, page 217
- Lévy-Soussan P., 2007, « PSYCHIATRIE », MED-LINE éditions, Chapitre 13, pages 147-152
Chapitre 14, pages 175-180
Chapitre 16, page 219
- Tribolet S. & Shahidi M., 2000, « Précis de sémiologie des troubles psychiques », éditions Heures de France, pages 174, 247, 314.
- Bernades-Genisson V. *et al*, 2011, « médicaments actifs sur le système nerveux central », édition Lavoisier, Chapitre 13 Neuroleptiques et Antipsychotiques, pages 553-557, 562

Articles PubMed :

- Müller C, Reuter H, Dohmen C. [intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects] *Case Reports in Medicin.* 2009;2009:371698, PubMed PMID: PMC2804057
- Sujata S, Manisha S, Amit M. [Dose-dependant galactorrhea with quetiapine] *Indian Journal of Psychiatry.* 2010 Oct-Dec;52(4):371-372 PubMed PMID: PMC3025166
- Yargic I, Ceferov C. [Quetiapine dependance and withdrawal : a case report] *Substance Abuse* 2011 Jul;32(3):168-9 PubMed PMID: 21660879

Revues :

- American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR).
Goodwin and Jamison, 2000, « American Psychiatric Press », pages 382–401.
Oxford University Press, 1990, « Manic-Depressive Illness »
World Health Organization International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Online Version for 2007.
- Avis de la Commission de transparence de l’HAS, 8 Juin 2011, pages 3-4, 5-23, 24-29
- Brochure destinée aux professionnels de santé, AstraZeneca, 2011
- Canadian Product Monograph- AstraZeneca Canada Inc., 2006
- Guide Médecin ALD N°23 HAS, Mai 2009, pages 6-7, 17-18, 37, 44-45
- J. Angst *et al*, *Journal Affect Disorder*, 2005
- Quetiapine in substance use disorders, abuse and dependence possibility: a review, 2010
- RCP du XEROQUEL® publié par l’ANSM, Mai 2013

Sites Internet :

- http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf
- http://bipol.org/manie_depression.php
- <http://www.bmsfrance.fr/Troubles-bipolaires-comprendre-les-symptomes-maniaco-depressifs>
- Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :
http://whqlibdoc.who.int/druginfo/21_2_2007.pdf
- Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :
http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2004_3.pdf
- Site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :
<http://www.who.int/intellectualproperty/topics/ip/Toomanydrugs2001.pdf>
- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf
- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-lamelioration-du-service-medical-rendu-asmr?xtmc=&xtcr=1
- <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrenie>
- http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents_french/vol.8no.5.pdf
- <http://www.psycheducation.org/depression/BSDS.htm>
- <https://sites.google.com/site/hlth106/seroquel>

Autres :

- CEIP
- CIM-10
- Nice 2007 - National Institute for Health and Clinical Excellence
- Professeur Vanelle, 2011

ANNEXES

Annexe 1 : L'échelle réseau PIC relative au traitement médicamenteux

Annexe 2 : Etude quétiapine 1^{er} semestre 2012 CHU de Nantes

Annexe 3 : Echelle CGI

Annexe 1

L'échelle Réseau PIC

relative au traitement médicamenteux

Auteur : Biscay ML et coll - association du réseau PIC

Nom et prénom du patient : _____ Date : ____ / ____ /20____
 Entretien conduit par : _____ Fonction : _____

Cette échelle permet d'explorer les différents champs impactant la bonne observance, c'est-à-dire la concordance entre le comportement du patient et la prescription médicamenteuse. Cet outil de mesure sera utilisé au cours d'un entretien pharmaceutique pour le diagnostic éducatif et au cours du suivi éducatif du module 2.

		4	3	2	1
A. Connaissance du traitement	mémorise les noms et les dosages des médicaments prescrits	tous	majorité	quelques uns	aucun
	sait à quoi sert chaque médicament prescrit	tous	majorité	quelques uns	aucun
	connaît le risque de conduite automobile	connaît le risque	sous estime le risque	.	ignore le risque
B. Autonomie dans la prise du traitement	prépare seul son traitement	seul	avec surveillance entourage	avec aide d'un infirmier ou un tiers	fait par infirmier
	prend seul son traitement	seul	avec surveillance entourage	avec aide d'un infirmier	avec aide d'un infirmier
	sait quoi faire en cas d'oubli	le prend dans les 2 heures	attend la prise suivante	anticipe la prise suivante	attend la prise suivante et double la dose
	suit son traitement	suit strictement la prescription médicale	s'automédique de temps en temps	se laisse facilement influencer	modifie de lui-même la prescription
	gère la prise conditionnelle (si angoisse si contracture, si insomnie...)	sait comment s'adapter à la situation	prend le médicament prescrit si besoin	anticipe la prise	augmente de lui-même la prise max prescrite
C. Connaissance de la maladie	se rend compte qu'il a des troubles psychiques	reconnaît certains signes et en parle	reconnaît mais a des difficultés à en parler	reconnaît certains signes mais ne se dit pas malade	déni complet de tout trouble
	sait que le traitement va durer	l'évoque spontanément	le sait mais a du mal à l'accepter	pense qu'il va guérir ou se gérer sans traitement	arrêtera son traitement très prochainement
	se comporte vis à vis de l'alcool et des drogues sur la maladie	aucune consommation	de temps en temps	régulièrement	forte consommation
	connaît les effets de l'alcool et des drogues / symptômes de la maladie et efficacité du traitement	connaît les effets de l'alcool et drogues	sous estime les effets sur maladie et traitement	ne reconnaît pas les effets	pense que l'alcool ou la drogue le soulage mieux
	connaît les effets s'il arrête le traitement	sait qu'il va rechuter	pense qu'il peut reprendre le traitement s'il se sent moins bien	.	n'imagine pas qu'il va rechuter
D. Reperage des bénéfices thérapeutiques	reconnaît un bénéfice du traitement sur son état de santé	évoque un mieux être sur différents symptômes	évoque un mieux être général	est conscient d'une légère amélioration	le traitement ne change rien
	le traitement a permis d'améliorer ses relations sociales	reconnaît s'être ouvert aux autres de façon évidente et cite un exemple	reconnaît une légère ouverture vers les autres sans citer d'exemple	.	le traitement ne change rien

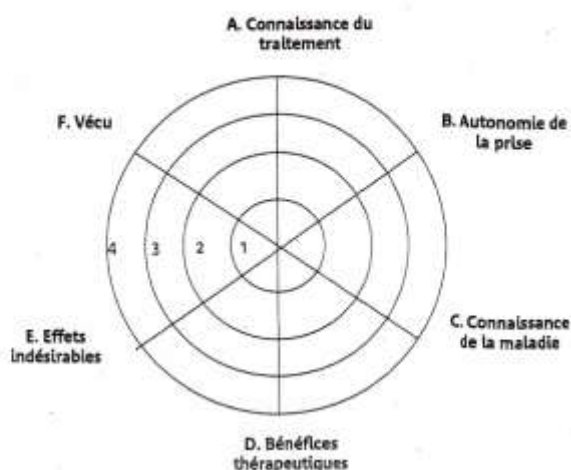
		4	3	2	1
D. suite	le traitement a amélioré sa qualité de vie	le traitement a permis de mettre en œuvre un projet de vie	peut citer une idée de projet à venir	.	le traitement ne change rien
	Mentionne des effets indésirables anciens ou actuels		sait citer au moins un ou plusieurs effets indésirables	attribue à tort certains effets indésirables aux médicaments	ne sait pas repérer les effets indésirables
	sait gérer lui même les effets indésirables	a repéré des effets indésirables mais sait les gérer		a repéré des effets indésirables mais ne sait pas quoi faire	pense qu'il doit accepter les effets indésirables
	sait en parler aux soignants	en parle facilement	l'évoque quand on lui pose la question précisément	est gêné pour en parler	ne sait pas en parler
E. Repérage des effets indésirables	se sent rétabli et a envie d'arrêter de prendre son traitement	en parle d'abord à son médecin	en parle d'abord à son infirmier référent	diminue de lui-même les doses avant d'arrêter	prend lui-même la décision d'arrêter
	vient de débiter un traitement et il ne fait pas effet	en parle d'abord à son médecin	veut qu'on change son médicament, rapidement	décide lui-même d'augmenter les doses	arrête son traitement
	est satisfait de son traitement	complètement	moyennement	souhaite changer un médicament	est complètement mécontent
	pense que les médicaments améliorent sa santé	complètement	moyennement	pas du tout	pense que les médicaments détruisent sa santé
	a confiance en ceux qui le soignent	complètement	moyennement	cela dépend du soignant	pas du tout
	pense être	plutôt bien informé des médicaments qu'il utilise	moyennement informé	pas informé du tout	refuse toute information

MODE D'UTILISATION DE LA GRILLE

faire la moyenne arithmétique pour chaque champ A,B,C,D,E,F, et reporter d'une croix à l'intersection des lignes et des cercles 1, 2, 3, 4, la moyenne chiffrée donnée par le questionnaire. En reliant les points, on obtient un aperçu visuel du score.

4	Satisfaisant	2	Plutôt insuffisant
3	Plutôt satisfaisant	1	Insuffisant

Objectifs du patient :



Annexe 2

ETUDE QUETIAPINE 1^{er} SEMESTRE 2012 CHU de NANTES
(SHU + Pharmacie)

Pr Vanelle et N. Doligez

NOM		Nom du prescripteur
Prénom		
Age		
DN		DATE
IPP		

Début hospitalisation

Diagnostic principal (CIM 10) SCZ - TB1 -TB2 -TD maj - Troubles anxieux- autres :

Comorbidités psychiatriques

Comorbidité somatiques :

Histoire thérapeutique et motivations à choisir ce traitement (plusieurs réponses possibles)

- Inefficacité ou intolérance ou inobservance des traitements antérieurs
- Nouveau traitement
- Propriétés antipsychotiques
- Propriétés thymorégulatrices
- Propriétés anxiolytiques

Traitements associés

Début QUETIAPINE

Arrêt du traitement et causes ?

- o Effet indésirables
- o Inobservance
- o Inefficacité
 - Totale
 - Partielle

Dose initiale et dose finale

Durée totale du traitement par quétiapine (si interrompu)

Annexe 3

CGI

INSTRUCTIONS

Compléter l'item 1 (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3

seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

1. Gravité de la maladie

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?

- 0 non évalué
- 1 normal, pas du tout malade
- 2 à la limite
- 3 légèrement malade
- 4 modérément malade
- 5 manifestement malade
- 6 gravement malade
- 7 parmi les patients les plus malades

2. Amélioration globale

Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?

- 0 non évalué
- 1 très fortement amélioré
- 2 fortement amélioré
- 3 légèrement amélioré
- 4 pas de changement
- 5 légèrement aggravé
- 6 fortement aggravé
- 7 très fortement aggravé

3. Index thérapeutique

Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection.

Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : entourez 06.

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	01	02	03	04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	09	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16

Non évalué = 00

Nom-Prénom : **LEMAHIEU Amélie**

Titre de la thèse :

La Quétiapine, intérêts et utilisations en psychiatrie. A partir d'une étude sur les cent premières prescriptions au CHU de Nantes entre Novembre 2011 et Mai 2012.

Résumé de la thèse :

Le XEROQUEL[®], dont le principe actif est la quétiapine, est un nouveau médicament de la classe des antipsychotiques, commercialisé en France depuis fin Novembre 2011. Ses indications d'Autorisation de Mise sur le Marché concernent à la fois le traitement de la schizophrénie mais aussi des troubles bipolaires, qu'il s'agisse des phases maniaques ou dépressives. Elle peut également être instaurée dans le but de prévenir les récurrences chez des patients ayant déjà répondu de manière positive à la quétiapine lors d'un épisode aigu maniaque ou dépressif.

A partir d'une étude sur les cent premières prescriptions au CHU de Nantes sur une période de 6 mois (Novembre 2011-Mai 2012), nous allons décrire les modalités de prescription de cette nouvelle molécule, afin de comprendre la place qu'elle occupe parmi l'ensemble des molécules antipsychotiques déjà commercialisées en France.

MOTS-CLES :

- QUETIAPINE
 - TROUBLES BIPOLAIRES
 - SCHIZOPHRENIE
 - ANTIPSYCHOTIQUE
-

JURY :

PRESIDENT : Mme Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme MAULAZ Brigitte, Pharmacien Hospitalier
Hôpital Saint Jacques, CHU de Nantes
Mme THORETTE Marie-Cécile, Pharmacien d'officine
33 Boulevard Georges Pompidou, 44200 NANTES

Adresse de l'auteur : LEMAHIEU Amélie

44240 LA CHAPELLE SUR ERDRE