

ACTA PSYCHIATRICA BELGICA

- ANTIDÉPRESSEURS
ET SYNDROME
D'INTERRUPTION

- STRESS AU TRAVAIL ET
BURN-OUT

- TOXICITÉ DES
ANTIDÉPRESSEURS

- ANOREXIE MENTALE ET
CONTRAINTÉ

- «A L'ORÉE DE LA
PSYCHOSE»

- TRAUMATIC STRESS IN
INCARCERATED HOMICIDE
OFFENDERS





EFEXOR-EXEL®*

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

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

Jusqu'en 2017
BREVETÉ GALÉNIQUE EXEL BREVETÉ GALÉNIQUE EXEL



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



essentials
we do more than just copy

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



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

Comité de Direction :

Julien MENDLEWICZ
Arlette SEGHERS
Marc ANSSEAU
Emmanuel BRASSEUR

Comité de Rédaction :

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

Comité Scientifique :

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



PSYCHIATRICA BELGICA

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

SOMMAIRE

ANTIDÉPRESSEURS ET SYNDROME D'INTERRUPTION W. Pitchot	3
ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LE STRESS AU TRAVAIL ET LE BURN-OUT P. Dewell, P. Corten, S. Versili, L. From, P. Verbanck	8
TOXICITÉ INDUITE PAR LES ANTIDÉPRESSEURS : ÉTAT DES LIEUX M. Deville, R. Denooz, C. Charlier	16
ANOREXIE MENTALE ET CONTRAINTE : ENTRE CLINIQUE, ÉTHIQUE ET LOI C. Cescutti, M. Meynckens-Fourez, J. Dereau, A. Passelecq	21
«A L'ORÉE DE LA PSYCHOSE» E. Duchêne, Ph. Verdoot, M. Brusselmans	32
EVALUATION OF TRAUMATIC STRESS IN INCARCERATED HOMICIDE OFFENDERS T.H. Pham, L. Willocq	38

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

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

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

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

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

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

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

Illustration
de couverture : *Psyc Art*

EDITORIAL

VERS LA CRÉATION DE NOUVEAUX PARTENARIATS

Ce second numéro de 2013 des Acta Psychiatrica Belgica est un peu particulier. En effet, il s'adjoint un numéro spécial de la Revue Médicale de Liège sur le thème des addictions.

Ce numéro thématique publié en mai 2013 comprend des articles didactiques expliquant le phénomène de dépendance, en général, et l'importance de cette problématique dans certaines catégories de la population. On y aborde aussi bien les toxicomanies aux substances que les addictions comportementales. Les articles inclus dans ce numéro à thème ont été écrits par des représentants de différentes catégories professionnelles comme des psychiatres, des pédopsychiatres, des internistes, des dermatologues, des gynécologues, des pharmacologues, des psychologues et des anthropologues.

Cette initiative portée par le bureau de la SRMMB s'intègre dans un objectif plus global visant la création de partenariats avec d'autres sociétés scientifiques nationales et internationales, ainsi qu'avec d'autres revues.

Dans ce contexte, le bureau de la SRMMB est ouvert à toute suggestion susceptible de favoriser cet esprit d'ouverture.

Pr. William PITCHOT,
Chef de Service Associé au CHU de Liège
et Président de la Société Royale de Médecine Mentale de Belgique

ANTIDÉPRESSEURS ET SYNDROME D'INTERRUPTION

ANTIDEPRESSANTS AND DISCONTINUATION SYNDROME

William PITCHOT ⁽¹⁾

SOMETIMES, THE DISCONTINUATION OF ANTIDEPRESSANT TREATMENT IS ASSOCIATED WITH BOTH PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL SYMPTOMS. THESE SYMPTOMS ARE PARTS OF THE DISCONTINUATION SYNDROME AND ARE VERY DIFFERENT FROM RELAPSE OR RECURRENCE. THE DISCONTINUATION SYNDROME APPEARS WITHIN 1 WEEK AND LASTS ABOUT 3 WEEKS AFTER DISCONTINUATION OF THE ANTIDEPRESSANT. IN THE VAST MAJORITY OF THE CASES, THE SYMPTOMATOLOGY IS SELF-LIMITING. SOMETIMES, IN THE PRESENCE OF A SEVERE SYNDROME, THE REINTRODUCTION OF THE ANTIDEPRESSANT INDUCES A RAPID RESOLUTION OF THE SYMPTOMS. IN FACT, THE DISCONTINUATION OF THE ANTIDEPRESSANT SHOULD BE PROGRESSIVE.

Key-words : Antidepressants – Discontinuation syndrome – Selective serotonin reuptake inhibitors – Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors - Serotonin

La non-observance thérapeutique est un problème majeur en psychiatrie et notamment dans le traitement des troubles de l'humeur (Demyttenaere et al. 2000). Des interruptions fréquentes ou un arrêt prématuré de la thérapeutique antidépressive sont un phénomène rencontré fréquemment chez les patients traités pour dépression. En effet, de 30 à 60 % des patients ne respectent pas les règles thérapeutiques expliquées par leur médecin. Ces arrêts du traitement antidépresseur peuvent être à l'origine de symptômes à la fois physiques et psychologiques qui ont un impact cliniquement significatif sur la qualité de vie du patient et sont souvent interprétés comme des signes de rechute ou de récurrence (Lejoyeux et Adès 1997 ; Shelton 2006 ; Howland 2010 ; Renoir 2013). Ces symptômes associés à un arrêt brutal du traitement antidépresseur font partie « du syndrome d'interruption » (Renoir 2013). Malgré une prévalence relativement élevée, le syndrome d'interruption est assez mal connu des cliniciens et des patients généralement peu informés sur le phénomène (Young et Currie 1997). Aujourd'hui, de très nombreux antidépresseurs ont fait l'objet de rapport de cas ou d'avertissements de la part du fabricant sur le risque d'une telle réaction lors de l'arrêt brutal de la médication. Or, la reconnaissance et la compréhension de ce syndrome sont essentielles dans le traitement de la dépression. En effet, bien que généralement légère ou modérée, la symptomatologie peut parfois être sévère et entraîner des conséquences importantes sur le plan psychosocial, voire favoriser des erreurs diagnostiques sur le plan psychiatrique et médical. En outre, le patient confronté à ce syndrome perd souvent confiance dans les psychotropes.

Le but de cet article est de décrire la nature du syndrome d'interruption associé à l'arrêt des antidépresseurs et d'amener le

praticien à une meilleure reconnaissance de ce syndrome et une gestion thérapeutique adéquate.

SYNDROME D'INTERRUPTION

En général, dans la littérature, la terminologie syndrome d'interruption ou d'arrêt est préférée à syndrome de sevrage (Shelton 2006 ; Renoir 2013). En effet, les manifestations physiques et psychologiques observées à l'arrêt des antidépresseurs ne font pas partie du même processus que celui observé lors du sevrage avec une substance associée à un potentiel d'addiction comme les benzodiazépines, l'alcool, les barbituriques ou les opiacés. En particulier, la prise d'antidépresseurs n'est pas associée à une recherche de sensations et leur arrêt n'entraîne pas de phénomène d'appétence pathologique (craving). L'utilisation du terme interruption est extrêmement importante dans une perspective de déstigmatisation de la maladie dépressive et de son traitement. En effet, une proportion extrêmement importante de patients assimile les antidépresseurs aux « calmants » et notamment aux benzodiazépines anxiolytiques avec la crainte manifeste de développer une dépendance médicamenteuse (Priest et al. 1996).

Le grand danger associé à un syndrome d'interruption est d'interpréter ces manifestations symptomatiques comme des signes de rechute ou de récurrence d'un épisode dépressif. Les symptômes psychologiques sont souvent les mêmes mais leur évolution est finalement très différente. En effet, le syndrome d'interruption se manifeste en général dans un délai inférieur à une semaine et dure en moyenne moins de trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur (Fava 2006). Au contraire, la rechute ou la récurrence se manifeste après un délai plus important et surtout, les symptômes persistent largement au-delà de trois semaines.

(1) Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU Liège.

Cet article a été publié avec le soutien de Pfizer sans intervention quelconque de Pfizer dans son contenu.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La symptomatologie observée dans le cadre du syndrome d'interruption comprend généralement à la fois des symptômes physiques et psychologiques (Michelson et al. 2000 ; Therrien et Markowitz 1997 ; Rosenbaum et al. 1998 ; Shelton 2006 ; Fava 2006 ; Renoir 2013). Les symptômes somatiques les plus fréquemment rencontrés notamment avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) incluent des manifestations gastro-intestinales (nausées, vomissements), des céphalées, des vertiges, de la fatigue, de la transpiration, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des tremblements, des paresthésies, ou un syndrome grippal. Plus rarement, on peut retrouver des myalgies isolées, des symptômes parkinsoniens, des douleurs articulaires et des sensations de chocs électriques dans la tête. Les symptômes psychologiques apparaissent très souvent en association avec les plaintes somatiques et principalement l'anxiété, l'irritabilité, l'agressivité, l'agitation, et les attaques de panique. On peut également observer des symptômes identiques à ceux rapportés par le patient en phase dépressive comme la dysphorie, les crises de larmes, les difficultés de concentration et les pertes de mémoire, la labilité émotionnelle, et l'idéation suicidaire (Tint et al. 2008 ; Valuck et al. 2009). Dans certains cas, on a décrit des sentiments de dépersonnalisation, de l'hyperactivité ou de la confusion mentale. Chez les patients bipolaires, l'arrêt brutal de l'antidépresseur peut favoriser un virage maniaque ou hypomaniaque (Narayan et Haddad 2011 ; Altshuler et al. 2003). Tous ces symptômes ont un caractère assez peu spécifique et ressemblent souvent à une réémergence de symptômes dépressifs et/ou anxieux. En pratique, le diagnostic n'est pas évident à faire. Black et al. (2000) ont proposé des critères diagnostiques qui s'appliquent plus particulièrement à la classe des ISRS (Tableau I).

Le syndrome d'interruption apparaît en général à l'arrêt brutal de l'antidépresseur (Renoir 2013). Une symptomatologie moins sévère peut également se manifester dans les cas d'interruption intermittente en relation avec une faible observance thérapeutique ou parfois en cas de réduction de la dose. Généralement, les symptômes ont une intensité et une durée limitée. Souvent, les patients jugent ces symptômes comme supportables mais dans certains cas ils ont un caractère très invalidant et difficilement tolérable. Dans la majorité des cas, la symptomatologie se résout spontanément dans un délai de 15 jours et ne nécessite pas d'intervention particulière. Si les symptômes persistent ou si leur intensité est trop élevée, la réintroduction de la médication antidépressive permet une disparition rapide et totale du syndrome d'interruption. Quand l'arrêt de l'antidépresseur est indiqué, la stratégie la plus efficace pour prévenir ce syndrome est de réduire la dose progressivement en attendant idéalement 1 à 2 semaines à chaque palier du processus de réduction de la dose (Baldessarini et al. 2010). Une alternative intéressante consiste à remplacer progressivement la médication d'origine par la fluoxétine (Prozac[®]), antidépresseur avec une très longue demi-vie d'élimination et qui a rarement été associé au syn-

Tableau I

Critères diagnostiques du syndrome d'interruption aux ISRS

- Apparition dans un délai de 1 à 7 jours après l'arrêt
- Se manifeste après une exposition à l'antidépresseur d'au moins 1 mois
- Dure moins de 3 semaines après l'arrêt brutal ou la réduction de dose
- 2 ou plus des symptômes suivants :
 - Vertige
 - Instabilité de la démarche
 - Étourdissement
 - Céphalées
 - Faiblesse
 - Insomnie
 - Paresthésies
 - Nausées ou vomissements
 - Anxiété
 - Tremblements
 - Diarrhée
 - Troubles visuels
 - Fatigue

Black et al. 2000

drome d'interruption. Préventivement, on pensera toujours à avertir le patient de l'éventualité d'un syndrome d'interruption à l'arrêt de l'antidépresseur (Warner et al. 2006).

Un syndrome équivalent peut s'observer chez les nouveaux-nés de mères traitées par antidépresseur pendant leur grossesse, particulièrement en cas d'exposition durant le troisième trimestre (Hale et al. 2010). Chez le nouveau-né, des symptômes comme l'insomnie ou l'irritabilité peuvent suggérer un syndrome d'interruption aux ISRS. Des manifestations plus graves comme des crises d'épilepsie ou de l'hyponatrémie ont également été rapportées (Sanz et al. 2005). Cependant, les réactions observées chez le nouveau-né de mères exposées à un ISRS durant le troisième trimestre de la grossesse peuvent aussi correspondre à un syndrome sérotoninergique (« toxique ») auquel les nouveau-nés sont particulièrement sensibles.

MÉCANISMES PATHOPHYSIOLOGIQUES

La probabilité de voir apparaître un syndrome d'interruption à l'arrêt brutal de l'antidépresseur est en relation avec la demi-vie d'élimination du produit (Schatzberg et al. 1997 ; Renoir 2013). Ainsi, les antidépresseurs avec une courte demi-vie sont plus souvent associés à un syndrome d'interruption que les antidépresseurs avec une longue demi-vie. La durée du traitement semble également importante, une action prolongée sur le transporteur de la sérotonine étant nécessaire (minimum 1 mois).

Une chute brutale de la sérotonine disponible au niveau de la fente synaptique entraîne une diminution de l'activité des

récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques qui explique vraisemblablement le syndrome d'interruption (Blier, Tremblay 2006). Actuellement, aucune donnée claire ne permet de savoir quel type de récepteur sérotoninergique est spécifiquement impliqué dans ce phénomène. Cependant, une étude récente suggère un rôle potentiel du récepteur 5-HT_{1A}. En effet, Murata et al. (2010) ont montré que les patients possédant l'allèle -1019C du gène du récepteur 5-HT_{1A} étaient plus exposés au syndrome d'interruption après l'arrêt brutal de la paroxétine que les patients homozygotes -1019G.

On a également suggéré un rôle du système cholinergique dans le syndrome d'interruption, particulièrement avec les tricycliques. Les symptômes observés avec ces antidépresseurs sont souvent des céphalées, des nausées et des crampes abdominales qui correspondraient aux manifestations d'un rebond cholinergique.

DIFFÉRENCES ENTRE LES ANTIDÉPRESSEURS

TRICYCLIQUES ET IMAO

Le syndrome d'interruption associé aux tricycliques a été bien décrit par Dilsaver et Greden (1984) qui ont proposé 5 groupes de symptômes incluant des manifestations somatiques (nausées, vomissements, céphalées, fatigue), des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars), des troubles des mouvements (akathisie, syndrome parkinsonien), des phénomènes d'activation comportementale (manie, hypomanie, attaques de panique) et des troubles du rythme cardiaque. En pratique clinique, un syndrome d'interruption à l'arrêt d'un tricyclique peut se révéler

particulièrement sévère dans certains cas. Dans un échantillon de 235 patients inclus dans 7 études, le taux de syndrome d'interruption était estimé à 42.5 %.

Avec les IMAO, la symptomatologie peut également être sévère avec des manifestations psychotiques (délire, hallucination, catatonie), de l'agitation, de la confusion mentale, de l'agressivité, des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars) ainsi que de la manie ou de l'hypomanie (Gahr et al. 2013).

ISRS ET IRSN

Les antidépresseurs plus récents comme les ISRS ou les IRSN ne sont pas plus souvent associés à un syndrome d'interruption par comparaison avec les plus anciens mais il existe des grandes différences entre les produits en termes de prévalence du syndrome (Rosenbaum et al. 1998 ; Bogetto et al. 2002 ; Baldwin et al. 2006 ; Renoir 2013). Ces différences sont expliquées vraisemblablement par les propriétés pharmacocinétiques, en particulier la demi-vie d'élimination. En effet, dans la classe des ISRS, la paroxétine (Seroxat[®]), antidépresseur avec une très courte demi-vie (15 à 20 heures), est associée à un risque plus élevé que la fluoxétine qui possède une demi-vie d'élimination particulièrement longue (84 à 144 heures) (Judge et al. 2002 ; Himei et Okamura 2006).

Dans la classe des IRSN, le risque de syndrome d'interruption est particulièrement élevé avec la venlafaxine (Efexor[®]) (demi-vie d'élimination de 5 heures) (Fava et al. 1997 ; Fava 2006). La duloxétine (Cymbalta[®]) est également associée à un risque de syndrome d'interruption mais sa demi-vie un peu plus longue pourrait expliquer une incidence moins élevée (Perahia et al. 2005 ; Pitchot et Anseau 2008).

CONCLUSION

Le syndrome d'interruption associé à l'arrêt des antidépresseurs est loin d'être un phénomène exceptionnel. Quand un antidépresseur est clairement indiqué, le risque de syndrome d'interruption doit être abordé dans l'information générale donnée au patient sur la médication prescrite (délai d'action, durée du traitement, effets secondaires, risque de toxicité). A ce stade, le discours du médecin doit être axé tout particulièrement sur l'importance de l'observance thérapeutique. Le patient doit aussi être rassuré sur l'absence de risque de développer une vraie dépendance médicamenteuse à l'antidépresseur et sur l'absence de lien entre les symptômes du syndrome d'interruption et la rechute ou la récurrence.

L'attitude la plus adéquate pour prévenir l'apparition de ce syndrome est de recommander au patient une réduction progressive de la dose. Dans ce cas, aucun véritable consensus n'existe. La vitesse avec laquelle on réduira la posologie de la médication va dépendre de l'antidépresseur et de l'importance de la dose. Cet arrêt progressif doit être la règle pour pratiquement tous les antidépresseurs à l'exception de la fluoxétine (Prozac[®]) ou lorsque l'on passe d'une médication à une autre avec un mécanisme d'action équivalent.

RÉSUMÉ

L'arrêt brutal du traitement antidépresseur peut parfois être associé à des symptômes à la fois physiques et psychologiques. Ces symptômes font partie du syndrome d'interruption. Ces manifestations symptomatiques ne correspondent pas à des signes de rechute ou de récurrence. Le syndrome d'interruption se manifeste en général dans un délai inférieur à une semaine et dure en moyenne moins de trois semaines après l'arrêt de l'antidépresseur. Dans la majorité des cas, la symptomatologie se résout spontanément dans un délai de 15 jours et ne nécessite pas d'intervention particulière. Si les symptômes persistent ou si leur intensité est trop élevée, la réintroduction de la médication antidépressive permet une disparition rapide et totale du syndrome d'interruption. Idéalement, l'arrêt de la médication antidépressive doit se faire progressivement.

Mots-clés : Antidépresseurs – Syndrome d'interruption – Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine – inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline - Sérotonine

RÉFÉRENCES

- Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R.** Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*, 160, 1252-1262 (2003).
- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B.** Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry*, 167, 934-941 (2010).
- Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, et al.** A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 21, 159-169 (2006).
- Benazzi F.** Fluoxetine for the treatment of SSRI discontinuation syndrome. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11, 725-726 (2008).
- Black K, Shea C, Dursun S, et al.** Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci*, 25, 255-261 (2000).
- Blier P, Tremblay P. Physiologic mechanisms underlying the antidepressant discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry*, 67 (suppl 4), 8-13 (2006).
- Bogetto F, Bellino S, Revello RB, et al.** Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors : a clinical investigation. *CNS Drugs*, 16, 273-283 (2002).
- Demyttenaere K, Haddad P.** Compliance with antidepressant therapy and antidepressant discontinuation syndrome. *Acta Psychiatr Scand, Suppl* 403, 50-56 (2000).
- Dilsaver SC, Greden JF.** Antidepressant withdrawal phenomena. *Biol Psychiatry*, 19, 237-256 (1984).
- Gahr M, Schönfeldt-Lecuona C, Kölle MA, Freudenmann RW.** Withdrawal and discontinuation phenomena associated with tranylcypromine : a systematic review. *Pharmacopsychiatry*, in press.
- Hale TW, Kendall-Tackett K, Cong Z, Votta R, McCurdy F.** Discontinuation syndrome in newborns whose mothers took antidepressants while pregnant or breastfeeding. *Breastfeed Med*, 5, 283-288 (2010).
- Howland RH.** Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs : part 2 : antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health serv*, 48, 9-12 (2010).
- Fava M, Mulroy R, Alpert J, et al.** Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 154, 1760-1762 (1997).
- Fava M.** Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry*, 67 (suppl 4), 14-21 (2006).
- Himeji A, Okamura T.** Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients : a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs*, 20, 665-672 (2006).
- Judge R, Parry MG, Ouail D, et al.** Discontinuation symptoms : comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 17, 217-225 (2002).
- Lejoyeux M, Adès J.** Antidepressant discontinuation : a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 7), 11-16 (1997).
- Michelson D, Fava M, Amsterdam, et al.** Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry*, 176, 363-368 (2000).
- Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, Haraguchi K, Ieiri I, Nishimura R, Koyama S, Mine K.** Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol*, 30, 11-17 (2010).
- Narayan V, Haddad PM.** Antidepressant discontinuation manic states : a critical review of the literature and suggested diagnostic criteria. *J Psychopharmacol*, 25, 306-313 (2011).
- Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, et al.** Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Aff Disord*, 89, 207-212 (2005).
- Pitchot W, Ansseau M.** Shocklike sensation associated with duloxetine discontinuation. *Ann Clin Psychiatry*, 20, 175 (2008).

Priest RG, Vize C, Roberts A et al. Lay people's attitudes to treatment of depression : results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before its launch. *BMJ*, 313, 858-859 (1996).

Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome : a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Frontiers Psychopharmacol*, 4, 45 (2013).

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*, 44, 77-87 (1998).

Sabljić V, Ruzić K, Rakun R. Venlafaxine withdrawal syndrome. *Psychiatr Danub*, 23, 117-119 (2011).

Sanz EJ, de las Cuevas C, Kiuru A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome : a database analysis. *The Lancet*, 365, 482-487 (2005).

Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 7), 5-10 (1997).

Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry*, 67 (suppl 4), 3-7 (2006).

Therrien F, Markowitz JS. Selective serotonin reuptake inhibitors and withdrawal symptoms : a review of the literature. *Hum Psychopharmacol*, 12, 309-323 (1997).

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol*, 22, 330-332 (2008).

Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt: a retrospective, nested case-control study. *J Clin Psychiatry*, 70, 1069-1077 (2009).

Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Family Physician*, 74, 449-456 (2006).

Young AH, Currie A. Physicians' knowledge of antidepressant withdrawal effects : a survey. *J Clin Psychiatry*, 58 (suppl 7), 28-30 (1997).

Auteur correspondant :

Pr. William PITCHOT
Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale
CHU Sart Tilman
4000 LIEGE
wpitchot@chu.ulg.ac.be

PRIX PUBLIC :
60x5 mg 97,90 €
60x10 mg 97,90 €

Trouble bipolaire Un nouvel atout dans le traitement de la manie

Sycrest® (asénapine)

Comprimés sublinguaux 5 et 10 mg

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

Lundbeck



ÉTUDE COMPARATIVE ENTRE LE STRESS AU TRAVAIL ET LE BURN-OUT

COMPARATIVE STUDY BETWEEN JOB STRESS AND BURNOUT

P. Dewell¹, P. Corten¹, S. Versili¹, L. From¹, P. Verbanck¹

DEFINITION: BURN-OUT IS A PATHOLOGICAL PROCESS RELATED TO STRESS AT WORK. THREE MAIN SYMPTOMS DEFINE A BURN-OUT STATE: EMOTIONAL EXHAUSTION, CYNICISM AND LOSS OF AMBITION. THIS CLINICAL STUDY AIMS AT COMPARING STRESSED PATIENTS WITHOUT BURN-OUT, WITH STRESSED PATIENTS WITH BURN-OUT SYMPTOMS. THIS IS DONE ON THE PSYCHOPATHOLOGICAL PLAN, ON THEIR STRESS RESILIENCE AND ON THEIR SOCIOPROFESSIONAL FUTURE AND THIS FOR THE PONDEROSITY OF THE TREATMENT AND ITS PROGNOSIS.

RESULTS: BURN-OUT IS ACCOMPANIED BY SEVERE MENTAL SUFFERING AND AN IMPORTANT PERCEIVED STRESS. CARE IS OFTEN HEAVY AND OF LONG-TERM. THE CHARACTERISTICS OF INDIVIDUAL RESILIENCE ARE BAD. ONLY HALF OF THE PATIENTS RETURN TO THEIR OLD JOB.

Key words : Burn-out - Stress

INTRODUCTION

Les premières publications concernant le burn-out (BO) sont parues au milieu des années 70 dans le cadre de la désinstitutionnalisation des soins aux USA (Freudenberger 1975, Maslach 1976). Freudenberger, dans son article princeps, constatait chez les professionnels de la santé communautaire, un usage chronique de substances diverses pour faire face aux conditions de travail émotionnellement plus impliquantes qu'en milieu hospitalier, ce qui en argot américain est dénommé burn-out. Le Harraps propose plusieurs acceptions du terme burn-out qui ne sont pas sans analogie avec l'observation clinique. Ce terme désigne tout autant une bougie qui s'est consumée, une lampe qui serait grillée ou, plus métaphoriquement, quelqu'un qui a éteint sa flamme ou s'est vidé de l'intérieur. Il n'existe pas de traduction française totalement satisfaisante pour désigner le mot burn-out. On trouve souvent plusieurs termes tels qu'« épuisement professionnel », « brûlure interne », ou encore « épuisement émotionnel ».

Le syndrome de burn-out serait un processus progressif et lent, provenant de l'utilisation répétée de mécanismes adaptatifs (voire hyperadaptatifs) par le travailleur pour améliorer sa résilience (Cyrulnik 2002) face au stress au travail. Les mécanismes adaptatifs seraient tant cognitifs qu'émotionnels. Afin d'amortir la souffrance au travail, le travailleur diminuerait son implication émotionnelle, utiliserait davantage de mécanismes de rationalisation et adapterait ses ambitions à la réalité. Si ces mécanismes adaptatifs sains, adéquats et efficaces, sont répétés en permanence, ils aboutiraient à un **épuisement progressif des émotions, au cynisme et la perte d'ambition** qui sont les trois symptômes indispensables pour parler de burn-out. Par ailleurs, ceux-ci, utilisés au départ dans la sphère professionnelle,

auraient tendance à envahir tous les domaines de vie (famille, amis, loisirs...) et cela a été étudié par un certain nombre d'articles (Grzywacz & Butler 2005a, Grzywacz et al 2005b, Haines et al 2006, Williams et al 2006, Lapierre & Allen 2006).

De nombreux articles étudient le burn-out et le stress lié au travail (Maslach et al 2001, Faragher et al 2005, Rubino et al 2009, Malinauskas et al 2010). Le Maslach burn-out Inventory (MBI) (Maslach 1996), qui est l'instrument le plus utilisé, n'est applicable qu'à des personnes au travail. La littérature met à l'avant plan que les métiers les plus visés seraient les soignants (Greenwood 2002, Bressi et al 2009, Viviers et al 2008, Raggio & Malacame 2007, Ro et al 2008, Grau et al 2009), les enseignants (Peeters & Rutte 2005, Avargues et al 2010, Malinauskas et al 2010) et les travailleurs sociaux (Borritz et al 2005). Il existe le MBI-HSS (Human Service Survey) ou le MBI-ES (Educational Survey), qui ne sont applicables qu'à ce genre de travailleurs. Maslach a donc développé le MBI-GS (General Survey) qui peut s'appliquer à des professionnels en dehors du secteur de l'aide aux personnes, et où le contact avec le public est moins central dans le descriptif de leur tâche. Néanmoins, aucune de ces versions n'est applicable sur des travailleurs ayant très peu ou pas de contact avec le public, ni sur des personnes hors travail. D'autres études s'attachent davantage à analyser le lien entre le burn-out et la satisfaction au travail (Faragher et al 2005 ; Purienne et al 2008 ; La Marche K & Tullia-Mc Guinness 2009 ; Walsh et al 2010) ou les conditions de travail (Maslach & Leiter 1999 ; Bakker et al 2005 ; Beehr T et al 2010). Maslach et Leiter (1997) ont développé un modèle compréhensif du burn-out qui met l'accent sur le décalage entre la personne et 6 dimensions de l'environnement de travail : la charge de travail, le contrôle de la tâche et les conflits de rôles, la reconnaissance matérielle

(1) Equipe de l'hôpital, Rue St Marcoult, 100, 7830 Silly, Tel: 0479207910, Email: p_dewell@yahoo.fr
Brugmann : Place VanGehuchten, 4, 1020 Bruxelles.

et morale, l'entourage humain tant hiérarchique que collégial, l'équité et l'éthique (Maslach & Leiter 1997 ; Parker 2003).

Enfin, le syndrome du burn-out n'est pas repris dans les classifications internationales et il y a un manque de consensus sur une définition claire de ce syndrome, mais il existe de nombreuses études sur la psychopathologie du burn-out et du stress, sur leurs causes et leurs conséquences. Celles-ci étudient la corrélation entre l'humeur dépressive et le stress (Glass & Mc Knight 1996 ; Tennant 2001 ; Wang & Patten 2001 ; Bonde 2008 ; Rau et al 2010), entre la dépression et le burn-out (Apostolos et al 1999). Des études montrent aussi des conséquences pathologiques sur le sommeil (Atlantis et al 2006 ; Heponiemi et al 2009 ; Karlson et al 2009), les muscles (Greiner & Krause 2006 ; Hanse 2002) et des conséquences sociales également (Price et al 2002). Par ailleurs, le syndrome de burn-out a la réputation d'entraîner un absentéisme important et de longue durée (Maslach et al 2001) et d'avoir un très mauvais pronostic en terme de réadaptation fonctionnelle.

OBJECTIFS

Cette étude clinique vise à comparer des patients stressés sans burn-out à des patients stressés avec burn-out. Nous les comparerons sur le plan psychopathologique, sur la résilience face au stress, sur l'avenir socio-professionnel, sur la lourdeur du traitement ainsi que sur leur pronostic.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude transversale et prospective portant sur 480 patients se présentant spontanément à une consultation ambulatoire spécialisée dans la mise au point et la prise en charge du stress pathologique.

Tous les patients sont évalués systématiquement par une anamnèse, des tests psychologiques (voir instruments infra) et une mise au point bio-physiologique.

CRITÈRES D'INCLUSION

1. Le patient doit répondre aux critères du stress pathologique chronique selon la loi belge du 4 août 1996 :
 - Etat de tension persistant vécu négativement.
 - Incapacité à répondre (aussi) adéquatement aux exigences des tâches qui lui sont demandées incluant la sphère professionnelle et privée.
 - Inadéquation prolongée ayant des conséquences négatives significatives.
 - Répercussions psychologiques, physiques ou fonctionnelles significatives.
2. La source de stress principale doit être le travail.
3. Les patients retenus seront ceux n'ayant pas de burn-out

associé au stress (burn-out=0) et ceux ayant un burn-out maximal (burn-out=8).

Sur les 480 patients, 376 d'entre eux avaient comme source principale de stress le travail. Parmi les 376 patients, 70 patients n'avaient aucun symptôme de burn-out (burn-out=0) et 67 patients avaient un burn-out maximal à 8.

Les tests psychologiques que les patients ont passés sont :

Le **General Health Questionnaire (GHQ-28)** de D. Goldberg (Goldberg et al 1997) mesurant la souffrance mentale dans une population. La version en 28 items propose quatre sous-échelles : la somatisation, l'anxiété, la dépression (essentiellement idées noires) et l'impact fonctionnel. Il s'agit d'une auto-évaluation.

Le **Beck Depression Inventory (BDI-13)** (Beck 1998). Dans sa version française (Collet & Cottraux 1986 ; Bouvard & Cottraux 1996), c'est une échelle d'auto-évaluation mesurant les affects dépressifs essentiellement sur sa dimension dysphorique.

Le **stress perçu** de Cohen et Williamson (Cohen 1988) dans sa version française, est un questionnaire auto-administré mesurant le sentiment subjectif de stress dans la vie de tous les jours.

Le **indice de stress au travail de Légeron** (Légeron 2001). L'indice de stress au travail est un questionnaire auto-administré de 24 questions qui mesure 6 dimensions de stress au travail : la pression, les changements, les frustrations, les relations hostiles, la violence et l'environnement inadéquat.

Le **Maslach burn-out Inventory (MBI)**. Le MBI est l'échelle d'auto-évaluation du burn-out au travail la plus utilisée. Elle existe sous plusieurs versions, nous avons utilisé le MBI-GS (General Survey) (Maslach et al 1996). Elle comporte 22 items évalués en fréquence et en intensité. Cette échelle explore les trois dimensions du burn-out : l'épuisement émotionnel, le cynisme et la démotivation. Elle propose 6 scores suivant les 3 dimensions en fréquence et en intensité. Au stade 0, aucun score n'est significatif ; du stade 1 à 3, un des scores d'intensité est significatif mais pas en fréquence ; du stade 4 à 6, une des dimensions est significative tant en fréquence qu'en intensité ; au stade 7, deux dimensions sont significatives tant en intensité qu'en fréquence. Enfin, au stade 8, les trois dimensions sont significatives tant en intensité qu'en fréquence.

Le **locus de contrôle selon Rotter** (Rotter 1966). Cette échelle d'auto-évaluation composée de 6 items mesure les styles d'attribution : trois pour l'internalité et 3 pour l'externalité.

L'échelle de **Copings (COPE-STRESS)** : ce questionnaire d'auto-évaluation évalue 4 stratégies d'ajustement, et est inspiré des théories de Lazarus (Lazarus 1984) et Paulhan (Paulhan 1995). Cette échelle contient 20 items. Les 5 premiers mesurent les stratégies centrées sur l'émotion, les 5 suivants sur la mise de limites et d'objectifs, puis 5 items sur la résolution de problèmes et les 5 derniers sur les capacités à s'abstraire et à se retirer de la situation stressante.

Le **Toronto alexithymia Scale (TAS-20)** (Freudenberger

1975 ; Bagby et al 1994 a,b) en version française (Luminet O et al 2003) en 20 items. Elle évalue trois dimensions de celle-ci : la difficulté à percevoir les émotions (7 items), la difficulté à les verbaliser (5 items) et la pensée opératoire (8 items).

Le test d'**assertivité** de Chalvin (Chalvin 2009) : ce questionnaire, rempli en auto-passation, évalue trois dimensions de l'affirmation de soi : l'assertivité, la passivité et l'agressivité.

Les résultats ont été traités statistiquement par Simstat. Pour les tests non paramétriques, nous avons utilisé le Chi-2 de Pearson. Pour les tests paramétriques, nous avons utilisé soit le test de corrélation de Bravay Pearson, soit une ANOVA. Dans ce dernier cas, si le test d'homogénéité des variances de Levenne était anormal, le résultat a été retesté par un Kuskal-Wallis. Le seuil de $p=.05$ a été retenu pour l'ensemble des tests.

RESULTATS

A. ASPECTS PSYCHOPATHOLOGIQUES

1. Résultats de l'anamnèse

Elle révèle que 70.8% des patients en burn-out (BO=8) se plaignent de troubles de la **concentration** versus 39.1% pour les stressés sans burn-out (BO=0) ($\text{Chi-2}=13.1006$, Idl , $p=.0003$) et que 41.5% se plaignent de troubles de la **mémoire immédiate** versus 21.9% ($\text{Chi-2}=5.7509$, Idl , $p=.0165$). Par contre, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'**irritabilité**.

Sur le plan des **plaintes somatiques** (figure 1), la *fatigue* est la plainte la plus importante ($\text{Chi-2}= 5.8163$, Idl , $p=.0159$). On constate aussi une différence significative pour les troubles de l'*endormissement* ($\text{Chi-2}= 6.2331$, Idl , $p=.0125$) et pour le *bruxisme* ($\text{Chi-2}= 4.4261$, Idl , $p=.0354$).

Pour tous les autres symptômes physiques, il n'y a pas de différence significative.

2. Résultats des échelles de Cohen et Williamson, du GHQ-28, du BDI-13 (tableau I)

Les patients en burn-out extrême (BO=8) **perçoivent leur stress** comme beaucoup plus intense que les stressés sans burn-out (BO=0).

La **souffrance mentale (GHQ total)** des patients en burn-out est également beaucoup plus marquée que chez les stressés sans burn-out. En ce qui concerne plus spécifiquement la **dépression**, nous observons des corrélations significatives ($p<.001$) Néanmoins, même si en termes de dépressivité, le score moyen au BDI-13 est significativement supérieur pour les BO=8 vs BO=0, ce score moyen n'atteint pas le «cutting point» de 16 pour les dépressions majeures. De fait, 67% des patients en burn-out avancé n'atteignent cependant pas le seuil de la dépression majeure à l'inventaire de dépression de Beck.

Quant à l'**anxiété généralisée** telle qu'elle peut être évaluée par la sous-échelle anxiété du GHQ-28, on constate une corrélation globale un peu plus forte que celle trouvée pour la dépression (Pearson : GHQ-anxiété / MBI total = .3743, GHQ-anxiété / Stades BO = .3024, $p <.001$).

Figure 1

(* plaintes statistiquement significatives) : plaintes somatiques

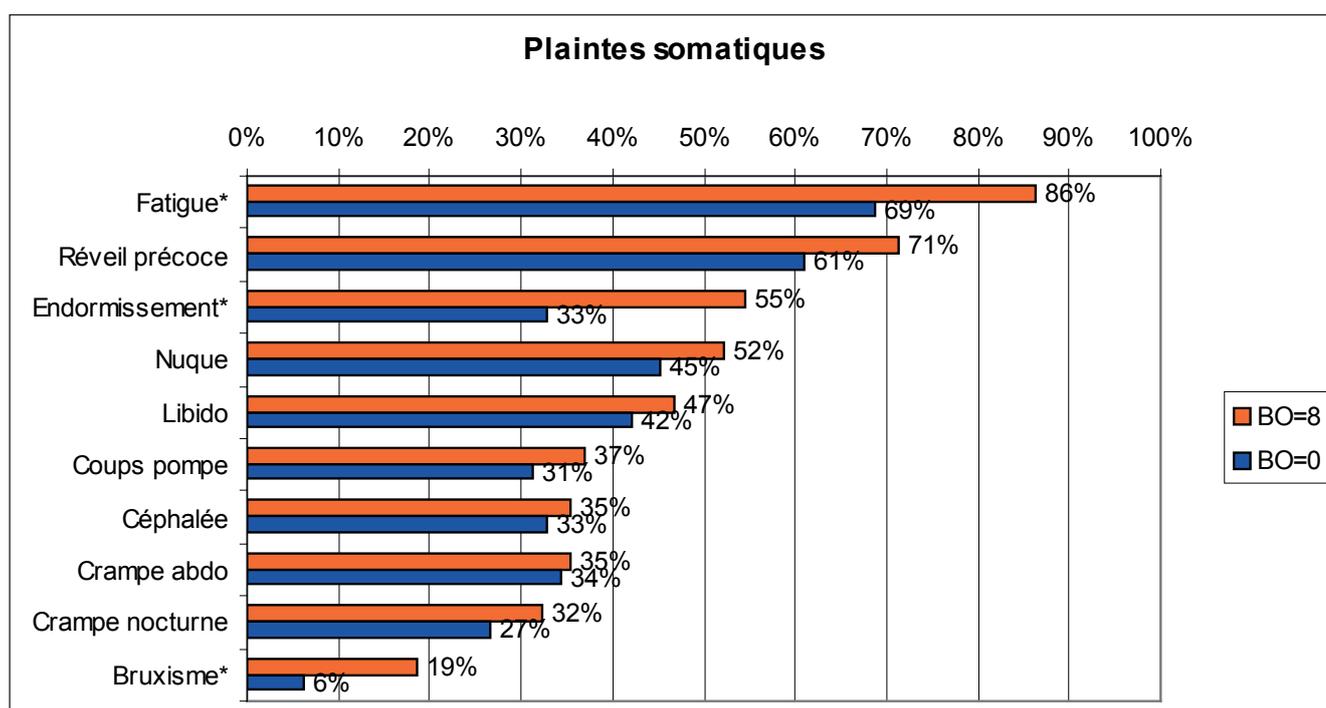


Tableau I

Psychopathologie et résilience

	BO=8		BO=0		Anova
	m	sd	m	sd	p
Perceived stress	52,61	5,88	42,96	8,21	<.00001
GHQ-28 Total	21,45	4,19	14,10	6,74	<.00001
GHQ-28 Dépression	5,49	3,54	2,80	2,93	<.00001
GHQ-28 Anxiété	10,57	3,04	7,06	3,81	<.00001
GHQ-28 Somatisation	8,12	2,95	5,67	3,63	<.00001
GHQ-28 Dysfonctionnement	8,31	2,51	4,17	3,39	<.00001
BDI-13	14,33	6,15	8,42	3,49	<.00001
Internalité	2,60	1,59	3,34	1,54	.0060
Externalité	2,07	1,52	1,20	1,12	.0002
Assertivité	9,19	3,17	12,10	2,33	<.00001
Passivité	9,73	2,64	7,41	3,06	<.00001
Agressivité	6,47	2,49	6,47	3,04	NS
Coping Emotions	4,42	2,20	5,81	2,64	.0010
Coping Limites	4,87	2,37	6,93	3,00	<.00001
Coping Résolution	5,51	2,62	7,50	2,49	<.00001
Coping Retrait	3,15	2,53	4,80	3,15	.0010
TAS Identification	23,46	6,21	20,06	7,18	.0123
TAS Verbalisation	17,50	4,18	14,57	5,03	.0019
TAS Evitement	16,62	5,11	14,16	4,27	.0105

M=moyenne, sd= écart type

La sous-échelle **somatisation** est la moins corrélée avec le burn-out, même si cette association reste significative (Pearson : GHQ-somatisation vs MBI total = .3200, GHQ-somatisation vs Stades BO = .3178, $p < .001$).

Par contre, la plus forte corrélation est observée entre la sous-échelle **impact fonctionnel** et le burn-out (Pearson : GHQ-dysfonction vs MBI total = .4194, GHQ-dysfonction vs Stades BO = .3642, $p < .001$).

B. RÉSILIENCE INDIVIDUELLE (Tableau I)

Les patients en burn-out ayant un locus de contrôle plus **externe**, sont **moins assertifs** et **plus passifs**. Par contre, ils sont aussi (peu) agressifs que les autres stressés.

De même, on obtient des résultats significatifs pour les **copings** des patients stressés en burn-out par rapport aux patients stressés sans burn-out, et ceci pour tous les copings (émotionnels, limites, résolutions et retrait). Par ailleurs le TAS-20, mesurant l'alexithymie, confirme que les patients en burn-out éprouvent plus de **difficultés dans la gestion de leurs émotions**.

C. PROFIL SOCIOPROFESSIONNEL

La population en burn-out a en moyenne 41 ans \pm 9 ans, est composée d'autant d'hommes que de femmes, généralement

en couple, avec des enfants. 63.6% sont employés et 21.3% sont des cadres supérieurs ou de direction. 71% étaient au travail plein temps au moment de l'évaluation alors que 19.4% étaient déjà en incapacité de travail. Dans notre étude, nous n'avons trouvé **aucune différence sociodémographique** entre les patients en burn-out et ceux qui ne le sont pas.

Nous n'avons également trouvé **aucune différence entre les caractéristiques de professions, ni entre les différents domaines professionnels** sauf pour le métier d'enseignant qui est sous-représenté en termes de burn-out (Chi-2= 6.5343, 1 dl, $p = .0106$ sur un échantillon de 10 enseignants).

D. TRAITEMENT

Les patients en burn-out se verront prescrire nettement plus souvent des **antidépresseurs** (BO=8 : 77.3% versus BO=0 : 59.1%, Chi-2=5.0286, 1 dl, $p = .0249$). L'utilisation par un tiers d'entre eux d'anxiolytiques et par un quart de somnifères, ne représente pas une différence significative par rapport aux patients stressés sans burn-out.

Quant aux **psychothérapies**, les patients en burn-out sont manifestement plus orientés vers des thérapies de soutien (BO=8 : 61.2% versus BO=0 : 34.3%, Chi-2= 9.6911, 1 dl, $p = .0019$), des thérapies cognitivo-comportementales (BO=8 : 25.4% versus BO=0 : 10.4%, Chi-2= 5.0758, 1 dl, $p = .0243$) et des

traitements intensifs à approches multiples (BO=8 : 28.4% versus BO=0 : 3.0%, Chi-2= 16.3194, Idl, p= .0001).

Enfin, les techniques de *relaxation* sont largement utilisées tant pour les patients en burn-out que pour les stressés sans burn-out (BO=8 : 73.1% versus BO=0 : 62.7%, Chi-2 NS)

La **durée des suivis** en traitement est nettement plus longue chez les patients en burn-out que chez ceux qui ne le sont pas (BO=8 : m= 12.7 mois, sd 9.36 versus BO=0 : m= 8.13 mois, sd 6.25, p=.0226).

E. PRONOSTIC

Les patients en burn-out sont plus fréquemment mis en **incapacité de travail** (BO=8 : 76.4% versus BO=0 : 42.4%, Chi-2= 14.2166, Idl, p=.0002) mais sans différence dans la durée de l'incapacité (BO=8 : m= 10.34 mois, sd 11.28 versus BO=0 : m= 7.65 mois, sd 9.01, NS). De plus, 25% des patients en burn-out resteront en invalidité (c'est-à-dire en incapacité de travail de plus d'un an sans reconversion possible vers un job similaire), alors que chez les stressés sans burn-out cette proportion n'est que de 15 %.

Parmi les patients ayant été en burn-out avancés et retournant sur le marché de l'emploi, 50% d'entre eux retrouveront leur travail initial, 16% seront mutés, 20% recevront leur préavis, 7.4% donneront leur démission, 1.5% seront renvoyés pour fautes graves et 9.3% opteront pour la pension ou la prépension. On ne notera aucune différence significative pour ces diverses destinées entre les patients en burn-out et les autres stressés.

Par ailleurs, les patients ayant eu un burn-out bénéficieront plus souvent d'une reprise à temps partiel que les stressés sans burn-out (BO=8 : 27.8% versus BO=0 : 7.3%, Chi-2= 7.9599, Idl, p=.0048).

DISCUSSION

Tout d'abord, nous n'avons pas trouvé d'études qui comparent le stress au travail au burn-out, en effet les études sont des études soit sur le stress, soit sur le burn-out ou les deux confondus.

Nous observons dans notre étude, une corrélation entre l'intensité du burn-out et l'humeur dépressive, mais nous ne pouvons pas conclure que le burn-out et la dépression soient liés au vu de l'utilisation d'une seule échelle de dépression. Selon Pierre Canouï dans son livre « le burn-out à l'hôpital » (Canouï 2008) la déshumanisation de la relation à l'autre est propre au travail et fait la spécificité du burn-out. Il explique également que les scores de dépression seraient inversement proportionnels au score du burn-out.

Nous avons également obtenu des résultats significatifs pour les troubles de l'endormissement chez les patients en burn-out, ainsi que pour la fatigue.

Des études confirment que le stress et le burn-out provoquent de la fatigue (Leone S et al 2009 ; Grech et al 2009), des troubles du sommeil (Atlantis et al 2006 ; Jansson & Linton 2006 ; Hepionemi 2009 ;

Grech et al 2009 ; Karlson 2009) et aussi des maladies somatiques telles que les maladies cardio-vasculaires (Melamed et al 1998 ; To-ker & Shirom 2005 ; Brondolo et al 2009) ou musculo-squelettiques (Jensen et al 2002 ; Palisser 2005 ; Greiner et al 2006).

Les facteurs de stress entraînent également une humeur dépressive (Tennant 2001 ; Price et al ; Bonde 2008 ; Rau et al 2010). Nous constatons également que les patients en burn-out terminal (BO=8) sont plus anxieux que les autres stressés. Nous ne pouvons cependant estimer si cette anxiété accrue est pré-existante au burn-out ou pas.

Notre étude montre également que les personnes ayant des stratégies d'adaptation aux situations stressantes sont passives, ce que confirment d'autres études (Maslach et al 2001 ; Schaufel & Buunk 2003).

Les stratégies d'ajustements (copings) des patients en burn-out peuvent être la cause ou la conséquence du burn-out. On pourrait se demander si une amélioration des stratégies d'ajustement après des thérapies diminuerait le score de burn-out. Néanmoins, quand bien même cette étude apporterait des résultats probants, des facteurs confondants tels que l'écartement du travail, le fait même d'être accompagné ou la médication pourraient interagir avec les résultats de la prise en charge.

En ce qui concerne l'absence de lien statistique avec la nature et le type de profession, il y a lieu de rappeler que non seulement il s'agit ici d'un petit échantillon, mais aussi que le groupe contrôle est également un groupe pathologique (des stressés). Il se pourrait que dans une population générale nous ayons, chez les soignants par exemple, à la fois plus de stress pathologique et plus de burn-out. Malgré une multitude d'articles concernant le stress et le burn-out du soignant, le burn-out ne serait pas limité au secteur des services humains (Schaufeli & Taris 2005).

Il faut également noter que nous avons utilisé l'échelle de Maslach burn-out Inventory (MBI) qui est la plus utilisée, mais il existe bien d'autres échelles de burn-out comme l'Odenburg burn-out Inventory (Halbesleben & Demerouti 2005), l'Utrecht Work Engagement Scale (Schaufeli & Taris 2006), la Copenhagen Burnout Inventory (Kristensen et al 2005) qui tient compte de la vie professionnelle et privée et enfin la plus récente, celle de Shirom-Melamed, validée en français en 2010 (Sassi & Neveu 2010) qui reprend les symptômes du burn-out sans intégrer les systèmes de défense décrite dans le MBI.

En ce qui concerne les traitements, des études ont montré des effets positifs mais limités des prises en charge sur le burn-out (Schaufeli & Buunk 2003)

Etant donné les résultats concernant le pronostic des patients stressés et en burn-out, l'étude du lien entre le burn-out et l'organisation du travail selon le modèle des « demandes-ressources » de Bakker (Bakker et al 2007) nous semblent intéressante en vue de faire de la prévention primaire (Paisley & Powell 2007). En effet, cela permettrait de diminuer les exigences du travail (charge) et d'augmenter les ressources (soutien de la hiérarchie) (Awa et al 2010).

CONCLUSION

Notre étude permet donc de montrer l'intérêt d'une prise en charge rapide des patients stressés avec burn-out et de développer des systèmes de prévention primaire et secondaire afin d'éviter les conséquences dramatiques que cela engendre au niveau psychologique, social, professionnel, financier et familial.

RÉSUMÉ

DEFINITION : Le burn-out est un processus pathologique lié au stress au travail. Trois symptômes cardinaux définissent l'état de burn-out : l'épuisement émotionnel, le cynisme et la perte d'ambition.

OBJECTIFS : Cette étude clinique vise à comparer des patients stressés sans burn-out à des patients stressés avec burn-out sur le plan psychopathologique, sur la résilience face au stress, sur l'avenir socioprofessionnel, sur la lourdeur du traitement ainsi que sur le pronostic.

RESULTATS : Le burn-out s'accompagne d'une souffrance mentale sévère et d'un stress perçu important. Les prises en charge sont lourdes et de longue durée. Les caractéristiques de résilience individuelle sont mauvaises. Seule la moitié retrouvera son ancien travail.

MOTS CLES : Burn-out - Stress

SAMENVATTING

DEFINITIE: Burn-out is een pathologisch proces gebonden aan stress op het werk. De drie voornaamste symptomen die een burn-out toestand definiëren zijn : emotionele uitputting, cynisme, en ambitieverlies. Deze klinische studie heeft tot doel gestresste patiënten zonder burn-out te vergelijken met gestresste patiënten met burn-out symptomen. Dit op het psychopathologisch vlak, op het vlak van stress weerbaarheid, hun socio-professionele toekomst en met het oog op de intensiteit van de behandeling en de prognose ervan.

RESULTATEN: Burn-out gaat gepaard met een zwaar mentaal lijden en het ervaren van een belangrijk gevoel aan stress. De opnames zijn zwaar en van lange duur. De karakteristieken van individuele weerbaarheid zijn slecht. Slechts de helft van de patiënten keert terug naar hun oude job.

RÉFÉRENCES

- Apostolos I, Konstantinos N, Fountoulakis, Charoula M, Charalamboz I.** Burnout in Nursing Staff :Is there a relationship between Depression and Burnout ? *Int J Psychiatry Med*;29:421-433 (1999)
- Atlantis E, Chow CM, Kirby A, Singh MA.** Worksite intervention effects on sleep quality: a randomized controlled trial. *J Occup Health Psychol* ;11(4):291-304 (2006).
- Avargues N, Borda M, Lopez Jimenez AM.** Working conditions, burnout and stress symptoms in university professors : validating a structural model of the mediating effect of perceived personal competence. *Span J Psychol* ; 13 (1):284-96 (2010).
- Awa WL, Plaumann M, Walter U.** burn-out prevention: a review of intervention programs. *Patient Education and Counseling* ;78 (2): 184-192(2010).
- a) Bagby R.M., Parker JDA, Taylor GJ.** The Twenty Item Toronto Alexithymia Scale-I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res*; 38:23-32 (1994).
- b) Bagby RM, Taylor GJ, Parker JDA.** The twenty Item Toronto Scale II. Convergent, discriminant, and concurrent validity. *J Psychosom Res*; 38: 33-40 (1994).
- Bakker AB, Demerouti E, Euwema MC.** Job Resources buffer the impact of job demands on burnout. *J Occup Health Psychol* ;10(2):170-180(2005).
- Bakker A, Demerouti E.** The Job Demands-ressources model: state of the art. *J Managerial Psychol* ; 22(3):309-328 (2007).
- Beck AT, Steer RA, Garbin MG.** Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty five years of evaluation, *Clin Psychol Rev*.; 8:77-100 (1988).
- Beehr T, Bowling N, Bennett M.** Occupational stress and failures of social support: When helping hurts. *J Occup Health Psychol* ;8(3):220-231(2010).
- Boonde JP.** Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*;65(7):438-45 (2008).
- Borritz M., Bültmann U., Rugulies R., Christensen K., Villadsen E., Kristensen T.** Psychosocial work characteristics as predictor for Burnout. *J Occup Environ Med* ;47 (10): 1015-1025(2005)
- Bouvard M et Cottraux J.** Inventaire de dépression (Beck depression inventory), Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie et en psychologie, Masson, 1996, 155-157
- Bressi C, Porcellana M, Gambini O, Madia L, Muffatti R, Peirone A, Zanini S, Erlicher A, Scarone S, Altamura AC.** Burnout among psychiatrists in Milan : a multicenter survey. *Psychiatr Serv* ;60(7) :985-8 (2009)
- Brondolo E, Grantham K, Karlin W, Taravella J, Mecia-Ripley A, Schwartz J, Pickering T, Contrada R.** Trait hostility and ambulatory blood pressure among traffic enforcement agents : the effects of stressful social interaction. *J Occup Health Psychol* ; 14(2):110-121 (2009).
- Canouï P.** Le burn-out à l'hôpital: évaluation de l'épuisement professionnel. Masson 2008 : 50-61
- Chalvin D.** L'affirmation de soi. *ESF* 2009:2-24
- Cohen S.** Perceived stress in a probability sample of the United State, In the social psychology of Health. Spacapam & Oskamp eds, 1988: 31-67

- Collet L et Cottraux J.** Inventaire abrégé de la dépression de Beck(13 item), Etude de la validité concurrente avec les échelles de Hamilton et de reclassification de Widlöcher. *L'encéphale*; 12:77-79 (1986)
- Cyrułnik B.** Un merveilleux malheur. *Odile Jacob*. 2002:1-218.
- Faragher EB, Cass M, Cooper CL.** The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. *J Occ Environ Med* ; 62 : 105-112 (2005).
- Freudenberger H.J.** The Staff burn-out syndrome in alternative institution. *J Psychother Pract Res*. 12 : 72-83 (1975)
- Glass DC, McKnight J.** Perceived control, depressive symptomatology and professional burn-out: a review of the evidence. *Psychology and Health*.;11: 23-48 (1996)
- Goldberg DP, Gater R, Sartorius N, Ustu TB, Piccinelli M, Gureje O, Rutter C.** The validity of two versions of the GHQ in the who study of mental illness in general health care. *Psychol Med* ; 27(1):191-197(1997).
- Grau Martin A, Flinchtentrei D, suner R, Prats M, Braga F.** Influence of personal, professional and cross-national factors in burn-out syndrome in Hispanic Americans and Spanish health workers. *Rev Esp salud Publica*. ; 83(2):215-30 (2009).
- Grech M, Neal A, Yea W, Humphreys M, Smith, S.** An examination of the relationship between workload and fatigue within and across consecutive days of work: is the relationship static or dynamic. *J occup health psychol*; 14(3):231-242 (2009)
- Greenwood L.** Going for the burn-out. Recent research shows that a large proportion of paramedics suffer from debilitating levels of stress. *Health Serv Res*; 112: 12-30 (2002)
- Greiner B, Krause N.** Observational stress factors and musculoskeletal disorders in urban transit operators. *J Occup Health Psychol* ; 11(1):38-51 (2006).
- Grzywacz J, Butler A.** The impact of job characteristics on work-to-family facilitation: testing a theory and distinguishing a construct. *J Occup Health Psychol* ;10(2):97-109 (2005a).
- Grzywacz J, Rao P, Woods C.** Children's health and workers' productivity: an examination of family interference with work in rural America. *J Occup Health Psychol*.; 10(4):382-392 (2005b).
- Hanse J.J.** The impact of VDU use and psychosocial factors at work on musculoskeletal shoulder symptoms among white-collar workers. *Work and stress*;16(2):121-126 (2002).
- Haines V, Marchand A, Harvey S.** Crossover of workplace aggression experiences in dual-earner couples. *J Occup Health psychol J* ;11(4):305-314 (2006).
- Halbesleden J, Demerouti E.** The construct validity of an alternative measure of burn-out: investigating the English translation of the Oldenburg Burnout inventory. *Work and stress* ;19(3): 208-220 (2005).
- Heponiemi T, Kouvonen A, Vanska J, Ualila H, Sinervo T, Kivimäki M, Elovaino M.** The association of distress and sleeping problem with physicians' intention to change profession: the moderating effect of job control. *J Occup Health Psychol* ; 14(4): 365-373 (2009).
- Jansson M, Linton S.** Psychosocial work stressors in the development and maintenance of insomnia: a prospective study. *J occup health psychol* ; 11(3):241-248 (2006).
- Jensen C, Ryholt CU, Burr H, Villadsen E, Christensen H.** Work-related psychosocial, physical and individual factors associated with musculoskeletal symptom in computer users. *Work and stress*; 16(2): 107-120 (2002).
- Karlson B, Eek F, Orbaek P, Osterberg K.** Effects on sleep-related problems and self reported health after a change of shift schedule. *J occup health psychol* ; 14(2): 97-109 (2009).
- Kristensen TS, Borritz M, Villadsen E, Christensen K.** The Copenhagen burnout inventory: a new tool for the assessment of burnout. *Work and stress* ; 19(3):192-207 (2005).
- La Marche K, Tullia-McGuinness S.** Canadian nurse practitioner job satisfaction. *Nurs Leadersh*. ; 22(2) : 41-57(2009).
- Lapierre L, Allen T.** Work-supportive family, family-supportive supervision, use of organizational benefits, and problem-focused coping : implications for work-family conflict and employee well-being. *J Occup Health Psychol*.; 11(2): 169-181 (2006).
- Lazarus S et Folkmann S.** Stress appraisal and coping. Springer. 1984:117-177.
- Légeron P.** Le stress au travail, Odile Jacob 2001, 125-128
- Léone S, Huibers M, Knoonerus A, Kant I.** The temporal relationship between burnout and prolonged fatigue: a 4-year prospective cohort study. *Stress and health* ; 25(4):365-374 (2009)
- Luminet O, Taylor GJ, Bagby RM.** La mesure de l'alexithymie in Psychopathologie de l'alexithymie. Corcos M et Speranza Dunod (Eds). 2003 :183-204.
- Malinauskas R, Malinauskiene V, Dumciene A.** burn-out and perceived stress among university coaches in Lithuania. *J Occup Health*. ; 52(5): 302-7 (2010).
- Maslach C.** Burned-out. *Hum. Behav* 5: 16-22 (1976).
- Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P.** Maslach Burn Out Inventory Manual. Palo Alto, CA: Consult. Psychol. Press 3rd ed. 1996
- Maslach C., Leiter MP.** The Truth about Burnout. *Jossey Bass* 1997: 23-170
- Maslach C., Leiter MP.** Burnout and engagement in the workplace: a contextual analysis. *Advance in Motivation and Achievement*. ; 11: 275-302 (1999)
- Maslach C., Schaufeli W., Leiter M.** Job Burnout. *Annu Rev Psychol* ; 52 : 397-422 (2001)
- Melamed S, Kushnir T, Shirom A.** Burnout and risk factors for cardiovascular diseases. *Behav med* 18(2): 53-60 (1998).
- Paisley R, Powell GM.** Staff burnout prevention and stress management. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*;16(4): 829-41 (2007).
- Palliser CR.** Musculoskeletal discomfort and work-related stress in New Zealand dentists. *Work and Stress* ; 19(4): 351-359 (2005)
- Parker G.** Modern diagnostic concepts of affective disorder. *Acta psychiatr scand*; 108 (suppl 418):24-28 (2003).
- Paulhan I et Bourgeois M.** Stress et coping : les stratégies et ajustement à l'adversité. PUF. 1995: 52-57.
- Peeters M, Rutte C.** Time management Behavior as a Moderator for the Job demand-Control Interaction. *J Occup Health Psychol*.; 10(1):64-75 (2005).
- Price H, Choi J, Vinakur A.** Links in the Chain of Adversity Following Job Loss: How Financial Strain and Loss of Personal Control Lead to Depression, Impaired Functioning, and Poor Health. *J Occup Health Psychol*; 7(4): 302-312 (2002)
- Puriene A, Aleksejuniene J, Petrauskiene J, Balciuniene I, Janulyte V.** Self-perceived mental health and job satisfaction among Lithuanian dentists. *Ind Health*; 46(3): 247-52 (2008)
- Raggio B, Malacame P.** Burnout in intensive care unit. *Minerva Anestesiol*.; 73(4): 195-200 (2007).
- Rau R, Morling K, Rösler R.** Is there a relationship between major depression and both objectively assessed and perceived demands and control? *Work & Stress*; 24(1): 88-106 (2010).
- Ro K, Gude T, Tyssen R, Aasland O.** Counselling for burnout in Norwegian doctors one year cohort study. *BMJ*; 11; 337:bmj a2004 (2008)
- Rotter JB.** Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs*; 80: 1-whole No 609 (1966).
- Rubino C, Luksyte A, Perry S, Volpone S.** How do stressors lead to burnout? The mediating role of motivation. *J Occup Health Psychol* ; 14(3): 289-304 (2009).
- Sassi N, Neveu JP.** Traduction et validation d'une nouvelle mesure d'épuisement professionnel: le Shirom-Melamed Burnout Measure. *Can J Behav Science*;42(3):177-184 (2010).

Schaufeli WB, Buunk P. Handbook of work and health psychology. Schabracq, Winnubst and Cooper Eds, 2003:395-396.

Schaufeli WB, Taris TW. The conceptualization and measurement of burn-out: Common ground and worlds apart. *Work and Stress*; 19(3): 256-262 (2005).

SchaufeliW, Bakker A, Salanova M. The measurement of Work engagement with a short questionnaire. *Educational and psychological measurement* ; 66(4): 701-706 (2006).

Tennant C. Work-related stress and depressive disorders. *J Psychosom Res*;51: 697-704 (2001)

Toker S, Shirom A. The association between burn-out , depression, anxiety and inflammation biomarkers: CRP and fibrinogen in men and women. *J Occup Health Psychol* 10(4): 344-362 (2005)

Viviers S, Lachance L, Maranda MF, Ménard C. Burnout, psychological distress and overwork : the case of Quebec's ophtalmologists. *Can J Ophtalmol.*; 43(5) : 535-46 (2008).

Walsh B, MattewsR, Tuller M,Parks K, Mc Donald D. A multilevel model of the effects of equal opportunity climate on job satisfaction the military. *J Occup Health Psychol*; 15(2):1 91-207 (2010)

Wang J, Patten S. Perceived work stress and major depression in the Canadian employed population 20-49 years old. *Journal of Occupational Health Psychology*: 6(4): 283-289 (2001).

Williams A, Franche R, Ibrahim S, Muster C, Layton F. Examining the relationship between work-family spillover and sleep quality. *J Occup Health Psychol.*; 11(1): 27-37 (2006).

Auteur correspondant :

Dr P. Dewell

Rue St Marcoult, 100
7830 SILLY- Belgique
Email : p_dewell@yahoo.fr

Highlights in Psychiatry 2013

ninth edition

Saturday November 23rd
(from 9 to 13 hours)

At Dolce La Hulpe (Brussels)

8.30	Welcome	
9.00	Introduction	Prof Peuskens - Prof Mendlewicz
9.10	DSM V - Field Trials	Speaker to be confirmed
9.40	Long term outcome of bipolar disorders: Impact on our clinical practice and therapeutic choices	Dr Souery (<i>Brussels</i>)
10.10	Depression in elderly	Prof Pitchot (<i>ULg</i>)
10.40	<i>Break</i>	
11.10	Early life stress and psychiatry: The role of epigenetics	Prof Claes (<i>KUL</i>)
11.40	HuMan Brain Project: Implications for Psychiatry	Prof Frackowiak (<i>CHU Vaudois, Lausanne CH</i>)
12.40	Conclusions / Closing remarks	Prof Peuskens - Prof Mendlewicz
12.50	<i>Lunch</i>	

With the support of



Supported by



42 tabs
PP € 13,50

98 tabs
PP € 24,90

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Sedistress comprimés enrobés • **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé enrobé contient 200 mg d'extrait natif de *Passiflora incarnata* L., parties aériennes (équivalent à 700 mg – 1000 mg de passiflore). • **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimés enrobés. • **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : Médicament traditionnel à base de plantes utilisé pour

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

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

Inquiétude, nervosité, endormissement difficile...



NOUVEAU !
dans la gamme Sedanxio®

SediStress®
comprimés enrobés
Extrait sec de passiflore

haute concentration
2 comprimés / jour



sans dépendance - sans accoutumance*

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

diminuer les symptômes modérés du stress mental, tels que la nervosité, l'inquiétude ou l'irritabilité et pour faciliter l'endormissement. Sedistress est indiqué chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus. Ce médicament est un médicament traditionnel à base de plantes, à utiliser dans ces indications spécifiques, basées exclusivement sur une utilisation de longue date. • **Posologie et mode d'administration :** Posologie : Adultes et adolescents de 12 ans et plus : - Pour diminuer le stress mental passager : 1 à 2 comprimés matin et soir. Sur conseil du médecin ou du pharmacien, la posologie peut être augmentée (maximum 8 comprimés par jour). - Pour faciliter l'endormissement :

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



Votre santé par les plantes

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

TOXICITÉ INDUITE PAR LES ANTIDÉPRESSEURS : ÉTAT DES LIEUX

ANTIDEPRESSANTS TOXICITY : STATE OF THE SCIENCE

Marine Deville ¹, Raphaël Denooz ², Corinne Charlier ³

WHEN PRESCRIBING AN ANTIDEPRESSANT DRUG, PHYSICIAN MUST BE AWARE OF THE TOXICITY IN CASE OF OVERDOSE, AS CAN BE SEEN IN SUICIDE ATTEMPTS. WHILE THE TOXICITY OF OLDER ANTIDEPRESSANTS IS WELL ESTABLISHED, PHARMACEUTICAL RESEARCH HAS TODAY DEVELOPED SAFER MOLECULES. INDEED, IF CARDIOVASCULAR TOXICITY DUE TO TRICYCLIC ANTIDEPRESSANTS IS SUFFICIENT TO LEAD TO A FATAL ISSUE ON ITS OWN, NEWER ANTIDEPRESSANTS ARE FAR LESS TOXIC, EVEN AT HIGH DOSE, BUT FATAL COMPLICATIONS CAN OCCUR IF OTHER COMPOUNDS ARE INVOLVED. MOREOVER, FOOD AND DRUG INTERACTIONS DISCOURAGE THE USE OF MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS AND INCREASE THE RISK FOR LITHIUM TOXICITY, A DRUG WITH A NARROW THERAPEUTIC INDEX.

Key-words : Antidepressant - Suicide - Toxicity

INTRODUCTION

Les antidépresseurs, dont la place est majeure dans notre arsenal thérapeutique, ont une histoire dont la naissance remonte au milieu du siècle dernier. Les propriétés antidépressives de l'imipramine, chef de file des antidépresseurs tricycliques (ATC), ont été découvertes de manière fortuite à la fin des années 50 (Kuhn R., 1958). Il faudra une dizaine d'années avant d'attribuer cet effet thérapeutique à une inhibition de la recapture présynaptique de la noradrénaline (Lopez-Munoz F., Alamo C., 2009). Parallèlement, l'effet antidépresseur de l'iproniazide, chef de file des Inhibiteurs des Monoamine Oxydases (IMAO), initialement observé chez des patients souffrant de tuberculose pulmonaire, a été attribué à son action inhibitrice sur les monoamines oxydases (MAO) (Kline NS., 1958).

L'augmentation des concentrations synaptiques de sérotonine et/ou de noradrénaline est responsable de l'effet thérapeutique des antidépresseurs. Cette action bénéfique sur les monoamines s'accompagne cependant de manifestations indésirables. Par exemple, l'usage des IMAO est souvent limité en raison d'interactions médicamenteuses ou alimentaires, pouvant entraîner un syndrome sérotoninergique ou des crises hypertensives. D'autre part, l'effet « quinidine-like » des antidépresseurs tricycliques est susceptible de provoquer des arythmies cardiaques pouvant être fatales en cas de surdosage. Cette action sur les cellules myocardiques est effectivement identique à celle des antiarythmiques de classe Ia, telle la quinidine, qui allongent le potentiel d'action en bloquant les canaux sodiques.

En raison de ces manifestations indésirables, on a recherché et développé de nouvelles molécules présentant un index thérapeutique plus large, dès lors d'utilisation plus confortable et

moins risquée. On réserve maintenant l'utilisation des premiers antidépresseurs aux dépressions résistantes. Ainsi, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ont été mis sur le marché thérapeutique dans les années 80. Alors que les antidépresseurs tricycliques étaient les plus fréquemment prescrits jusqu'à la fin des années 90, ils sont aujourd'hui partiellement supplantés par les ISRS, notamment en raison d'une meilleure tolérance de ces derniers lorsqu'ils sont utilisés de façon habituelle et d'une toxicité moindre en cas d'overdose.

Selon les statistiques de l'Assurance Maladie, un million de Belges a consommé un antidépresseur au cours de l'année 2009. Si la majorité n'en absorbera qu'une seule boîte, certains, par contre, en prendront tout au long de l'année. Aussi paradoxal que cela puisse paraître, l'augmentation du risque d'idées suicidaires est possible avec chacun des antidépresseurs. De plus, ces médicaments comptent parmi ceux qui sont le plus fréquemment utilisés en cas d'intoxication volontaire : les antidépresseurs font partie, avec le paracétamol, les benzodiazépines et l'alcool, des xénobiotiques les plus souvent utilisés lors des tentatives de suicide (Buckley NA., et al., 1995, Cook R. et al., 2008). Les suites d'une intoxication aiguë et massive dépendront, entre autres, de la quantité et de la nature de la molécule ingérée, car il existe d'importantes différences de toxicité d'une classe pharmaceutique à l'autre, et également au sein d'une même classe.

Dans cet article, nous proposons une revue systématique des risques sanitaires auxquels s'exposent les individus qui ingèrent une quantité massive d'antidépresseurs, principalement en cas de tentative d'autolyse.

1. Candidate spécialiste en Biologie Clinique, Service de Toxicologie (Bât. B35, Bloc central +3, Porte 166), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège.

2. Docteur, Service de Toxicologie (Bât. B35, Bloc central +3, Porte 166), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège.

3. Professeur, Docteur, Chef du service de Toxicologie (Bât. B35, Bloc central +3, Porte 166), Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Avenue de l'Hôpital, 1, 4000 Liège.

LES ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES ET APPARENTÉS

Séparés en deux groupes en fonction de leur structure chimique - tricyclique pour le premier groupe, variable pour le second, dit apparenté au premier groupe - les antidépresseurs de cette classe agissent par inhibition de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline.

Les ATC sont les plus toxiques des antidépresseurs : en fonction de la molécule, l'ingestion de 5 fois la dose quotidienne est potentiellement toxique et de 10 fois la posologie journalière est susceptible de conduire à une issue fatale (Marty H. et al., 2000).

La toxicité des ATC entraîne des symptômes cliniques non spécifiques qui répondent à quatre effets pharmacologiques : anticholinergique, α_1 -antiadrénergique, inhibition de la recapture de la noradrénaline et blocage de canaux sodiques (effet « quinidine-like » ou effet stabilisant de membranes) (Ujhelyi MR., 1997).

L'intoxication aiguë se traduit par des troubles neurologiques et surtout cardiovasculaires expliquant la gravité des ATC en cas de surdosage. En effet, le décès fait généralement suite à une défaillance hémodynamique ou à un arrêt cardiaque. Si la tachycardie sinusale est la modification de l'électrocardiogramme (ECG) la plus typique en cas d'intoxication, elle n'engage généralement pas le pronostic vital (Niemann JT. et al., 1986, Unverir P. et al. 2006). Par contre, dans les intoxications les plus graves, le blocage des canaux sodiques est à l'origine d'un élargissement du complexe QRS de l'ECG. Cet allongement du QRS serait peut-être prédictif de la survenue de crises convulsives et/ou d'arythmies ventriculaires potentiellement fatales (Hultén BA. et al., 1992, Thanacoody HKR., 2003). Enfin, l'hypotension réfractaire, d'origine multifactorielle - effet α_1 -antiadrénergique diminuant la résistance vasculaire périphérique et réduction de la contractilité myocardique - est probablement la cause la plus fréquente de décès en cas d'overdose (Liebelt E., 2008). La majorité des complications potentiellement fatales surviennent dans les 24h suivant l'ingestion, ce qui justifie de garder les patients en observation pendant une journée au moins.

LES INHIBITEURS DES MONOAMINE OXYDASES

Cette classe pharmacologique ne compte actuellement que deux représentants sur le marché belge : la phénelzine, inhibiteur irréversible et non sélectif des monoamine oxydases A et B, et le moclobémide, inhibiteur réversible et sélectif de la MAO-A. Ces antidépresseurs agissent en augmentant les concentrations synaptiques en neurotransmetteurs via une inhibition de leur catabolisme. Les différences considérables en termes de sélectivité et de réversibilité expliquent leur différence de toxicité.

Les cibles des monoamine oxydases peuvent expliquer les nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires et justifier que l'usage des inhibiteurs des monoamine oxydases soit fortement découragé. La MAO-A est la principale responsable

du catabolisme de la sérotonine et de la noradrénaline, dont on cherche à augmenter les concentrations dans le traitement d'une dépression. La dopamine est majoritairement dégradée par la MAO-B. Enfin, la tyramine, une amine exogène à action sympathicomimétique indirecte, contenue dans de nombreux aliments (fromage, aliments fumés, vin rouge,...), est inactivée à la fois par la MAO-A et la MAO-B.

La toxicité des deux inhibiteurs des monoamine oxydases prescrits sur le marché belge est très différente : puisque le moclobémide n'inhibe que la MAO-A, la dégradation de la tyramine est toujours permise par la MAO-B, protégeant de ce fait l'organisme de l'action sympathicomimétique. Par contre, la phénelzine bloque les deux types d'enzyme, empêchant notamment le catabolisme de la tyramine apportée par l'alimentation, ce qui est susceptible d'engendrer des crises hypertensives accompagnées de tachycardie. L'hypertension incontrôlée peut entraîner une altération de l'état mental, une hémorragie intracrânienne, voire une ischémie myocardique. Ces crises hypertensives peuvent être majorées en cas de d'ingestion simultanée d'autres substances à action sympathicomimétique (cocaïne, amphétamine, méthylphénidate,...) (Brown C. et al., 1989).

D'autre part, les différences en termes de réversibilité expliquent également la toxicité variable. Puisque le moclobémide agit de manière réversible, les symptômes d'intoxication disparaîtront parallèlement à la diminution des taux plasmatiques. Par contre, la phénelzine inhibe les MAO de manière irréversible, nécessitant un renouvellement des protéines enzymatiques, ce qui implique que ses effets puissent persister jusqu'à deux semaines après la dernière prise. Devant ces différences de toxicité, liées à leurs propriétés pharmacodynamiques, il est clair que le moclobémide sera préféré à la phénelzine.

Compte tenu des interactions décrites précédemment, on comprendra aisément la gravité potentielle des poly-intoxications impliquant un IMAO. Si les données se rapportant aux overdoses de phénelzine seule sont limitées, il en ressort tout de même qu'elle est susceptible d'engendrer une toxicité importante : tachycardie, hypertension, myocardite et convulsions (Waring WS., Wallace WAH., 2007). En ce qui concerne le moclobémide, sa toxicité est beaucoup plus faible lorsqu'il est le seul incriminé dans une ingestion massive, ce qui lui donne un avantage sur la phénelzine (Isbister GK. et al., 2003). La complication la plus redoutée est le syndrome sérotoninergique, tel que décrit pour les ISRS. Si les cas de syndrome sérotoninergique après ingestion massive de moclobémide seul, sont rares, il n'en est plus tout à fait de même en cas de polyintoxication. Par ailleurs, les associations d'IMAO avec des ISRS ou des ATC sont fortement contre-indiquées, en raison de ces complications très sérieuses, voire fatales, même aux doses thérapeutiques (Gillman K., 2004).

LES INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE

Précédemment identifiés comme « troisième groupe d'antidépresseurs apparentés aux tricycliques », les ISRS représentent

aujourd'hui une classe pharmacologique à part entière. Comme leur nom l'indique, ces molécules bloquent spécifiquement la recapture de la sérotonine. L'affinité très faible pour les récepteurs post-synaptiques cholinergiques, histaminiques et adrénergiques explique la diminution des manifestations indésirables observées habituellement avec les antidépresseurs tricycliques.

Le nombre de tentatives de suicide impliquant un ISRS s'est agrandi parallèlement à l'augmentation de leur prescription. En raison d'un index thérapeutique large, les patients ingérant une dose massive d'ISRS seront souvent asymptomatiques ou ne présenteront que de légers signes d'intoxication, tels que troubles digestifs, tremblements, tachycardie ou somnolence. Une analyse de 469 cas d'intoxications aux ISRS montre que les conséquences sont relativement bénignes, même si le syndrome sérotoninergique est fréquent (Isbister GK. et al., 2004). Les ISRS sont rarement mortels lorsqu'ils sont ingérés seuls mais le pronostic vital peut, par contre, être engagé lors de poly-intoxications. En effet, l'ingestion concomitante d'autres substances à effet sérotoninergique, qui peuvent être des médicaments sur ordonnance ou en vente libre, voire des drogues illicites, est susceptible d'engendrer un syndrome sérotoninergique. Celui-ci est caractérisé par une triade de signes cliniques: une hyperactivité neuromusculaire (hypertonie, tremblements, myoclonie,...), une hyperactivité du système nerveux autonome (fièvre, frissons, hypotension ou hypertension, tachycardie, tachypnée,...) et une altération de l'état mental (agitation, excitation et confusion). Il peut s'ensuivre un choc, des convulsions et un coma (Sternbach H., 1991). Consécutif à une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques, ce syndrome résulte le plus souvent d'une synergie entre plusieurs substances, mais plus rarement, il peut se produire lors d'une exposition massive à un seul agent pharmacologique à action sérotoninergique.

Si les ingestions massives d'ISRS s'accompagnent très communément d'une toxicité relativement faible, le citalopram qui fait exception à cette règle générale est nettement plus dangereux en cas d'overdose, en raison de sa cardiotoxicité et de ses effets proconvulsivants dose-dépendants (Luchini D. et al., 2005, Isbister GK. et al., 2004). La toxicité cardiaque s'exprime par des modifications de l'ECG : allongement de l'intervalle QT pouvant conduire à des torsades de pointes potentiellement fatales, élargissement du complexe QRS, arythmies.

De la même façon, l'escitalopram, énantiomère actif du citalopram, qui est également associé à un allongement de l'intervalle QT (Mohammed R. et al., 2010), serait moins susceptible que le mélange racémique d'entraîner, en cas d'overdose, des convulsions (Hayes BD. et al., 2010, Yilmaz Z. et al., 2010).

AUTRES ANTIDÉPRESSEURS RÉCENTS

Une toxicité beaucoup moindre est observée avec les molécules les plus récentes. Par exemple, la mirtazapine, de structure tétracyclique, est apparue sur le marché belge en 2002. Elle semble relativement sûre en cas d'overdose : dépourvue des effets cardiovasculaires des ATC plus anciens, l'effet majoritairement observé est une simple sédation (Waring WS. et al.,

2007, LoVecchio F. et al., 2008). La duloxétine présente une cardiotoxicité largement diminuée comparativement aux premières molécules (Wernicke J. et al., 2007). Toutefois, des cas de coma ou de syndrome sérotoninergique ont très récemment été décrits (Kruithof MK. et al., 2011, Gelener P. et al., 2011).

LE LITHIUM

Stabilisateurs de l'humeur à index thérapeutique étroit, les sels de lithium nécessitent une surveillance thérapeutique. En effet, qu'ils soient volontaires ou non, les surdosages en lithium présentent un risque toxique important, pouvant conduire au décès du patient. Le mécanisme d'action du lithium n'est pas encore parfaitement élucidé, malgré l'existence de nombreuses hypothèses émises à ce jour. Parmi celles-ci, on retiendra une correction des perturbations ioniques, une action sur l'adénylate cyclase, une stabilisation des protéines impliquées dans la neuroprotection, une inhibition de la glycogène synthase kinase, ou encore des effets sur les voies de signalisation impliquant l'inositol phosphate ou la protéine kinase C (Marmol, 2008).

L'intoxication au lithium se manifeste par des signes cliniques variés, allant des troubles digestifs classiques aux anomalies de l'ECG. Généralement, l'altération de l'état mental et l'atteinte du système nerveux central prédominent, la majorité des patients se présentent avec une faiblesse et des tremblements caractéristiques, qui peuvent évoluer avec apparition de confusion, convulsions et coma (Timmer RT., Sands JM., 1999, Meltzer E., Steinlauf S., 2002). Des séquelles neurologiques irréversibles ont été décrites à la fois en cas d'overdose aiguë mais également lors d'intoxication chronique (Lecamwasam D. et al., 1994, Sheean GL., 1991). En cas d'intoxication chronique, on pourra également observer une hypothyroïdie, une insuffisance rénale aiguë, une myocardite et une anémie aplastique (Timmer RT., Sands JM., 1999).

On peut en fait distinguer trois types d'intoxications. Tout d'abord, l'intoxication aiguë qui correspond à l'ingestion, volontaire ou non, de lithium par une personne à qui il n'a pas été prescrit, est celle qui présente le moins de risque parce que la demi-vie d'élimination est plus rapide chez les individus non traités, malgré un taux plasmatique élevé de lithium. Ensuite, l'intoxication chronique qui correspond, chez un patient sous traitement, à une augmentation involontaire du taux plasmatique de lithium, résultant d'une augmentation de posologie ou d'une diminution de la fonction rénale, puisque tout facteur réduisant la clairance rénale du lithium entraîne un accroissement de la lithémie. Cette augmentation de la lithémie peut s'expliquer par une déshydratation, quelle que soit son étiologie, ou par l'interaction avec des médicaments qui augmentent la réabsorption tubulaire du lithium, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Enfin, l'intoxication aiguë sur traitement chronique résulte d'une ingestion massive de lithium chez des patients traités au long cours, où la distribution tissulaire plus complète du lithium entraîne un risque plus élevé de toxicité en cas de surdosage (Timmer RT. et al., 1999).

Quand il ne sert pas à vérifier l'observance thérapeutique, le dosage du lithium est effectué pour expliquer des manifestations de toxicité apparaissant lors de modifications de posologie ou d'installation de thérapeutiques associées. Puisqu'il y a peu de corrélation entre la concentration plasmatique de lithium

et le développement de signes cliniques de toxicité, le dosage du lithium érythrocytaire aura l'avantage de mieux refléter les concentrations tissulaires et de présenter une meilleure corrélation avec les symptômes d'intoxication.

CONCLUSION

Si on doit mettre en place un traitement antidépresseur, il est légitime de se poser d'emblée la question de la toxicité en cas d'overdose, puisque les patients dépressifs sont particulièrement susceptibles d'employer leur médication pour un éventuel passage à l'acte suicidaire. Pour cette raison, les antidépresseurs présentant une faible toxicité en cas de surdosage seront préférés, tout spécialement chez les patients à haut risque d'autolyse.

La mise à disposition de nouvelles générations d'antidépresseurs se justifie principalement par le gain significatif en termes de sécurité, comme les ISRS, qui sont une alternative thérapeutique plus intéressante chez les patients ayant une plus grande tendance à l'autolyse.

Mais la toxicité des ISRS, et donc la sévérité des intoxications dont ils sont responsables, n'est pas identique pour toutes les molécules du groupe pharmacologique. À côté d'éventuels critères d'efficacité, certaines molécules moins toxiques seront donc utilisées en premier choix, tandis que d'autres, plus dangereuses en termes de toxicité, seront reléguées au second plan.

Enfin, même si certains antidépresseurs sont moins dangereux que d'autres en cas d'overdose, aucune intoxication médicamenteuse n'est bénigne lorsque plusieurs médicaments sont incriminés. La synergie entre plusieurs médicaments, illustrée notamment par le syndrome sérotoninergique, pouvant plus fréquemment conduire à une issue fatale.

RÉSUMÉ

Lors de l'instauration d'un traitement chez un patient dépressif, il est justifié de se poser la question de la toxicité en cas d'ingestion massive, telle que rencontrée dans les tentatives d'autolyse. Alors que les premiers antidépresseurs sont très toxiques à dose élevée, la recherche pharmaceutique a, à l'heure actuelle, mis à disposition des cliniciens des molécules plus sûres. En effet, si la toxicité cardiaque des ATC peut, à elle seule, mener à une issue fatale, les molécules récentes sont rarement mortelles lorsqu'elles sont ingérées seules, même à dose élevée, mais le risque de décès persiste lors d'intoxications polymédicamenteuses. Par ailleurs, les interactions entre différentes substances médicamenteuses ou alimentaires limitent également l'usage des IMAO, et accroissent le risque de toxicité du lithium, médicament à index thérapeutique étroit.

SAMENVATTING

Bij het voorschrijven van een antidepressivum dient een arts zich voldoende bewust te zijn van de toxiciteit van het geneesmiddel bij inname van een hoge dosis, bijvoorbeeld in het geval van een poging tot zelfmoord. Daar waar de toxiciteit van oudere antidepressiva eerder hoog is, heeft recent farmaceutisch onderzoek geleid tot de ontwikkeling van meer veilige moleculen. Inderdaad, daar waar de cardiologische toxiciteit van tricyclische antidepressiva op zichzelf kan leiden tot een fatale afloop, zijn de nieuwe moleculen veel minder toxisch, zelfs bij een hoge dosis. Het risico op een dodelijke vergiftiging blijft evenwel bestaan bij inname van meerdere geneesmiddelen. De interacties tussen de verschillende bestanddelen van de genees- of voedingsmiddelen beperken bovendien het gebruik van MAO-remmers, en verhogen het risico op lithium toxiciteit, een medicijn met een nauwe therapeutische index.

RÉFÉRENCES

Brown C., Taniguchi G., Yip K., The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction, *J. Clin. Pharmacol.*, 29, 529-532 (1989).

Buckley NA., White IM., Dawson AH., McManus PR., Ferguson NW., Self-poisoning in Newcastle, 1987-1992, *Med. J. Aust.* 162, 190-193 (1995).

Cook R., Allcock R., Johnston M., Self-poisoning: current trends and practice in a UK teaching hospital, *Clin. Med.*, 8, 37-40 (2008).

Gelener P., Gorgulu U., Kutlu G., Ucler S., Inan LE., Serotonin syndrome due to duloxetine, *Clin. Neuropharmacol.*, 34, 127-128 (2011).

Gillman K., Moclobemide and the risk of serotonin toxicity (or serotonin syndrome), *CNS Drugs Rev.*, 10, 83-85 (2004).

Hayes BD., Klein-Schwartz W., Clark RF., Muller AA., Miloradovich JE., Comparison of toxicity of acute overdoses with citalopram and escitalopram, *J. Emerg. Med.*, 39, 44-48 (2010).

- Hultén BA., Adams R., Askenasi R., Dallos V., Dawling S., Volans G., Heath A.**, Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 30, 161-170 (1992).
- Isbister GK., Hackett LP., Dawson AH., Whyte IM., Smith AJ.**, Moclobemide poisoning: toxicokinetics and occurrence of serotonin toxicity, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 56, 441-450 (2003).
- Isbister GK., Bowe SJ., Dawson AH., Whyte IM.**, Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42, 277-285 (2004).
- Kline NS.**, Clinical experience with iproniazid (Marsilid), *J. Clin. Exp. Psychol.*, 6 (suppl), 72-79 (1958).
- Kruithof MK., Bruins NA., van Roon EN.**, Coma after overdose with duloxetine, *Ann. Pharmacother.*, 45, e5 (2011).
- Kuhn R.**, The treatment of depressive states with G-22355 (imipramine hydrochloride), *Am. J. Psychiatry*, 115, 459-464 (1958).
- Lecamwasam D., Synek B., Moyles K., Ghose K.**, Chronic lithium neurotoxicity presenting as Parkinson's disease, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 9, 127-129 (1994).
- Liebelt E.**, An update on antidepressant toxicity: an evolution of unique toxicities to master, *Clin. Ped. Emerg. Med.*, 9, 24-34 (2008).
- Lopez-Munoz F., Alamo C.**, Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today, *Curr. Pharm. Des.*, 15, 1563-1586 (2009).
- LoVecchio F., Riley B., Pizon A., Brown M.**, Outcomes after isolated mirtazapine (Remeron) supratherapeutic ingestions, *J. Emerg. Med.*, 34, 77-78 (2008).
- Luchini D., Morabito G., Centini F.**, Case report of a fatal intoxication by citalopram, *Am. J. Forensic. Med. Pathol.*, 26, 352-354 (2005).
- Marmol F.**, Lithium: Bipolar disorder and neurodegenerative diseases, possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32, 1761-1771 (2008).
- Marty H., Hoizey G., Lamiable D., Vistelle R.**, Intoxications aiguës par les antidépresseurs, *Rev. Fr. Lab.*, 322, 53-59 (2000).
- Meltzer A., Steinlauf S.**, The clinical manifestations of lithium intoxication, *Isr. Med. Assoc. J.*, 4, 265-267 (2002).
- Mohammed R., Norton J., Geraci SA., Newman DB., Koch CA.**, Prolonged QTc interval due to escitalopram overdose, *J. Miss. State Med. Assoc.*, 51, 350-353 (2010).
- Niemann JT., Bessen HA., Rothstein RJ., Laks MM.**, Electrocardiographic criteria for tricyclic antidepressant cardiotoxicity, *Am. J. Cardiol.*, 57, 1154-1159 (1986).
- Sheean GL.**, Lithium neurotoxicity, *Clin. Exp. Neurol.*, 28, 112-127 (1991).
- Sternbach H.**, The serotonin syndrome, *Am. J. Psychiatry*, 148, 705-713 (1991).
- Thanacoody HKR.**, Antidepressant poisoning, *Clin. Med.*, 3, 114-118 (2003).
- Timmer RT., Sands JM.**, Lithium intoxication, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10, 666-674 (1999).
- Ujhelyi MR.**, Assessment of tricyclic antidepressant toxicity: Looking for a needle in a pharmacologic haystack, *Crit. Care Med.*, 25, 1634-1636 (1997).
- Unverir P., Atila R., Karcioğlu O., Topacoglu H., Demiral Y., Tuncok Y.**, A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience, *Hum. Exp. Toxicol.*, 25, 605-612 (2006).
- Waring WS., Wallace WAH.**, Acute myocarditis after massive phenelzine overdose, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 63, 1007-1009 (2007).
- Waring WS., Good AM., Bateman DM.**, Lack of significant toxicity after mirtazapine overdose: A five-year review of cases admitted to a regional toxicology unit, *Clin. Toxicol.*, 45, 45-50 (2007).
- Wernicke J., Lledó A., Raskin J., Kajdasz DK., Wang F.**, An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies, *Drug. Saf.*, 30, 437-455 (2007).
- Yilmaz Z., Ceschi A., Rauber-Lüthy C., Sauer O., Stedtler U., Prasa D., Seidel C., Hackl E., Hoffmann-Walbeck P., Gerber-Zupan G., Bauer K., Kupferschmidt H., Kullak-Ublick GA., Wilks M.**, Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram, *Clin. Toxicol.*, 48, 207-212 (2010).

Auteur correspondant :

Dr Marine DEVILLE

Service de Toxicologie Bloc central +3
 CHU Sart Tilman
 4000 LIEGE
 m.deville@chu.ulg.ac.be

ANOREXIE MENTALE ET CONTRAINTE : ENTRE CLINIQUE, ÉTHIQUE ET LOI

C. Cescutti¹, M. Meynckens-Fourez², J. Dereau³, A. Passelecq⁴

THIS ARTICLE AIMS TO ADDRESS THE ISSUE OF CONSTRAINT CARE WITH ANOREXIA NERVOSA PATIENTS. TO DO THIS, SPECIFIC CLINICAL ASPECTS WILL BE DEVELOPED THROUGH A REVIEW OF LAWS AND ETHICAL PRINCIPLES RELATED TO THIS ISSUE. THE PROCEDURE CONSISTS, ON THE ONE HAND, TO ESTABLISH A LITERATURE REVIEW, AND ON THE OTHER, TO MEET WITH HEALTH CARE PROFESSIONALS AND THE LEGAL WORLD. THIS ARTICLE AIMS TO FIND THROUGH CLINICAL, LEGAL AND ETHICAL ISSUES, AN APPROACH TO THE QUESTIONS AND CONFLICTS THAT EMERGE IN A CLINICAL PRACTICE. TWO ASSESSMENTS ARE DISCUSSED IN CONCLUSION. THE FIRST ESTIMATES THE NECESSITY OF CONSTRAINT CARE, AND THE SECOND THE FORCED HOSPITALISATION.

Keywords: Anorexia nervosa - Constraint care - Ethics - State of necessity - Law of June 26th 1990

INTRODUCTION

Cet article a pour objectif d'aborder la question de la contrainte dans la prise en charge des patients souffrant d'anorexie mentale. Pour ce faire, les aspects cliniques spécifiques seront développés*, suivis d'un rappel des textes de loi et des principes éthiques faisant lien avec les questions soulevées. La méthodologie consiste d'une part, à établir une revue de la littérature et d'autre part, à rencontrer des professionnels de la santé et du monde juridique. Cet article a pour but de trouver à travers l'articulation des domaines cliniques, juridiques et éthiques une approche des questions et conflits du médecin concernant la prise en charge de l'anorexie mentale. Une grille reprenant les critères nécessaires à des soins contraints et une grille d'évaluation de la nécessité d'une mesure de mise en observation dans la prise en charge du patient anorexique seront élaborées à la fin de cet article.

DÉVELOPPEMENT DES ASPECTS CLINIQUES, TEXTES DE LOI ET PRINCIPES ÉTHIQUES

I. ANOREXIE MENTALE

Définitions et critères

Les différentes définitions de l'anorexie mentale du DSM IV et de la CIM-10 sont bien connues des médecins.

Evolution

Les rechutes sont nombreuses, mais ne sont pas de mauvais pronostic en elles-mêmes. La mortalité à long terme s'élève de 15 à 18 % (1), liée à la dénutrition, le suicide et les déséquilibres électrolytiques engendrés par la maladie. La chronicisation de l'anorexie mentale est redoutable, non seulement concernant le pronostic vital, mais aussi l'appauvrissement des investissements affectifs, sociaux et professionnels.

II. SPÉCIFICITÉS DE L'APPROCHE CLINIQUE

I. Prise en charge

La prise en charge pluridisciplinaire semble la plus logique, tenant compte de la complexité de la maladie. En général, elle combine d'une part, une prise en charge somatique passant par une thérapie nutritionnelle, et d'autre part, une prise en charge psychiatrique et psychothérapeutique. Le somaticien prend alors en charge la « réalité externe » du symptôme, permettant au psychothérapeute de se centrer sur le « travail psychothérapeutique » déplaçant les conflits à l'extérieur.

La prise en charge multi-disciplinaire peut se faire à travers un suivi ambulatoire ou dans le cadre d'une hospitalisation. Dans

* La pratique clinique sur laquelle cet article se base, est celle appliquée à La Ramée, Clinique psychiatrique à Uccle, Bruxelles, dans le service du Docteur Passelecq. Il existe d'autres pratiques cliniques avec des moyens thérapeutiques différents.

(1) MACCS en Psychiatrie infanto-juvénile, UCL, Bruxelles.

(2) Psychiatre infanto-juvénile et psychothérapeute systémicienne, Bruxelles.

(3) Psychiatre infanto-juvénile adjoint dans le service spécialisé dans le trouble des conduites alimentaires du Groupe Hospitalier La Ramée Fond'Roy, Bruxelles.

(4) Psychiatre de formation psychanalytique et systémique, Médecin Chef du Service spécialisé dans le trouble des conduites alimentaires de La Ramée, Directeur thérapeutique du Groupe Hospitalier La Ramée Fond'Roy, Bruxelles.

tous les cas de figure, le premier entretien est crucial. Lors de cette rencontre se crée l'alliance entre le thérapeute et le patient, permettant une relation de confiance sur laquelle va se baser tout le suivi à venir. Les entretiens ont pour but de pouvoir, à travers le lien créé, accompagner le patient à travers ses conflits et ses craintes vers une acceptation et une collaboration de la prise en charge multi-disciplinaire. Si le patient est mineur, l'alliance avec la famille est primordiale et permet souvent de relever des conflits intra-familiaux sous-jacents. La demande de prise en charge émane, par ailleurs, plus souvent de l'entourage du patient, que celui-ci soit majeur ou mineur. L'alliance thérapeutique doit alors se construire tout autant avec les proches, qu'avec, parfois dans un second temps, le patient concerné. Cet aspect où le symptôme et la demande ne sont pas portés par la même personne explique aussi combien la prise en charge systémique est indiquée et prend toute son importance. Il est, dès lors, important de mettre en place des entretiens de soutien et de suivi de la famille éprouvée.

La nécessité d'hospitalisation s'évalue en fonction de l'état somatique et psychiatrique du patient, la vitesse d'évolution de la maladie et les résultats des interventions antérieures ambulatoires. Parfois, un passage en service de médecine interne ou de pédiatrie s'avère nécessaire afin de rétablir un niveau minimum de santé physique. Ce temps préliminaire permet d'offrir un temps de réflexion aux patients qui sont dans le déni de leur maladie. Cette hospitalisation préalable permet aussi, suite à l'enchaînement des différents examens, d'amener progressivement le diagnostic d'anorexie. De plus, un premier lien thérapeutique se crée et peut ouvrir les portes vers une prise en charge psychiatrique ultérieure.

Il existe, dans la prise en charge de l'anorexie, plusieurs sortes d'hospitalisations :

- L'une s'inscrit dans le cadre du programme thérapeutique. L'hospitalisation se fait en milieu psychiatrique spécialisé et avec l'accord du patient.
- L'autre concerne l'hospitalisation sous contrainte et dépend de l'état de gravité physique du patient. C'est-à-dire à partir du moment où la maigreur empêche un fonctionnement physiologique et entraîne des troubles mettant en danger la vie du patient. Cette hospitalisation est nécessaire en vue de la protection de l'intégrité du patient. Elle est sujette à de nombreux questionnements intriquant les domaines clinique, juridique et éthique.

2. Rapport à la réalité dans l'anorexie

Les personnes souffrant d'anorexie mentale sont sujettes à une distorsion de l'image du corps. Elles déniaient leur maigreur et le danger de mort qu'elles s'infligent. Liés à leur état de dénutrition s'ensuivent des troubles cognitifs. Le trouble de la perception du corps est constant et la maigreur est toujours déniée avec une conviction quasi inébranlable. Le triomphe sur elles-mêmes dans la quête de minceur leur donne un sentiment de toute-puissance qui conduit à nier son trouble et sa gravité.

3. Le contrat de poids (2)

Au cours des années 1980 est apparue la notion de « contrat de poids ». La contrainte à la prise de poids y est pour ainsi dire contrôlée. Ce contrat, une fois négocié et accepté, doit demeurer invariable et indépendant des dénis ou des désirs de chacun. Le contrat de soins constitue un cadre qui pourra être mis à l'épreuve. Ce cadre permet de se représenter la pulsionnalité agie dans les symptômes et les limites qu'il convient de lui opposer. Il est pare-excitant et protecteur en évitant le « trop près ». Ainsi il peut « représenter une médiation, une limite qui s'interpose entre la patiente et les autres et constituer une barrière à l'interprétation de leurs désirs réciproques » (3). Le contrat est le tiers entre le patient, sa famille et le thérapeute. Sa souplesse vise l'adéquation de la réalité externe et interne du patient. Il doit s'inscrire dans la durée pour faire vivre le sentiment de continuité d'une présence soignante et pour témoigner, par sa permanence, de la fiabilité des soignants. Il crée un espace propre à la patiente, condition de son autonomie et du respect de son individualité.

Il est toujours préférable de rechercher un minimum d'alliance sans ignorer, bien sûr, la part plus ou moins importante d'ambivalence et de déni. « Le contrat est la proposition d'un jeu qui a des règles (...). La règle est de toujours contenir la patiente y compris sous contrainte (...). Le jeu est de poser la possibilité de co-crée un autre équilibre somato-psychique que celui opéré par la trouvaille addictive » (4).

4. La contrainte

Selon Ph. Jeammet**, « La contrainte thérapeutique externe offre à l'appareil psychique du sujet une extra-ordinaire potentialité libératrice en opérant un travail de décondensation et de différenciation. Le danger et la peur redeviennent externes, offrant de nouvelles possibilités de représentation du conflit et permettant à l'appareil psychique de rejouer son rôle. Les mécanismes de projection, de déplacement, de dénégation auparavant considérablement opérés, retrouvent un rôle économique et c'est tout un espace nouveau de fonctionnement qui se trouve ouvert rendant possible la création de nouveaux investissements » (3).

Cette contrainte a pour but de leur permettre de lâcher leur emprise sur leur corps. En leur imposant une certaine limite, on leur donne une liberté...

Il existe un certain paradoxe dans le contrat de poids. En effet, la recherche d'autonomie par rapport à la nourriture, à l'image du corps, aux relations, s'oppose à la contrainte liée aux termes du contrat de poids. Cette contrainte, même si elle est contractuelle, n'en est pas moins contraignante.

Une des spécificités de la prise en charge de patients anorexiques est la contrainte à se nourrir (5). Un des objectifs est bien la réa-

** Directeur du département de Psychiatrie de l'adolescent et de l'adulte jeune à l'Institut mutualiste Montsouris (Paris) et Professeur de Psychiatrie infanto-juvénile, Université Paris-Descartes.

limentation et la prise de poids. L'alimentation prend un statut de traitement. Une alimentation est donc imposée plus ou moins au même titre que pourrait l'être un traitement médicamenteux. Il existe une certaine résistance à considérer la nutrition comme un traitement en soi, car cela suppose de réduire le fait de se nourrir à un soin médical. Cette résistance est probablement liée au fait que s'alimenter renvoie à une multitude de représentations diverses culturelles, sociales et familiales. Manger renvoie à d'autres dimensions qu'à la fin nutritive énergétique. Il y a aussi la dimension symbolique allant du désir à la pulsion de mort. « Belle à croquer », « dévorer quelqu'un des yeux » sont des expressions où le lien entre désir et faim se fait ressentir.

Dans certaines situations, la contrainte concerne les déplacements et l'activité physique du patient. Selon l'état somatique, l'activité physique met en danger la vie du patient qui s'épuise par une hyperactivité dont il n'est plus maître. C'est à ce moment qu'il arrive que la privation graduelle de liberté de déplacement se mette en place.

Le but recherché à travers cette contrainte est de retrouver cette autonomie perdue à cause du trouble psychique.

5. Refus et résistance au traitement (11)

La résistance au traitement est assez fréquente dans la prise en charge de l'anorexie. Elle se présente par exemple dans le refus de manger la quantité prescrite médicalement, le retrait des sondes nasogastriques, l'exercice physique clandestin, la consommation de laxatifs etc. Le médecin a une place difficile dans la prise en charge de l'anorexie mentale, où la marge de manœuvre par rapport aux exigences du patient est fort étroite. Mais cette résistance au traitement est le reflet de l'ambivalence et du déni du patient. Le refus du patient devient un véritable dilemme à partir du moment où il y a un risque important pour son intégrité physique.

6. Déni du danger infligé et ambivalence

Ph. Jeammet souligne : « L'anorexie mentale demeure à bien des égards une énigme qui fascine et qui irrite, et plus encore nous interroge quant aux rapports de l'homme avec la mort et quant à ses capacités à s'autodétruire » (6).

Le déni prédomine dans la personnalité des patients souffrant d'anorexie mentale. Il voile la réalité des conséquences somatiques et psychiques liées à leur quête obstinée de maigreur. Il existe une dimension de la parole souvent qualifiée de manipulatrice à travers des mensonges, des manigances... Mais il est important de considérer ce comportement comme faisant partie intégrante de leur problématique. La parole des intervenants doit être parole de confiance, afin de nouer progressivement un lien qui permet de croire en la parole.

Leur déni et leur ambivalence font partie de leur symptomatologie. Ils traversent toute la prise en charge des patients anorexiques qui doit donc y être adaptée. Ils pourraient être considérés comme faisant partie d'une hypothèse psychodynamique de l'anorexique dans son rapport à l'autre...

7. Notion psychanalytique d'«a-structuration»: certains parlent d'une structure psychique à part... (7)

La notion de structure psychique vient de la psychanalyse et correspond, en quelque sorte, à un mode de fonctionnement mental doté de mécanismes psychiques spécifiques. Lacan décrit la structure comme le principe régulateur, l'intrication des trois fonctions réel, symbolique et imaginaire, qu'il représente sous forme de nœud borroméen.

Certains psychanalystes parlent d'une « a-structure anorexique » (a-renvoyant à la privation et à l'objet auquel elle s'identifie en offrant son corps comme un déchet). Il existerait un nouage spécifique entre le corps et le langage, une certaine modalité de discours spécifique aux patients anorexiques. Jean-Richard Freymann (8) l'explique par un point d'impossibilité lié à un « noyau non symbolisé » (une structure en psychanalyse s'interroge à partir de ses points d'impossibilité). C'est-à-dire que la capacité à symboliser ferait défaut, en particulier « la création du symbole de la négation ». Ceci engendrant une « a-structuration » où l'on ne repère ni refoulement névrotique, ni forclusion psychotique, ni déni pervers. L'articulation de la demande et du désir, la logique de séparation, le nouage transférentiel et les modalités de transfert semblent spécifiques.

Toute demande de l'autre est vécue comme une injonction surmoïque créant un trop-plein, témoin d'un défaut d'ancrage dans le symbolique. Plus l'assise de la prise signifiante est ténue, plus la rigidité est au rendez-vous.

Lacan dit que le premier signifiant est trouvé chez l'Autre. C'est à ce moment que le sujet tout d'abord s'évanouit, (signifiant unaire, effet aphanistique), pour s'en libérer par la suite, (signifiant binaire), afin de se libérer de cette disparition propre et tirer son signifiant propre. La clinique anorexique montre à quel point le regard de l'Autre est cannibalique et induit la nécessité de disparaître. Le regard est lié à la demande surmoïque insupportable pour ce sujet qui ne peut que se voir déformé dans un miroir. Le défaut de symbolisation renvoie sans cesse vers cet Idéal du Moi qui fait s'effondrer le narcissisme à la moindre frustration. L'anorexique se voit dans un trop, dans la mesure où elle a constamment à se défendre de la demande de l'Autre qui pourtant la tient.

Ainsi, dans le cadre du transfert, il convient non pas de dénouer du symptôme, mais de permettre une symbolisation restée en suspens. Le lieu du transfert est celui de l'appel à un lieu de refoulement possible.

8. Application clinique des mesures de contrainte progressive dans des situations exceptionnelles

En clinique, quand un patient refuse de se nourrir, il est accompagné en local à part jusqu'à ce qu'il termine son plat/complément alimentaire. Mais s'il y a un refus catégorique de manger associé à des paramètres reflétant un danger de vie (anémie, hypoglycémie, leucopénie, thrombopénie, hypotension, diminution de conscience, ...), dans ce cas il est nécessaire de transférer le patient dans un service de gastro-entérologie afin de le

nourrir par sonde naso-gastrique. Si cette mesure est refusée, il a lieu de se poser la question de l'imposition de traitement en tenant compte des différentes notions qui seront développées plus loin: non-assistance à personne en danger, droits du patient et donc en évaluant aussi l'aptitude à décider et l'état de nécessité.

La question est identique concernant la restriction de déplacement et d'activité physique. Il arrive fréquemment que les patients anorexiques s'adonnent à une activité physique constante afin de brûler un maximum de calories (courir dans les couloirs ou le jardin, déplacements ayant pour seul but une hyperactivité, ...). Dans ce cas il y a une privation de liberté graduelle allant de l'accompagnement dans chaque déplacement dans l'enceinte de l'hôpital ou du service à l'interdiction de quitter sa chambre. Mais cela ne suffit pas toujours, dans certains cas graves, l'hyperactivité en chambre persiste de manière importante, (déplacement du mobilier dans la chambre, réveils nocturnes, ouverture de la fenêtre en hiver pour avoir froid, contraction constante des muscles même en position assise ou couchée, sport en chambre, incapacité de se relâcher, ...), poussant jusqu'à l'attachement pendant quelques heures sur leur lit par des sangles de sécurité afin de les contraindre à l'inactivité. Cette mesure va le plus souvent de pair avec un traitement sédatif, s'il n'a pas déjà été instauré avant. Ces moyens mis en place en vue du soin du patient peuvent, à nouveau, être considérés dans le cadre d'un état de nécessité.

Dans toutes ces situations, il est important d'ouvrir la question du pourquoi ces patients réagissent ainsi et aborder progressivement avec eux et en équipe ce qui sous-tend à ces comportements.

III. CADRE LÉGAL TEXTES DE LOIS ET NOTIONS JURIDIQUES

1. *Loi relative aux droits du patient du 22 août 2002 (9)*

Rappelons que tout patient doit être traité en respectant son autonomie et sa dignité humaine. Tout patient a le droit de recevoir toutes les informations concernant sa prise en charge, de refuser un traitement et doit toujours être associé tant que possible à l'exercice de ses droits.

2. *Loi relative à la protection de la personne des malades mentaux du 26 juin 1990 (10)*

Les conditions à l'application de la mesure de protection du malade mental sont les suivantes :

- La personne doit être reconnue «malade mentale».
- Elle doit mettre en péril sa santé et sa sécurité et/ou constituer une menace grave pour la vie ou l'intégrité d'autrui.
- La personne doit refuser toute prise en charge et aucun autre traitement ne peut être envisageable.

Cette loi permet la restriction de liberté en vue de la protection du malade mental contre soi-même et/ou envers autrui.

3. *Code pénal et non-assistance à personne en danger (11)*

Sera puni (...) celui qui s'abstient de venir en aide ou de procurer une aide à une personne exposée à un péril grave, soit qu'il ait constaté par lui-même la situation de cette personne, soit que cette situation lui soit décrite par ceux qui sollicitent son intervention.

4. *Etat de nécessité (12)*

L'état de nécessité vise « la situation dans laquelle se trouve une personne qui n'a raisonnablement d'autre ressource que de commettre une infraction pour sauvegarder un intérêt égal ou supérieur à celui que cette infraction sacrifie » (13).

Il s'agit d'un concept juridique résultant d'une interprétation de la doctrine et de la jurisprudence concernant des causes de justification du code pénal (inscrites aux articles 70, 416 et 417). Il constitue une cause de justification objective, rendant un fait licite.

Les conditions d'existence de l'état de nécessité ont été affirmées dans un arrêt de la Cour de Cassation : « La valeur du bien sacrifié dit être inférieure ou à tout le moins équivalente à celle du bien que l'on prétend sauvegarder, que le droit ou l'intérêt à sauvegarder soit en péril imminent et grave, qu'il soit impossible d'éviter le mal autrement que par l'infraction et que l'agent n'ait pas volontairement créé par son fait le péril dont il se prévaut » (14).

5. *Responsabilité médicale et obligation de moyens et non de fin (15)*

La responsabilité médicale se situe à la frontière entre le domaine juridique et médical. En droit, la responsabilité conditionne le système juridique, civil, administratif et pénal. En médecine, le médecin n'est pas tenu pour responsable de toutes les conséquences de ses actes professionnels en dehors de toute faute. La responsabilité médicale nécessite donc une faute, un préjudice causé au patient et un lien de causalité entre la faute et le préjudice.

En médecine, il existe une obligation de moyens et non de fin. En effet, les résultats étant aléatoires, le médecin n'est pas tenu de guérir un patient. Par contre, il est dans l'obligation de fournir tous les moyens nécessaires afin de tenter de guérir ou de soulager le patient de sa maladie, sa douleur, sa souffrance. Il est donc aussi tenu de se tenir informé des avancées de la science.

IV. REPÈRES ET QUESTIONS ÉTHIQUES

L'anorexie mentale se situe à un carrefour entre le somatique, le psychique, les interactions familiales et les pressions socio-culturelles. L'anorexique renvoie l'intervenant à une réflexion éthique sur le sens de la vie, la signification de sa souffrance et sur le respect de sa propre liberté.

1. *Développement des principes éthiques*

Le principe d'autonomie est une primauté dans la relation au patient et la pierre angulaire de l'éthique médicale. Dans le cadre de la décision médicale, le patient a le droit de participer au choix de santé qui le concerne, et ce de manière libre, c'est-à-dire hors de toute pression, contrainte ou influence, quelle qu'en soit la forme.

Le consentement « libre et éclairé » est le garant d'une conception respectant la dignité humaine. Selon André Lalande, philosophe français, « consentir est un acte de volonté par lequel on décide ou même, on déclare expressément qu'on ne s'oppose pas à une action déterminée dont l'initiative est prise par autrui » (16).

Le principe d'indépendance du malade rappelle, d'une part, la notion de liberté dans le consentement et d'autre part, le fait de rechercher l'autonomie de la personne comme une fin en soi.

Selon le principe de bienfaisance, le but de l'action est « l'accomplissement de bienfaits et l'évitement de maux » (17). Il commande au médecin de considérer en premier le bien et l'intérêt du patient. Ce principe suppose donc la promotion du bien-être physique et psychique de l'individu malade par un traitement.

Le principe de vulnérabilité prescrit le respect, le souci et la protection d'autrui, sur base du constat universel de la fragilité, de la finitude et de la mortalité des êtres (18).

Le respect de la dignité de tout être humain est un principe qui conduit à « écouter le cri de l'humain » (19). La philosophe française Simone Weil ajoute : « La justice consiste à veiller à ce qu'il ne soit pas fait de mal à des hommes ; il est fait du mal à un être humain quand il crie intérieurement » (20).

En médecine, le paternalisme est un comportement médical qui ne laisse pas le patient prendre la décision qu'il juge appropriée. Le paternalisme se centre sur les besoins du patient plutôt que sur ses droits (21).

2. Questions éthiques soulevées

Le problème éthique consiste à articuler les uns avec les autres les différents principes que nous venons de développer. Pour ce faire, des questions sont proposées afin de structurer la réflexion :

- Qu'en est-il de la vision tri-dimensionnelle de la compétence ?
- Peut-on considérer qu'il y a liberté de choix dans la démarche d'autodestruction du patient souffrant d'anorexie mentale ?
- L'autonomie et la compétence sont-elles remises en question dans le cadre de l'anorexie mentale ?
- L'autonomie et la bienfaisance médicale s'opposent-elles ?
- Comment articuler l'ambivalence et la notion d'aptitude au consentement dans la prise de la décision de soin du patient anorexique ?
- Dans quelles situations le devoir de soigner l'emporte-t-il sur l'exigence de consentement ?
- Où sont les limites du cadre du soin selon l'accord et l'engagement réciproque patient-médecin ?
- Dans quels cas faudrait-il lancer une mesure de mise en observation ?

- Quel est le sens de la mesure de protection dans le cadre de l'anorexie mentale ?

3. Objectifs

Les objectifs de cet article sont d'une part, de répondre aux questions éthiques soulevées en articulant les différents aspects cliniques, juridiques et éthiques décrits en amont et d'autre part, l'élaboration d'une grille de critères pour des soins contraints et d'une grille d'évaluation de l'indication de la mesure de mise en observation des patients souffrant d'anorexie mentale.

4. Méthodologie

La méthodologie consiste en une revue de la littérature et en des rencontres de personnes spécialisées dans le domaine afin d'ouvrir la discussion et d'aboutir à une conclusion.

5. Résultats

I. Réponses aux questions éthiques soulevées

1. Qu'en est-il de la vision tri-dimensionnelle de la compétence ?

En médecine, la notion de compétence est évaluée au regard de l'absence de troubles psychiques ou cognitifs, l'absence de démence et selon l'âge du patient. Selon la loi relative aux droits du patient, toute personne est considérée apte à prendre des décisions par rapport à sa santé, sauf : les mineurs d'âge, les personnes sous minorité prolongée et les malades mentaux. Une personne est donc dite capable si elle ne souffre pas d'une maladie ou d'un état de santé capable d'invalider son jugement. Les critères concernant la capacité à consentir incluent « l'aptitude à comprendre les questions que soulèvent les décisions à prendre, l'aptitude à les évaluer rationnellement, un résultat raisonnable de la décision et la preuve qu'une décision a été prise » (22).

En droit, la notion de compétence met l'accent sur le fait de pouvoir comprendre et de pouvoir décider librement. Il est important d'ajouter qu'il existe une présomption normale selon laquelle les individus sont capables de décider par eux-mêmes. C'est donc l'incapacité qu'il faut démontrer et non l'inverse. Lorsqu'il s'agit d'un patient « incapable », il doit être associé selon ses capacités à toute décision le concernant.

Il n'existe pas d'âge légal à partir duquel un mineur d'âge peut être considéré comme apte. Il revient donc au médecin, agissant en bon père de famille, d'évaluer la capacité du mineur à apprécier honorablement ses intérêts. Si un patient n'est pas considéré comme capable parce qu'il n'est pas libre ou non apte à comprendre, il faut se référer au consentement du mandataire ou tuteur légal. Ceci est vrai sauf dans l'urgence où le médecin agit dans l'intérêt du patient se référant à son propre jugement.

En éthique clinique, on apprécie la notion de compétence de façon intermédiaire entre l'approche légale pure et médicale pure. C'est une approche qui peut faire tiers et accompagner les décisions par une réflexion neutre collégiale et multidisciplinaire. Vérifier la compétence d'un patient, correspond à évaluer son autonomie à travers une rencontre singulière dite d'éthique

clinique. Il s'agit de recueillir l'expression de sa volonté quant à la décision à prendre. Ceci doit être fait tout en vérifiant son état d'autonomie, c'est-à-dire sa liberté, et en évaluant sa compétence, c'est-à-dire son aptitude à exprimer quelque chose pour lui-même. Ainsi, par l'intermédiaire de cette réflexion, un avis consultatif peut être remis par le centre d'éthique rattaché à l'hôpital ou au service concerné. Ce serait, effectivement, une des possibilités lorsqu'on se pose la question concernant les capacités à consentir d'un patient.

En pratique, cette démarche est rarement réalisable. C'est alors au médecin à examiner la valeur de la parole du patient et à estimer si le consentement est vrai. Il lui revient donc d'apprécier la capacité du patient à décider en fonction de son trouble psychique. S'il juge son patient apte à décider, il doit tenir compte de sa décision.

La vulnérabilité du patient liée à son trouble mental peut amener le médecin à considérer son patient incompetent et à outrepasser la volonté du patient. Il doit alors se référer à l'article 14 du droit des patients.

Si le mandataire du patient prend une décision qui semble contraire au bien du patient, le médecin, agissant en bon père de famille, peut, en cas d'urgence, outrepasser cette décision afin d'apporter le soin nécessaire à son patient.

2. Peut-on considérer qu'il y a liberté de choix dans la démarche d'autodestruction du patient souffrant d'anorexie mentale ?

Pris entre le désir de minceur et la peur de grossir, le patient anorexique revendique la liberté d'être mince. Il nie les conséquences somatiques et psychiques en lien avec son trouble. La revendication d'autonomie, incluant la liberté d'être mince, va à l'encontre de son droit de santé. Le trouble psychique, dont souffre le patient, le pousse à tous les moyens imaginables pour accéder à sa fin de minceur excessive, et ce, au-delà de sa santé ou même de sa volonté. On pourrait donc dire que le patient anorexique n'est pas complètement libre de décider pour lui-même, car il est influencé par sa maladie qui l'enchaîne à un idéal de minceur extrême.

A partir du moment où sa quête de maigreur met sa vie en péril, le patient pourrait ne plus être considéré comme libre de décider pour lui-même de manière lucide.

3. L'autonomie et la compétence sont-elles remises en question dans le cadre de l'anorexie mentale ?

Tout d'abord, il est important de noter que le seul fait de souffrir de maladies mentales ne permet pas de considérer que le patient ne pourrait consentir librement.

Le diagnostic d'anorexie mentale exclut la présence d'une maladie psychotique décompensée où le patient ne reconnaît pas le monde tel qu'il est. Toute conduite de restriction alimentaire s'inscrivant dans une pathologie délirante ou mélancolique sort du cadre de l'anorexie mentale typique. Par contre, il y existe une distorsion de l'image du corps et un déni du danger infligé.

Une étude du Docteur Jacinta O. A. Tan de l'Université d'Oxford (23), publiée en 2006, démontre que les personnes atteintes d'anorexie mentale sont victimes de difficultés de concentration, d'altération de leurs valeurs, (concernant la corpulence physique), et de dévalorisation d'autres aspects de la vie. Malheureusement, il existe un manque d'études concernant l'atteinte du processus de pensée dans l'anorexie mentale, ainsi que concernant le concept de compétence.

Dans l'avis n°87 du Comité Consultatif National d'Éthique pour les Sciences de la Vie et de la Santé sur le refus de traitement et autonomie de la personne, l'anorexie mentale est décrite comme frontière des états psychiatriques. Il revient donc au jugement subjectif du médecin de déterminer si le malade anorexique est compétent pour juger de son propre intérêt.

Selon Chris MacDonald, (Professeur dans le département de Philosophie à l'Université Saint Mary's, Halifax, Canada), les patients atteints d'anorexie mentale ne doivent pas être caractérisés comme étant « compétents et autonomes » ou « incompetents ou non-autonomes », mais plutôt comme plus ou moins compétents ou autonomes à l'égard de certains types de choix (24).

Il ne faut pas oublier qu'une personne autonome a le droit de prendre des décisions irraisonnables. Une telle position est défendable aussi longtemps qu'il n'y a pas de doute concernant la compétence de cette personne. A partir du moment où il existe un doute quant aux capacités de décision du patient, il est nécessaire de faire une estimation des raisons qui poussent le patient à refuser son traitement. Le patient doit expliciter son raisonnement pour que sa décision soit évaluée raisonnable ou non (25).

Les personnes souffrant d'anorexie mentale ont tendance à ne plus savoir contrôler certains aspects de leur comportement concernant leur activité physique et leur alimentation. Leur capacité de délibération rationnelle concernant leur apport calorique est aussi défaillante. On pourrait donc dire qu'il existe une faille concernant les compétences requises pour les estimer aptes à faire leurs choix de santé.

Ce qui, intuitivement, justifie leur incompetence de décision n'est pas simplement que leur décision est irraisonnable, mais surtout que celle-ci est due à leur maladie mentale. Le fait que ces valeurs irraisonnables soient liées à la pathologie mentale permet de les distinguer de valeurs inhabituelles que des personnes mentalement saines peuvent avoir.

En conclusion, dans le cadre de l'anorexie mentale, la compétence et l'autonomie sont dépendantes de la gravité physique de la maladie. La limite se trouvant d'une part, liée à des critères médicaux et d'autre part, liée au jugement subjectif du médecin. Tant que le patient souffrant d'anorexie mentale ne met pas son intégrité physique en danger, il garde donc son autonomie et sa capacité à consentir ou à refuser une prise en charge. Il appartient, dès lors, au médecin de considérer, au cas par cas, de l'état de ce dernier au moment où il recueille son consentement.

4. L'autonomie et la bienfaisance médicale s'opposent-elles ? (26)

La bienfaisance s'oppose à l'autonomie, lorsqu'il y a non-respect du refus de soins, au nom d'un argumentaire médical, c'est-à-dire dans le cadre de la contrainte de soins. Ceci place le médecin dans une position plus paternaliste. Dans ce cas, il paraît important d'envisager les fondements validant ce type d'approche qui se basent sur la notion de bienfaisance :

- la notion de bénéfique (ou d'amélioration espérée) et ceci inclut l'évaluation de la balance bénéfique/risque ;
- la mise en œuvre d'approche excluant les violences physiques et traumatisantes pour le patient et l'équipe ;
- la recherche dans toute action d'une forme d'autonomie (et d'adhésion) et en cas de perte de cette autonomie, ne pas la considérer comme définitive ou totale ;
- le maintien d'une relation consacrant la dignité du patient : continuer à dialoguer et dispenser l'information pour préserver ce fil de la dignité.

5. Comment articuler l'ambivalence et la notion d'aptitude au consentement dans la prise de décision de soin du patient anorexique ?

Dans la prise en charge de patients anorexiques, les intervenants sont confrontés, comme explicité plus haut, à leur déni et leur ambivalence. La résistance au traitement est liée à ce déni. Nous entendons par là les difficultés que les patients ont et les stratégies qu'ils mettent en place dans le cadre de leur traitement. Le médecin est obligé de tenir compte de cette dynamique spécifique et d'adapter sa prise en charge.

Légalement, il n'existe pas d'ambivalence au consentement de soin. La loi exige une réponse explicite, un consentement exprimé expressément. Dans de nombreuses situations, le consentement est obtenu suite à de multiples négociations.

6. Dans quelles situations le devoir de soigner l'emporte-t-il sur l'exigence de consentement ?

L'hospitalisation sous contrainte ne permet pas l'imposition d'un traitement sous contrainte. Les droits du patient restent les mêmes qu'il s'agisse d'une hospitalisation volontaire ou non volontaire. L'hospitalisation contrainte ne permet donc pas plus qu'une hospitalisation volontaire la contrainte au traitement.

La Déclaration de Hawaï (27) en 1977 a condamné les pratiques psychiatriques non thérapeutiques. Le but de la psychiatrie consiste à « contribuer à la santé, à l'autonomie personnelle et au développement de l'individu ». Elle rappelle aussi que le psychiatre doit s'abstenir de toute imposition de traitement, il doit donc agir uniquement dans l'intérêt du malade et du respect de sa dignité : « Aucun traitement ne devrait être mis en œuvre contre la volonté propre du sujet ou indépendamment de celle-ci, à moins que le sujet n'ait pas la capacité d'exprimer ses propres souhaits ou bien, compte tenu de la maladie psychiatrique, ne puisse pas discerner ce qui va dans le sens de son propre intérêt ou, pour la même raison, représente une menace sévère pour d'autres. »

L'état de nécessité, décrit précédemment, peut être invoqué si les conditions requises sont remplies. L'infraction concerne le non-respect de la loi sur le droit du patient de 2002. Il est conseillé, lorsqu'un médecin fait appel à l'état de nécessité, de consulter au moins l'avis d'un confrère dans le cadre de l'évaluation de la nécessité d'y recourir. Ceci permettrait, dans certains cas particuliers, d'imposer un traitement, mais uniquement s'il n'existe pas d'autre moyen d'améliorer l'état mettant en danger la vie ou l'intégrité physique du patient. L'état de santé visé est alors considéré comme bien supérieur à celui de départ où l'urgence de prise en charge est imminente.

Si ces mesures de contrainte diverses viennent à se répéter, il va de soi qu'une remise en question des moyens utilisés doit se faire et dans ce décours, il convient de se poser la question de la nécessité de lancer une mesure de mise en observation. Il est important pour éviter tout abus de pouvoir de faire appel à un tiers afin de juger s'il est adéquat de s'y référer pour la prise en charge.

Pour toute mesure de contrainte, il faut que le service ait un carnet de contention où elles sont notées afin d'être vérifiées par le procureur du Roi lors de sa visite réglementaire. Ceci peut avoir pour but d'imposer une réflexion avant tout acte de contrainte, sachant qu'il sera réévalué *a posteriori* par un tiers.

7. Où sont les limites du cadre du soin selon l'accord et l'engagement réciproque patient-médecin ?

En donnant son accord pour le contrat de soin, le patient consent à une prise en charge en vue du traitement de sa maladie. Le contrat est un engagement mutuel et réciproque. Le médecin est tenu de respecter cet engagement et de mettre tous ses moyens en œuvre afin de remplir ce contrat (obligation de moyens et non de fins décrite plus haut). Il faut aussi, dans ce cadre, respecter les indications thérapeutiques engendrées par la maladie. La contention et l'obligation du traitement peuvent être vus comme des moyens nécessaires dans le cadre du contrat de soins. Il sont aussi liés à un état de nécessité lorsqu'il s'agit d'une urgence, car ne pas donner suite à l'urgence serait une non-assistance à personne en danger.

Ainsi, par exemple, un traitement ponctuel pourrait être administré afin de permettre un apaisement pour pouvoir imposer une contention physique et protéger le patient anorexique contre le danger imminent dans lequel son hyperactivité l'enferme.

Il est important que toutes ces situations où la contrainte est de mise restent exceptionnelles. Elles se présentent d'ailleurs uniquement dans les cas les plus graves de l'anorexie mentale.

8. Dans quels cas faudrait-il lancer une mesure de mise en observation ?

Si ces moments de privation de liberté, de contention physique et chimique se répètent, il est alors important de se poser la question d'une demande de mise en observation.

Il faut se protéger du danger de toute-puissance dans lequel le médecin pourrait se trouver et remettre en question l'effet non apaisant de la contrainte mise en place.

Il est toujours important de se poser la question : « quelle est la situation du moindre mal ? ». C'est-à-dire comparer l'avancée probable de la situation faisant suite à une mise en observation et celle faisant suite à un cadre de travail volontaire où les conditions de non mise en danger doivent être respectées.

Une autre situation, où la question de la mise en observation doit se poser, est lorsque le patient décide de rompre le contrat de soin et de quitter l'hôpital en signant une décharge. Le fait de signer une décharge n'ôte en rien la responsabilité médicale dans le cas où le patient se met en danger imminent, à cause de sa maladie, en quittant l'hôpital. S'il y a danger de mort, le médecin est tenu à protéger le patient et même contre sa volonté si le patient refuse toute autre prise en charge. Ceci en lien avec la loi de non-assistance à personne en danger citée plus haut.

La privation de liberté nécessite une décision juridique qui se retrouve dans le cadre de la mesure de mise en observation selon la loi de protection du malade mental du 26 juin 1990.

9. Quel est le sens de la mesure de protection dans l'anorexie mentale ?

La mise en observation n'a pas uniquement le sens de priver une personne de liberté afin de la protéger contre le danger pour sa vie ou son intégrité physique. Elle prend aussi le sens d'un point d'arrêt prenant toute son importance dans la descente en enfer des patients anorexiques. Ils sont dans un rapport de jouissance, qui les pousse dans un cercle vicieux d'autodestruction et qui nécessite une protection malgré eux. La mise en observation peut parfois être le fond du gouffre où le choc de la confrontation à d'autres patients souffrant de maladies mentales décompensées laisse place à une prise de conscience de leur propre détresse et de leur besoin de soins en milieu spécialisé. En effet, bien souvent, il arrive que suite à une mise en observation, même de courte durée, le patient revienne frapper à la porte de services spécialisés. Le patient revient, en ayant réalisé que les services adaptés à sa prise en charge et à sa souffrance sont rares, mais surtout conscient que sa place n'est pas fondamentalement parmi les personnes souffrant de troubles où le rapport à la réalité fait à ce point défaut. Ils sont alors dans une toute autre disposition par rapport à leur contrat de soins, laissant place, dans le meilleur des cas, à une demande d'un travail psychothérapeutique en profondeur.

Le lancement d'une mesure de mise en observation ne doit pas être interprétée comme un échec de la prise en charge, mais plutôt comme la continuité de soins nécessaires dans certaines situations graves. Il est nécessaire que la décision de lancer cette mesure soit mûrement réfléchie de manière concertée, si possible en multidisciplinarité et dans l'absence d'autre alternative possible.

II. Proposition de grille de critères pour des soins contraints (28)

- Présence d'un trouble mental, ici, anorexie mentale avérée, décompensée, empêchant le patient de pouvoir décider li-

brement ou de pouvoir comprendre la prise en charge afin de consentir de manière autonome.

- Danger imminent pour soi-même ou autrui.
- La contrainte est nécessaire à la poursuite du traitement.
- Le traitement est nécessaire à l'amélioration ou la protection du patient et vise un bien-être supérieur à l'actuel. Le soin traite spécifiquement le trouble mental du patient ou ses conséquences directes.
- La contrainte est une composante transitoire et s'inscrit dans un processus thérapeutique individualisé. Le projet thérapeutique est de la responsabilité du médecin. Si le traitement implique une restriction des libertés de mouvement du patient, une décision judiciaire est souhaitable.
- L'absence de traitement contraint risque un préjudice grave du patient ou de tiers.
- La contrainte doit être mise en place par des professionnels compétents (importance d'une formation médico-légale).
- Prévoir des règles protectrices et des procédures de contrôle de l'éthique et de la qualité des soins contraints. Elaboration d'un protocole particulier de l'équipe thérapeutique qui devrait être validé de façon indépendante par rapport à l'équipe qui l'utilise (ceci est fait par le cahier de contrainte qui est vérifié régulièrement lors des passages du Procureur du Roi).

Remarque : Le but du traitement contraint est de permettre de recouvrer une autonomie perdue par le trouble psychique.

III. Proposition de grille d'évaluation de l'indication de la mesure de mise en observation des patients souffrant d'anorexie mentale

I. Critères de la mesure

Les trois critères concernant la loi de mise sous protection du malade mental sont-ils remplis :

- Présence d'une maladie mentale décompensée: anorexie mentale décompensée.
- Danger pour la vie ou l'intégrité : danger de mort lié aux conséquences de cachexie.
- Refus de toute autre prise en charge : refus de se nourrir et de tout suivi.

2. Grille d'évaluation spécifique

L'anorexie mentale décompensée s'évalue selon deux points principaux :

- Évaluer l'aptitude à décider : d'une part selon le niveau de conscience atteint par la dégradation de l'état physique, d'autre part la liberté de choix par rapport à la quête de maigrir liée à la maladie mentale. Ceci peut se faire en consultant un avis multidisciplinaire pouvant faire tiers et éviter le prise de pouvoir abusif du médecin. Si cette méthode n'est pas possible par manque de temps, il en revient au médecin d'un juger en âme et conscience, en tant que bon père de famille comme décrit plus haut.
- Évaluer le degré de dangerosité lié à l'état physique du patient. La gravité de l'état psychique, la souffrance psychologique aussi extrême et complexe qu'elle soit, ne suffisent pas.

- Un BMI inférieur à 14 correspond à une limite en dessous de laquelle une prise en charge ambulatoire s'avère dangereuse au vu des risques de complications somatiques létales (troubles hématologiques, hydro-électrolytiques, ...). Continuer une prise en charge ambulatoire conduirait à cautionner le déni manifeste de gravité (BMI < 13,2 entre 15 et 16 ans et BMI < 12,7 entre 13 et 14 ans) (29).
- Biologie anormale : ionogramme altéré (le sodium et surtout le potassium sont les deux ions les plus fréquemment touchés par la déshydratation, les vomissements, les abus de laxatifs et de diurétiques...), hémogramme (leucopénie, thrombopénie, insuffisance rénale et hépatique).
- ECG présentant des dysrythmies.
- Hypoglycémie.
- Hypotension.
- Etat de conscience altéré.

3. Remarque

Il existe un certain paradoxe dans la demande de protection des personnes souffrant d'anorexie mentale. En effet, ce sont les critères de danger de mort liés à la gravité de l'état physique qui prédominent dans la demande de mise en observation. *** Tandis qu'en général, c'est la maladie mentale qui se trouve à l'avant-plan.

6. Discussion

Les lois évoluent dans le domaine médical et ceci est une avancée importante. Pour pouvoir obtenir un consentement éclairé, le médecin doit-il aller jusqu'à devenir un peu juriste en expliquant toutes les lois concernant sa prise en charge ? Perdrat-il progressivement, avec l'évolution de la loi, sa capacité de décider en âme et conscience, en bon père de famille ?

La description des moyens mis en œuvre pour respecter l'engagement du contrat de poids par le médecin pose aussi question. Jusqu'où faut-il aller lors de l'établissement du contrat de soins ? Faudrait-il expliquer l'éventualité de la contrainte si certaines situations se présentent ? Cela permettrait une transparence totale, mais risquerait de faire fuir des patients pour lesquels de telles mesures ne seraient jamais mises en place. Selon l'article 7§4 de la loi relative aux droits du patient du 22 août 2002, le médecin peut ne pas divulguer certaines informations si celles-ci risquent de porter préjudice au patient. Mais ceci semble à nouveau discutable au cas par cas et faisant office d'exception. Entre clinique, éthique et loi, des questions restent ouvertes...

CONCLUSION

La contrainte doit rester l'exception, une mesure où aucune autre alternative n'existe. Lorsque le médecin se trouve dans une situation où il pense devoir outrepasser le libre-arbitre du patient pour lui porter secours, il est important qu'il s'entoure de professionnels médicaux et juridiques afin d'évaluer la situation en tenant compte de l'ensemble des enjeux cliniques, éthiques et juridiques.

Dans certaines situations d'urgence, le médecin n'a pas le temps de recourir à l'avis de tiers. Dans ce cas, il se doit d'agir en bon père de famille, dans le respect de la dignité du patient, tenant compte des différents aspects relevés plus haut dans l'article.

Afin d'éviter l'abus de pouvoir, il est important de réfléchir à la notion de nécessité de recourir à certaines mesures et d'éviter d'agir par facilité. Il faut aussi que la pratique de ces mesures de contrainte soit ponctuelle, c'est-à-dire exceptionnelle et que les conditions de référence à l'état de nécessité soient remplies. De manière à être transparent au niveau juridique, il est important de noter toutes ces notions dans le rapport médical du patient en explicitant les détails de la situation et les raisons d'invocation de l'état de nécessité. Le moyen utilisé doit toujours être proportionnel et strictement nécessaire.

Une conduite éthique s'avère toujours nécessaire, car l'abus de pouvoir est à portée de mains. Le médecin se trouve face à une responsabilité dont il ne peut se désaisir et sa conscience professionnelle est au centre de ses questionnements traitant de la dignité humaine de son patient. Il fait non seulement face à des réflexions d'éthique, de droit et de pratique médicale, mais aussi à sa propre éthique qui n'est autre que la manière dont il pense et qui sera inscrite dans la manière dont il traite son patient. En effet, les lois valent ce que valent ceux qui les appliquent...

*** Les patients souffrant de troubles psychologiques associés à un trouble alimentaire de type anorexie ne sont pas l'objet de ce texte, on peut parler dans ce cas d'anorexie atypique.

Cet article a pour objectif d'aborder la question de la contrainte dans la prise en charge des patients souffrant d'anorexie mentale. Pour ce faire, les aspects cliniques spécifiques seront développés, suivis d'un rappel des textes de loi et des principes éthiques faisant lien avec les questions soulevées. La méthodologie consiste d'une part, à établir une revue de la littérature et d'autre part, à rencontrer des professionnels de la santé et du monde juridique. Cet article a pour but de trouver, à travers l'articulation des domaines cliniques, juridiques et éthiques, une approche des questions et conflits du médecin concernant la prise en charge de l'anorexie mentale. Une grille reprenant les critères nécessaires à des soins contraints et une grille d'évaluation de la nécessité d'une mesure de mise en observation dans la prise en charge du patient anorexique sont élaborées à la fin de cet article.

Mots clés : Anorexie mentale – Contrainte – Ethique – Etat de nécessité – Loi du 26 juin 1990

Dit artikel heeft als doelstelling om het gebruik van dwang bij de behandeling van patiënten die lijden aan anorexia nervosa in vraag te stellen. Hiervoor zullen we de specifieke klinische aspecten uitleggen, gevolgd door een verwijzing naar teksten uit het wetboek en naar ethische principes die verband houden met de aangekaarte kwesties. Aan de ene kant bestaat de methodologie uit het opstellen van een literatuuroverzicht, en aan de andere kant uit het ontmoeten van professionals uit de medische en de juridische wereld. De doelstelling van dit artikel is om, door de samenwerking van de klinische, juridische en ethische vakgebieden, een aanpak te vinden voor de vragen en de onenigheden van de arts in zake de gedwongen behandeling van anorexia nervosa. Aan het eind van dit artikel zullen we het volgende behandelen; een overzicht van de noodzakelijke criteria voor gedwongen behandeling, evenals een overzicht om te evalueren of er in de behandeling van de patiënt met anorexia nood is aan een maatregel voor gedwongen opname.

Sleutelwoorden : Anorexie nervosa – Dwang – Ethiek – Noodzaak – Wet van 26 juni 1990

RÉFÉRENCES

1. Sullivan PF, Mortality in anorexia nervosa, Am. J. Psychiatry 1995, 152 :1073-4.
2. Corcos M., Le contrat de soin dans le traitement hospitalier de l'anorexie mentale : Séparation-Réappropriation-Subjectivation, Adolescence, 2006/2 n°56, p. 385-404.
3. Jeammet Ph., Contrat et contraintes. Dimension psychologique de l'hospitalisation dans le traitement de l'anorexie mentale, 1984. Psychiatrie Française. 29/2 :137-143.
4. Jeammet Ph., Contrat et contraintes. Dimension psychologique de l'hospitalisation dans le traitement de l'anorexie mentale, 1984. Psychiatrie Française. 29/2 :137-143.
5. Hargot K., Résistances à considérer l'alimentation et l'hydratation artificielle comme traitement médical en fin de vie, avril 2006. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://www.maisonmedicale.org/Resistances-a-considerer-l.html>
6. Amang G., Corcos M., Jeammet Ph., Troubles des conduites alimentaires, Encyclopédie Médicale Chirurgicale, 1994, Psychiatrie, 37,350, A10.
7. Freymann J.-R., Les parures de l'oralité, édition arcanes, 1994.
8. Freymann J.-R., « L'a-structure anorexique », Apertura, volume 2, Springer-Verlag, 1988.
9. Loi belge relative aux droits du patient du 22 août 2002. Dernière consultation en ligne le 9 septembre 2012 : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/loi_a.pl?language=fr&caller=list&cn=2002082245&la=f&fromtab=loi&sql=dt='loi'&tri=dd+as+rank&rech=1&numero=1.
10. Loi belge du 26 juin 1990 relative à la protection de la personne des malades mentaux. Dernière consultation en ligne 9 septembre 2012 : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&cn=1990062632&table_name=loi. Fiche JDJ, La mise en observation par Aurélie Ehx, asbl l'autre lieu, 2007. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://www.sdj.be/admin/fic/Fiche-jdj262-fev07.pdf>
11. Code pénal belge, article 422 bis. Dernière consultation en ligne le 9 septembre 2012 : http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=fr&la=F&table_name=loi&cn=1867060801
12. Schamps G., Syllabus de droit pénal donné aux étudiants de deuxième année du Baccalauréat à l'Université Catholique de Louvain, 2010-2011.
13. Tulkens F. et Van De Kerchove M. cités par Schamps G. dans Syllabus de droit pénal, 210-2011, p.161.
14. Cour de Cassation, 28 avril 1999, Pasicrisie belge, 1999, n°245. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : www.cass.be
15. Durrieu-Diebolt C., Droit pour tous, 2009. Responsabilité médicale. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://sos-net.eu.org/medical/resp.htm>
16. Lalande A., Vocabulaire technique et critique de la philosophie. P.U.F. 2006.
17. Tonglet R., Boland B., Enjeux Sociaux et Ethiques de la Santé et de la Médecine, Centre d'Impression Bénévole, Cercle Médical Saint-Luc. 2006-2007.
18. Ottois G., Missa J.-N., Nouvelle encyclopédie de bioéthique, De Boeck Supérieur, 2001, p. 869.

19. **Ambroselli C.**, L'éthique médicale, « Que sais-je ? », PUF, Paris, 1988
20. **Weil S.**, citée dans L'éthique médicale. « Que sais-je ? », Ambroselli C., PUF, Paris, 1988
21. Childress 1979 cité dans « L'autonomie et la relation du médecin avec l'adolescent » Doucet et Wilkin. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012: <http://www.acsa-caah.ca/Portals/0/Member/PDF/fr/documents/relationmedado.pdf>
22. Rapport du Comité international de bioéthique de l'UNESCO sur le consentement 2009 ; p. 29
23. **Jacinta O. A. Tan, Hope T., Stewart A., Fitzpatrick R.**, Competence to make treatment decisions in anorexia nervosa: thinking process and values, *Philosophy, Psychiatry & Psychology* 2006; 13(4):267-282. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18066393>
24. **MacDonald C.**, Le traitement de résistance dans l'anorexie mentale et l'omniprésence de l'éthique dans la prise de décision clinique, *La revue canadienne de psychiatrie*, avril 2002.
25. **Freedman B.**, Competence, marginal and otherwise : concepts and ethics, *Int J Law Psychiatry*, 1981. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7327819>.
- Nys H., Welie S., Garanis-Papadatos T., Ploumpidis D.**, Patient capacity in mental Health care : légal overview, *Health Care Anal.*, 2004. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658087>
26. **Moutel G.**, Le refus de soins conscient ou inconscient. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012: [http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0f4d0071608efcebc125709d00532b6f/e4ceab38bd79b48ac12572ac003a21a2/\\$FILE/Version%20pdf.pdf](http://infodoc.inserm.fr/inserm/ethique.nsf/0f4d0071608efcebc125709d00532b6f/e4ceab38bd79b48ac12572ac003a21a2/$FILE/Version%20pdf.pdf)
27. Déclaration de Hawaï, 1997, Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012: <http://infodoc.inserm.fr/ethique/ethique.nsf/397fe8563d75f39bc12563f60028ec43/21bc5dfd7264b3c125665d004d1d87?OpenDocument>
28. **Cosyns P.**, Ethique Médicale et soins contraints, *L'Observatoire n°36/2002*. Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012: <http://www.revueobservatoire.be/parutions/36/CosynsD36.htm>
29. Synthèse des recommandations de bonne pratique clinique. Anorexie mentale : prise en charge, critères d'hospitalisation à temps plein, juin 2010, Dernière consultation en ligne, le 29 mai 2012 : www.has-sante.fr

Auteur correspondant :

Dr A. Passelecq

Service spécialisé dans le trouble des conduites
alimentaires
Groupe hospitalier La Ramée Fond'Roy
34, avenue de Boetendaele
1180 UCCLE-Belgique

Eve Duchêne ¹, Philippe Verdoot ², Marc Brusselmans ³

THIS ARTICLE WILL ANALYSE THE CONCEPT OF ACUTE DELUSIONAL STATE IN RELATION TO THE CURRENT NOSOGRAPHIC CLASSIFICATIONS. WE WILL EXAMINE THE PROCESSES AT STAKE IN THE RISE OF PSYCHOSIS, THE EVOLUTION OF THE FIRST-EPISODE PSYCHOSIS AND THE CURRENT RECOMMANDATIONS REGARDING THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT.

WE WILL UNDERScore THE IMPORTANCE OF A DIAGNOSIS THAT GAUGES THE CHALLENGE OF A FIRST-EPISODE PSYCHOSIS, WHILE NOT CONFINING THE PATIENT TO A HASTY DIAGNOSIS WITH POTENTIALLY HEAVY CONSEQUENCES.

Keywords: Psychotic disorders – Adults – Young adults – Antipsychotics – Atypical antipsychotics – Schizophrenia – Mood stabilizers

INTRODUCTION

Caroline a 20 ans. Elle arrive entourée de deux brancardiers. Sa démarche est lente, souvent interrompue. Elle se fige et son regard vagabonde autour d'elle comme à la recherche de signes. Depuis quelques jours, elle prête une attention toute particulière aux symboles mystiques, qu'elle scrute du regard et reconnaît dans toutes les anfractuosités des éléments qui l'entourent. Quelques instants plus tôt, elle s'était trouvée nue au milieu d'une assemblée. Elle ne parle presque pas, seulement pour dire ce qu'enfin elle comprend, ce qui prend sens pour elle. Elle perçoit tout comme interconnecté. Par moments, elle s'agite, se lève, fait quelques pas puis se fige à nouveau...

Cette clinique du premier épisode psychotique, cette effraction d'une symptomatologie floride au vu et au su de tout le monde, est un moment des plus délicats dans notre pratique psychiatrique. Survenant le plus souvent chez le jeune adulte, ce moment peut aussi bien s'avérer être sans lendemain qu'annonciateur d'une pathologie psychiatrique, dont la plupart se manifestent à cet âge. La prise en charge proposée sera déterminante pour une part de l'évolution de ces patients. En effet, il s'agit de prendre la mesure d'une éventuelle schizophrénie débutante tout en évitant une stigmatisation diagnostique, aux effets potentiellement catastrophiques. Quel avenir pour un jeune considéré éventuellement à tort comme schizophrène, quelles identifications potentiellement mortifères, quelles modifications dans son rapport à lui-même, à son entourage familial, social, scolaire ou professionnel ?

Ces situations nous placent en tant que clinicien dans une incertitude pronostique inconfortable, parfois difficile à soutenir devant les patients et leur famille mais ô combien nécessaire, un temps en tout cas.

Le concept de bouffée délirante aiguë nous paraît le mieux décrire et circonscrire ce premier épisode psychotique, qualifié dans la littérature tour à tour d'« épisode psychotique aigu », d'« épisode psychotique bref », de « psychose délirante aiguë », de « premier épisode psychotique » ou encore de « psychose débutante ». En énonçant, en caractérisant l'épisode au travers de sa symptomatologie (et que souvent, dans notre expérience clinique, le patient nomme lui-même en ces termes), à savoir le délire aigu, il nous semble que ce concept permet de ne pas déterminer d'emblée quelque chose de la structure du patient. L'évolution et le temps permettront ensuite d'affiner plus précisément la question diagnostique et structurale.

Nous reprendrons la description clinique du concept de bouffée délirante aiguë. Ensuite, nous nous pencherons brièvement sur les questions autour des processus en jeu dans l'émergence de la psychose, puis nous étudierons sa prise en charge thérapeutique.

LE CONCEPT DE « BOUFFÉE DÉLIRANTE AIGÜE » ET SA DESCRIPTION CLINIQUE

Décrit par Magnan en 1880, revisité et approfondi par son élève Legrain en 1886, le concept de bouffée délirante aiguë a traversé plus d'un siècle d'histoire psychiatrique et s'avère toujours opérant aujourd'hui.

Dès l'origine, une distinction était faite entre la bouffée délirante aiguë primitive, touchant essentiellement l'adulte jeune, et la bouffée délirante aiguë réactionnelle, survenant plutôt chez l'adulte d'âge moyen et secondaire à un événement de vie particulièrement marquant pour le sujet. A noter qu'un épisode

1) Psychiatre en formation, Groupe Hospitalier La Ramée-Fond'Roy, Clinique Fond'Roy, Unité des Troubles de l'Humeur, 49, avenue Jacques Pastur | 1180 Bruxelles.

2) Psychiatre, Groupe Hospitalier La Ramée-Fond'Roy, Clinique Fond'Roy, Unité des Troubles de l'Humeur, 49, avenue Jacques Pastur | 1180 Bruxelles.

3) Psychiatre, chef de service, Groupe Hospitalier La Ramée-Fond'Roy, Clinique Fond'Roy, Unité des Troubles de l'Humeur, 49, avenue Jacques Pastur | 1180 Bruxelles.

déliquant aigu secondaire à une maladie somatique ou à une prise de toxiques sera repris comme « confusion mentale » et non comme bouffée délirante aiguë.

Au niveau du DSM-IV, la bouffée délirante aiguë est à relier avec les concepts de trouble psychotique bref et de trouble schizophréniforme. Dans le CIM-10¹, la bouffée délirante aiguë a son correspondant dans le concept de « troubles psychotiques aigus et transitoires » décliné en différents sous-concepts. Dans le CFTMEA² l'équivalent est « les psychoses aiguës ».

La bouffée délirante aiguë se déploie de façon rapide et floride. Tout au plus, quelques prodromes peuvent être perçus (insomnie, comportement étrange, inquiétudes imprécises, sentiment de tristesse, d'exaltation). Le plus souvent ils ne prendront leur valeur de prodrome qu'*a posteriori*.

Rapidement se constitue un délire « polymorphe » évoluant par vagues successives, en remaniement constant, que ce soit au niveau de ses thèmes ou de ses mécanismes.

Les thèmes délirants fréquents sont mégalomaniaques, mystiques, persécutifs, hypochondriaques ou érotomaniaques. Les mécanismes les plus courants sont intuitifs, interprétatifs, imaginatifs. Quelques fois, les patients décrivent des hallucinations. Les thèmes et les mécanismes délirants s'enchevêtrent, se succèdent, alternent, et c'est cette dynamique qui fait le polymorphisme et l'absence d'organisation du délire.

L'angoisse est toujours présente mais son intensité est variable. Elle peut se manifester aussi bien par un état d'agitation psychomotrice que par une stupeur catatonique. Elle s'accompagne souvent de sentiments de dépersonnalisation (déréalisation, désanimation, désincarnation). Le patient développe aussi souvent des idées de référence.

Sur le plan thymique, tous les modes peuvent s'observer, allant de l'exaltation maniaque à la prostration dépressive, du discours logorrhéique au mutisme, des rires aux pleurs, cela dans une grande instabilité thymique.

La conscience et la vigilance ne sont pas altérées (et c'est notamment ce qui différencie les bouffées délirantes aiguës des confusions mentales d'origine somatique ou toxique) mais la réalité spatiale et temporelle peut être réaménagée au gré du délire.

Il n'est pas rare que le patient en bouffée délirante aiguë présente des conduites à risque telles que voyage ou fugue pathologiques, actes auto- ou hétéroagressifs.

Sur le plan somatique, une insomnie est quasi systématique. Le clinicien devra être attentif à un risque de déshydratation. L'anorexie et la constipation sont régulières.

1. CIM-10 : Classification Internationale des Maladies publiée par l'OMS, Cons. Notamment URL : http://www.med.univ-rennes1.fr/noment/cim10/cim10-c5.c_p0.html.

2. CFTMEA : Classification Française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent : URL : http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/biblio_bd/cftmea/, dernière consultation le 5-11-2012.

La fin de la bouffée délirante aiguë (classiquement après quelques jours ou semaines) peut être aussi brutale que son mode de début avec une défervescence délirante rapide qui sera souvent suivie d'une phase dépressive.

Une non-résolution symptomatologique dans les 6 mois nécessiterait de reconsidérer le diagnostic.

QUELS PROCESSUS EN JEU DANS L'ÉMERGENCE DES PSYCHOSES : DÉCLENCHEMENT OU APPARITION ?

Cette question a fait couler beaucoup d'encre parmi des générations de cliniciens. Que se passe-t-il avant la bouffée délirante aiguë ? L'entrée dans la psychose est-elle de l'ordre d'une apparition d'un phénomène nouveau ou d'un déclenchement sur une structure déjà existante ? C'est toute cette thématique que Y. Trichet développe dans sa thèse, au fil de l'histoire de la psychiatrie (Trichet Y., 2010). Nous y renvoyons le lecteur intéressé.

Certains considèrent de nos jours que s'il est des prodromes existant avant l'émergence de la symptomatologie psychotique, il s'agit de les dépister au plus vite. En effet, influencés d'une part par la croyance qu'une prise en charge la plus rapide possible de la schizophrénie permettrait une amélioration du pronostic — peut-être aussi dans un souci économique vu l'impact important de la schizophrénie sur les dépenses en soin de santé mentale, et probablement dans un souci de prévention des risques dans nos sociétés où cette question devient trop souvent centrale — des programmes de dépistage des troubles psychotiques débutants voient le jour dans divers pays d'Europe et d'ailleurs. Pour ce faire, des campagnes de formation au grand public sont réalisées dans l'idée d'une détection, puis d'une thérapeutique la plus rapide possible. Si ces programmes d'intervention précoce ont certainement pour objectif de tenter de maximiser autant que faire se peut l'inscription des sujets psychosés dans la cité, ils ont à notre avis pour corollaire un risque de dérive vers une stigmatisation de troubles qui, au moment de l'émergence de la psychose, s'avèrent très peu spécifiques.

Mais qu'en est-il de ces signes, de ces troubles signant la décompensation psychotique ?

Pour de Clérambault, la première floraison psychotique s'intitule « automatisme mental ». Une partie de l'activité psychique fonctionne alors de façon automatique et spontanée et échappe au sujet. Elle est ressentie comme un corps étranger à l'intérieur de son propre corps. Ce syndrome débute par l'apparition de phénomènes subtils ou élémentaires (sentiment d'étrangeté – vide de la pensée – émotions sans objets – images surgissant sans rapport avec la pensée du sujet – jeux de mots – flux incessant de l'imagerie mentale) puis par l'apparition de phénomènes positifs (vol, écho de la pensée – sensation du patient qu'on devine sa pensée ou qu'il devine celle des autres – énonciation et/ou commentaire à propos de ses actes) qui sont les hallu-

cinations psychiques, psychosensorielles et/ou psychomotrices. Il évolue ensuite vers le syndrome d'influence (conviction délirante d'être sous l'emprise d'une force extérieure ayant pris les commandes des pensées et des actes). De Clérambault soutient que le délire est produit par la partie saine du sujet, qu'il est une construction explicative à partir de son propre savoir, de sa culture, de ses souvenirs, pour tenter de comprendre l'incompréhensible de l'intrusion de ce phénomène étrange. Dans sa chronologie, on note une perplexité primaire suivie de l'apparition d'hallucinations, puis seulement vient le délire.

Lacan rejoint de Clérambault sur l'idée que le premier moment de la psychose se caractérise par une suspension de la pensée. Lui nomme cela le « phénomène élémentaire » plutôt qu'automatisme mental. Par contre, il estime que le délire est d'emblée articulé avec le phénomène élémentaire (plutôt que d'être une réponse secondaire produite par le sujet suite à l'étrangeté ressentie par rapport à ce phénomène) et donc que la logique du délire est déjà inscrite dans l'hallucination (par exemple, l'injure que le patient pourrait entendre comme première hallucination n'est pas sans lien avec le délire qu'il développera ensuite).

Il ne partage pas l'hypothèse organiciste de de Clérambault concernant l'origine de la psychose. Pour lui, elle est à comprendre comme un échec d'une opération subjective d'incorporation au langage et donc au symbolique. Le psychotique ne se constitue pas alors comme sujet à part entière. Il peut, toute sa vie durant, trouver des modes de compensation, souvent instables, mais peut aussi, à un moment crucial de sa vie (accès à la paternité, maternité, promotion, perte d'un être cher,...) décompenser et déclencher alors une psychose floride.

Lacan développe le concept de forclusion du Nom du Père, qui serait un défaut de point d'ancrage fondamental au registre du symbolique. Quand, à un moment de son existence, le sujet se trouve en présence de ce signifiant inassimilable, il risque le déclenchement psychotique. Apparaît alors une perplexité associée rapidement à un sentiment de catastrophe imminente ou à des préoccupations somatiques hypochondriaques qui amènent le sujet dans une sorte d'impasse. Pour tenter de donner du sens à ce qui lui arrive, le sujet produit alors une explication délirante (Estévez F., 2001, Ferretto J.-L. et Beaumont J.-P., 2007)

L'ÉVOLUTION DES BOUFFÉES DÉLIRANTES AIGÜES

La bouffée délirante aiguë caractérise par définition un état clinique temporaire. Qu'en est-il de l'évolution au long cours des patients qui traversent un tel épisode délirant aigu ?

Il ressort de la « conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes » de 2003 à Paris ³ que les patients ayant traversé

un épisode qualifié de « psychose délirante aiguë » évoluent comme suit :

- pour 25% d'entre eux, cet épisode s'avérera sans lendemain;
- 25% des patients représenteront de nouveaux épisodes similaires;
- 50% évolueront vers une psychose chronique :
 - 1/3 de schizophrénies,
 - 1/3 de troubles bipolaires,
 - 1/3 de psychoses chroniques non schizophréniques à début plus tardif.

Certains estiment que cette évolution chronique serait détectable dans les deux premières années suivant la bouffée délirante aiguë (Lempérière T. et al., 2006).

De nombreux auteurs soulignent la fréquence de l'association de symptômes thymiques et psychotiques à l'adolescence et chez les jeunes adultes (Marcelli D., 1997 ; Bourcet S., 2005 ; Botbol M. et al., 2005) ; un trouble de l'humeur peut ainsi se manifester cliniquement par une symptomatologie psychotique floride prédominante. Vu le peu de spécificité de la symptomatologie clinique chez les jeunes adultes et à l'adolescence, la plus grande prudence s'impose donc avant d'évoquer une évolution vers la schizophrénie.

M. Botbol, psychiatre français travaillant dans le secteur de l'adolescence, se basant sur des études d'évolution à long terme des psychoses brèves, souligne dans son article sur « les psychoses à l'adolescence » que dans 29,8% des cas, le diagnostic de schizophrénie posé au cours d'un épisode aigu n'est pas confirmé par la suite (Botbol M. et al., 2005). P. Delamillieure et al. évoquent eux un taux de 25% de sur-diagnostic si celui-ci est posé lors d'un premier épisode (Delamillieure P. et al., 2009). Ceci illustre l'importance de se laisser du temps avant de poser un tel diagnostic.

Il n'en reste pas moins vrai que, dans l'hypothèse où la bouffée délirante aiguë évolue vers une schizophrénie, une prise en charge rapide et cohérente s'avère primordiale en ce qu'elle semble conditionner le pronostic à long terme. Il ressort de plusieurs études récentes que le plus grand risque d'évolution déficitaire de la schizophrénie se situerait dans les deux premières années de la maladie, et que plus la durée d'évolution sans traitement (DUP = Duration of Untreated Psychosis) serait longue, plus le pronostic serait entamé (Delamillieure P. et al., 2009 ; Botbol M. et al., 2005) ⁴.

La difficulté du clinicien sera donc de gérer avec la plus grande finesse cet équilibre antagonique. Ne pas stigmatiser le patient dans un diagnostic, tout en lui administrant les soins qui lui permettront d'avoir la meilleure évolution en cas de pronostic grave.

Il apparaît que certaines expressions cliniques de la bouffée délirante aiguë signeraient un meilleur pronostic à long terme

3. Site Internet de Psydoc France, <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf%26rm/conf/confschizo2/recommlongues.htm>, dernière consultation le 5 novembre 2012.

4. Site Internet de Psydoc France, <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf%26rm/conf/confschizo2/recommlongues.htm>, dernière consultation le 5 novembre 2012.

(la bipolarité étant considérée par les auteurs comme de bon pronostic par rapport à la schizophrénie). Voici, sur la base de différents articles (Weibel H. et Metzger J.-Y., 2005 ; Bourcet S., 2005), les facteurs de bon et mauvais pronostic qui peuvent être dégagés :

Facteurs de bon pronostic	Facteurs de mauvais pronostic
antécédents familiaux de bipolarité	antécédents familiaux de schizophrénie
absence de trouble de la personnalité pré morbide bon ajustement pré morbide	personnalité pré morbide (de type schizoïde) présence dans les 2 ans ½ avant la première hospitalisation de phase dépressive, puis dysphorie, isolement social, symptomatologie négative mauvaise insertion familiale, professionnelle ou scolaire et, plus largement, difficultés d'adaptation sociale
sexe féminin	sexe masculin
début brutal présence d'un facteur déclenchant âge de survenue élevé	début insidieux, subaigu jeune âge de survenue
durée brève	durée > 3 mois persistance d'une activité délirante torpide

PRISE EN CHARGE DE LA BOUFFÉE DÉLIRANTE AIGÜE

Diverses recommandations sont proposées concernant le **traitement pharmacologique**. Son objectif doit être à la fois d'apaiser l'angoisse vécue par le patient, de réduire le risque de passage à l'acte et de rendre possible un dialogue puis peut-être l'amorce d'un travail psychothérapeutique. Ce traitement pharmacologique doit, dans tous les cas, être discuté avec le patient.

En dehors des situations de crise nécessitant l'administration rapide d'une médication, nous pensons qu'il est préférable de se laisser du temps avant de débiter un traitement pharmacologique : le temps de créer un lien thérapeutique qui sera indispensable à la poursuite de la prise en charge (lien qui peut s'avérer plus efficace qu'une prescription médicamenteuse) et d'évaluer ainsi le plus finement possible le choix du principe actif, tenant compte de la situation médico-psychologique du patient et des effets recherchés.

La plupart des auteurs préconisent l'usage en première intention de neuroleptiques atypiques. Comparativement aux neuroleptiques classiques, leur meilleure tolérance d'un point de vue cognitif, neurologique (moins d'effets secondaires extrapyramidaux) et le fait qu'ils génèrent moins de symptomatologie négative induite, semblent améliorer la compliance mé-

dicamenteuse. Certains auteurs estiment en outre qu'ils sont plus efficaces sur la symptomatologie négative (Botbol M. et al., 2005). Soulignons toutefois que ces molécules induisent plus souvent une prise de poids, des troubles cardiovasculaires et des troubles métaboliques (diabète de type II et dyslipidémies) (Dollfus S., 2009). Par conséquent, une attention clinique particulière devra y être portée.

Beaucoup d'auteurs préféreront cependant l'instauration d'un thymostabilisateur à celle d'un neuroleptique. M. Botbol, dans l'étude précitée, réserve l'usage des thymorégulateurs aux situations dans lesquelles l'hypothèse d'une évolution possible vers un trouble thymique est posée. Il recommande aussi l'usage de thymorégulateurs pour des états dépressifs dans des schizophrénies avérées.

Certains auteurs, comme D. Marcelli (Marcelli D., 1997), recommandent, eux, l'usage quasi systématique de thymorégulateurs lors d'épisodes psychotiques aigus à l'adolescence (acide valproïque – carbamazépine) auxquels ils associent ou non, en fonction du contexte clinique, un antidépresseur ou un neuroleptique sédatif (à faible dose et seulement de façon temporaire). D. Marcelli ne recommande donc pas l'usage systématique de neuroleptiques, arguant de la fréquence des effets négatifs/secondaires des neuroleptiques et de leur implication dans la non-compliance thérapeutique de certains jeunes après résolution de l'épisode initial. Il estime, en outre, que d'un point de vue psychodynamique, le traitement neuroleptique aurait pour effet de diminuer les capacités d'élaboration du sujet et entraverait par là le travail psychothérapeutique. Il va même jusqu'à dire que « ces actions iatrogènes des neuroleptiques incisés menacent alors l'adolescent d'une rupture structurelle qui conduit à la psychose ». Enfin, il lui paraît essentiel de privilégier les symptômes thymiques, qu'il juge moins stigmatisants que les symptômes psychotiques, estimant le risque de surdiagnostic de troubles thymiques moins grave que celui de psychose ou de schizophrénie.

Cet avis est partagé par A. Bottéro, qui met en garde contre l'utilisation trop rapide de neuroleptiques lors d'un premier épisode psychotique, eu égard au risque important de création d'une symptomatologie négative iatrogène pseudo-schizophrénique et au risque de surdiagnostic de schizophrénie par la suite (Bottéro A., 2008).

L'utilisation de benzodiazépines doit être réservée aux situations d'angoisse, d'insomnie ou d'agitation psychomotrice nécessitant un traitement anxiolytique direct ou sédatif. Les recommandations canadiennes⁵ indiquent que les benzodiazépines peuvent avoir un intérêt avant la prescription de neuroleptiques, dans

5. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), « Recommandations pour le traitement biologique des schizophrénies », trad. fr. par F. Schürhoff et A. Szöke, accessible sur le site Internet de l'association française de psychiatrie biologique à l'adresse http://www.afpb.asso.fr/fileadmin/fichiers/publication/PDF_Guidelines_SZ_phase_aigue_traduction_francaise.pdf, dernière consultation le 5 novembre 2012.

une période dite d'observation ou conjointement à ceux-ci en début de traitement pour potentialiser leur effet. Il importe d'avoir à l'esprit que ces prescriptions doivent être limitées dans le temps, vu le risque de dépendance.

Pour ce qui est de la **durée du traitement**, M. Botbol, dans l'étude précitée (Botbol M. et al., 2005), recommande un traitement prolongé sur 6 à 12 mois permettant de diminuer les « taux de récurrence psychotique ». Pour D. Marcelli, il est possible d'arrêter le traitement thymorégulateur après 6 à 12 mois, quand un soin relationnel ou institutionnel a pu être mis en place (Marcelli D., 1997).

La conférence de consensus en France ainsi que l'Association Américaine de Psychiatrie préconisent, elles, une durée de traitement de 1 an après rémission symptomatologique (Dollfus S., 2009).

A côté de cette durée de traitement pharmacologique se pose la question de la durée du suivi psychiatrique. Les recommandations vont dans le sens d'un suivi d'une durée de 1 à 2 ans après le premier épisode aigu vu les risques et le pourcentage élevé de rechutes au cours de cette période de deux ans si d'aventure l'évolution se dessine vers une schizophrénie.

Quant à l'**indication d'hospitalisation**, les avis sont partagés. Weibel et Metzger affirment dans leur article « psychoses délirantes aiguës » que la plupart des auteurs occidentaux recommandent l'hospitalisation, dans l'idée d'une protection par

rapport au risque de passage à l'acte, d'une mise au point somatique afin d'exclure une origine organique ou toxique, et d'une instauration plus aisée d'une médication pouvant être réévaluée au fil de l'évolution clinique (Weibel H. et Metzger J.-Y., 2005). L'hospitalisation volontaire serait la plus fréquente, l'hospitalisation contrainte étant alors réservée aux situations à risque majeur.

S. Bourcet⁶ est plus réservé. Il défend quant à lui l'idée que l'hospitalisation est indiquée lorsque le support familial est inopérant et qu'il y a dangerosité ou co-morbidité organique. Il rappelle par ailleurs que certains auteurs « ont montré une corrélation inverse entre la durée de l'hospitalisation initiale et la qualité de l'évolution à plusieurs mois » (Bourcet S., 2005).

Dans notre expérience, il nous semble que des dispositifs alternatifs à l'hospitalisation puissent être proposés dans beaucoup de cas et permettent de ne pas alourdir la charge émotionnelle et symbolique autour de l'épisode en cours. Les Urgences des Cliniques Universitaires Saint-Luc ont développé un dispositif de soins tout à fait intéressant pour ce type de prise en charge. Nous renvoyons le lecteur au travail clinique qui y est effectué (De Clercq M., 1997); les rendez-vous de post-crisis proposés quotidiennement nous semblent un moyen intéressant de prise en charge alternative d'une bouffée délirante aiguë. Cela à condition que le réseau social ou familial du patient en question le permette et qu'il adhère *a minima* à la prise en charge proposée.

CONCLUSION

La clinique de la bouffée délirante reste une question d'actualité et de recherche pour tous les cliniciens quelle que soit leur approche psychothérapeutique. Elle est à notre avis passionnante et délicate en ce sens que ses évolutions peuvent être multiples et en partie influencées par la prise en charge proposée.

Elle illustre pour nous l'importance de trouver un équilibre entre une prise en charge rapide et cohérente et une volonté ferme de ne pas stigmatiser les patients dans un diagnostic dont les conséquences pourraient être mal mesurées.

RÉSUMÉ

Dans cet article, nous reprendrons le concept de bouffée délirante aiguë en parallèle avec ses correspondants dans les classifications nosographiques actuelles. Nous examinerons les processus en jeu dans l'émergence des psychoses, puis l'évolution des premières décompensations psychotiques et les recommandations actuelles concernant leur prise en charge pharmacologique.

Nous mettrons en évidence l'importance de prendre la mesure de ce qui se joue lors d'un premier épisode psychotique tout en veillant à ne pas enfermer le patient dans un diagnostic trop rapide, potentiellement lourd de conséquences.

Mots-Clés : Troubles psychotiques – Adultes – Jeunes adultes – Antipsychotiques – Antipsychotiques atypiques – Schizophrénie – Stabilisateurs de l'humeur

SAMENVATTING

Dit artikel bekijkt het concept van « bouffée délirante aiguë » (first-episode psychosis), in verband met de huidige nosografische classificaties. Wij analyseren de processen aan de gang in de opkomst van psychosen, de evolutie van first-episode psychosis en de huidige aanbevelingen betreffende de farmacologische behandeling. Wij onderstrepen hoe het belangrijk is om zich te realiseren van de uitdaging eigen aan first-episode psychosis, en tegelijkertijd een hastige diagnostiek die voor de patiënt zware gevolgen zou kunnen hebben, te vermijden.

6. Psychiatre et psychanalyste, directeur du Centre Départemental Varois d'évaluation et d'observation de l'adolescence.

RÉFÉRENCES

- Botbol M., Barrère Y., Speranza M.**, "Psychoses à l'adolescence", *EMC-Psychiatrie 2* (2005) 195-206
- Bottéro A.**, Un autre regard sur la schizophrénie, Odile Jacob, 2008
- Bourcet S.**, "Psychose aiguë, schizophrénie débutante et adolescence", *Adolescence*, 2005/2 no 52, p. 225-239
- Castel P.H.**, L'esprit malade. Cerveaux, folies, individus, Ithaque, 2009
- De Clercq M.**, Urgences psychiatriques et interventions de crise, De Boeck, 1997
- De Clercq M., Peuskens J.**, Les troubles schizophréniques, De Boeck Université, 2000
- Delamillieure P., Couleau M., Dollfus S.**, « Approches cliniques et diagnostiques des premiers épisodes psychotiques », *Annales Médico-Psychologiques* 167 (2009) 79-85
- Deniker P., et al.**, Précis de psychiatrie clinique de l'adulte, Masson, 1990
- Dollfus S.**, "Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique", *Annales médico-psychologiques* 167 (2009) 86-92
- Estévez, F.** « Le premier moment de la psychose chez de Clérambault et chez Lacan », *Evol. Psychiatr.*, 2001 ; 66 : 240-249
- Ferretto J.-L. et Beaumont J.-P.**, « Remarques sur l'automatisme mental », *La revue lacanienne*, 2007/1, p 67-71
- Grivois H.**, Le Fou et le mouvement du monde, Grasset, 1995
- Grivois H.**, « La réciprocité psychotique », *Perspectives Psy*, 2/2004 (vol. 43), p. 146-151
- Guillemain H.**, « Pourquoi la folie », *La Vie des idées*, 25 juillet 2011. ISSN : 2105-3030. URL : <http://www.laviedesidees.fr/Pourquoi-la-folie.html>
- Lempérière T., Féline A., Ades J., Hardy P., Rouillon F.**, Abrégé de psychiatrie, Masson, 2006.
- Marcelli D.**, "Bouffées délirantes aiguës à l'adolescence : manifestations thymiques ou symptôme psychotique ?", *Nervure – Tome X – N° 8 – novembre 1997* – 64-68
- Marcelli D., Rose-Reinhardt H., Fahs H., Kasolter-Péré M.A.**, « Episode psychotique aigu de l'adolescent et du jeune adulte. Questions diagnostiques, thérapeutiques et éthiques », *Ann. Méd. Psychol.* 2002 ; 160 : 386-95
- Metzger J.-Y.**, « Psychose débutante, psychose aiguë, et après ? », *Ann. Méd. Psychol.* 2001 ; 159 : 296-301
- Tribolet S., Shahidi M.**, Nouveau Précis de Sémiologie des troubles psychiques, Heures de France, 2005
- Trichet Y.**, L'entrée dans la psychose : apparition ou déclenchement ? La clinique de l'entrée dans la psychose, ses mécanismes, ses thérapeutiques et ses auto-traitements dans le champ de la psychopathologie, Thèse de doctorat, 6 février 2010, Université Rennes 2, Ecole doctorale Sciences humaines et sociales (dir. J.-C. Maleval)
- Weibel H., Metzger, J.-Y.** « Psychoses délirantes aiguës », *EMC-Psychiatrie 2* (2005) 40-61

Auteur correspondant :

Dr Eve Duchène

Unité des Troubles de l'Humeur
Clinique La Ramée Fond'Roy
Avenue Jacques Pastur, 49
1180 Bruxelles



SEROQUEL XR 50 mg	• 10 COMPRIMÉS	• 16,13€
SEROQUEL XR 200 mg	• 60 COMPRIMÉS	• 118,74€
SEROQUEL XR 200 mg	• 100 COMPRIMÉS	• 92,45€
SEROQUEL XR 300 mg	• 60 COMPRIMÉS	• 168,94€
SEROQUEL XR 300 mg	• 100 COMPRIMÉS	• 134,06€
SEROQUEL XR 400 mg	• 60 COMPRIMÉS	• 227,27€
SEROQUEL XR 400 mg	• 100 COMPRIMÉS	• 175,68€

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT SEROQUEL XR 50 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 150 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 200 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 300 mg, comprimé à libération prolongée SEROQUEL XR 400 mg, comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE SEROQUEL XR 50 mg contient 50 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 119 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 150 mg contient 150 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 71 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 200 mg contient 200 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 50 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 300 mg contient 300 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 47 mg de lactose (anhydre) par comprimé SEROQUEL XR 400 mg contient 400 mg de quétiapine (sous forme de fumarate de quétiapine) Excipient: 15 mg de lactose (anhydre) par comprimé Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP 3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé à libération prolongée Les comprimés de SEROQUEL XR 50 mg sont de couleur pêche et gravés « XR 50 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 150 mg sont blancs et gravés « XR 150 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 200 mg sont jaunes et gravés « XR 200 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 300 mg sont jaune-clair et gravés « XR 300 » sur une face. Les comprimés de SEROQUEL XR 400 mg sont blancs et gravés « XR 400 » sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** SEROQUEL XR est indiqué pour: • le traitement de la schizophrénie, y compris: - la prévention des rechutes chez les patients schizophréniques stables qui sont maintenus sous SEROQUEL XR, • le traitement des troubles bipolaires: - Pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires. - Pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires. - Pour la prévention de la récurrence chez des patients présentant des troubles bipolaires, chez des patients dont l'épisode maniaque ou dépressif a répondu au traitement par la quétiapine. • le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur unipolaire (DM), à l'ajout d'un traitement par un antipsychotique en monothérapie (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de SEROQUEL XR (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). **4.2 Posologie et mode d'administration** Les schémas posologiques diffèrent suivant l'indication. Il convient donc de bien s'assurer que le patient reçoit une information claire sur la posologie adaptée à son état. SEROQUEL XR doit être pris en une seule prise journalière, en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés, mâchés ou écrasés. **Adultes** : Pour le traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires SEROQUEL XR doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie journalière de départ est de 300 mg/jour et 1 000 mg/jour pour 2. La posologie journalière recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques. La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie. **Pour le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires** SEROQUEL XR doit être pris au moment du coucher. La dose journalière totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de: 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour. Dans les études cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Des doses supérieures à 600 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires. Au cas par cas et dans l'éventualité de problèmes de tolérance, les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose jusqu'à la dose minimum de 200 mg pouvait être envisagée. **Pour la prévention de la récurrence dans les troubles bipolaires** Pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans le traitement, il peut être nécessaire d'adapter plus progressivement la dose et la dose thérapeutique journalière de SEROQUEL XR peut être inférieure à celle des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique moyenne de la quétiapine était diminuée de 30 à 50% par comparaison à des patients plus jeunes. Chez les patients âgés, la dose de départ sera 50 mg/jour. La dose peut être augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une dose efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient. Chez les patients âgés présentant des épisodes dépressifs dans le cadre d'un trouble dépressif majeur (DM), la posologie initiale sera 50 mg/jour pour les trois premiers jours, augmentée à 150 mg/jour au jour 4 et 150 mg/jour au jour 8. La dose minimale efficace devra être utilisée, en commençant avec 50 mg/jour. Si, à titre individuel, une augmentation de la dose à 300 mg/jour est cliniquement justifiée, elle ne pourra pas se faire avant le 22ème jour. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires. **Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)** : La quétiapine est déconseillée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour évaluer son utilisation chez ce groupe de patients. Les informations disponibles à partir d'études cliniques contrôlées avec SEROQUEL versus placebo sont présentées dans les rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi", "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP. **Insuffisance rénale** : Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux. **Insuffisance hépatique** : La quétiapine est largement métabolisée par le foie. SEROQUEL XR doit être pris avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'adaptation posologique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique individuelle et de la tolérance du patient. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament. Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la claritromycine et la néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Comme SEROQUEL XR est indiqué pour le traitement de la schizophrénie, du trouble bipolaire ainsi qu'un traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un DM, le profil de sécurité devra être interprété en fonction du diagnostic individuel du patient et de la dose reçue. La sécurité et la sûreté à long terme d'une utilisation en traitement adjuvant chez des patients présentant un DM n'ont pas été évaluées, cependant l'efficacité et l'efficacité à long terme d'une utilisation en monothérapie ont été évaluées chez des patients adultes (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)** : La quétiapine est déconseillée pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans, étant donné le manque de données pour évaluer son utilisation chez ce groupe de patients. Des études cliniques avec SEROQUEL ont montré qu'en plus du profil de sécurité connu identifié chez les adultes (voir rubrique "Effets indésirables"), certains effets indésirables se produisaient à une plus grande fréquence chez les enfants et les adolescents que chez les adultes (augmentation de l'appétit, augmentation de la prolactine sérique et symptômes extrapyramidaux et à effet indésirable qui n'avait pas été vu antérieurement dans les études chez l'adulte à été identifié (augmentation de la pression sanguine) ainsi que des modifications des tests de fonction thyroïdienne ont également été observés chez les enfants et les adolescents. De plus, les implications sur la sécurité à long terme du traitement par la quétiapine sur la croissance et la maturation n'ont pas été étudiées au-delà de 26 semaines. Les implications à long terme sur le développement cognitif et comportemental ne sont pas connus. Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents traités par la quétiapine, la quétiapine était associée à une augmentation de fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par comparaison avec le placebo chez des patients traités pour schizophrénie et manie bipolaire (voir rubrique "Effets indésirables"). **Suicides/henries suicidaires ou aggravation clinique** : La dépression est associée à une augmentation du risque de pensées suicidaires, d'auto-mutilation et de suicide (événements de suicide). Ce risque persiste jusqu'à l'obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients doivent être étroitement surveillés jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque de suicide peut augmenter au tout début de rétablissement. De plus, les médecins doivent considérer le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brusque du traitement par la quétiapine, à cause de facteurs de risque connus pour la maladie traitée. D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à une augmentation du risque d'événements liés au suicide. Ces troubles peuvent s'accompagner d'épisodes dépressifs majeurs. Les mesures de précaution que celles observées lors du traitement des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent être prises également lors du traitement des patients présentant d'autres troubles psychiatriques. Les patients qui présentent des antécédents d'événements liés au suicide ou qui présentent un niveau important de pensées suicidaires avant l'instauration du traitement courent un plus grand risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent être surveillés étroitement pendant le traitement. Une méta-analyse d'études cliniques, contrôlées par placebo, portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des adultes souffrant de troubles psychiatriques a mis en évidence une augmentation du risque de comportement suicidaire sous antidépresseurs, par rapport au placebo, chez les patients de moins de 25 ans. Une surveillance étroite des patients, et en particulier des patients à risque élevé, est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement de la dose. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être prévenus de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, ou de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes. Lors d'études à court terme contrôlées par placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observé chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités avec la quétiapine par comparaison avec ceux traités par placebo (3,0% versus 0%, respectivement). Lors d'études cliniques et de patients avec un DM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1% (1/44) pour la quétiapine et 1,3% (1/75) pour le placebo. **Symptômes extrapyramidaux** : Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo chez des patients adultes, la quétiapine était associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (EPS) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et dans le trouble dépressif majeur (voir rubrique "Effets indésirables" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou inquiétante et la nécessité de bouger souvent liée à une incapacité à rester assis ou debout tranquillement. Ce tableau survient principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'accompagner de ces patients qui développent ces symptômes. **Dyskinésie tardive** : En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par la quétiapine devront être envisagés. Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique "Effets indésirables"). **Somnolence et sensations vertigineuses** : Le traitement par la quétiapine a été associé à la somnolence et à des symptômes apparentés, tels que la sédation (voir rubrique "Effets indésirables"). Lors d'études cliniques relatives au traitement de patients présentant une dépression bipolaire ou un trouble dépressif majeur, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients présentant une dépression bipolaire et les patients présentant un épisode dépressif majeur dans le cadre d'un DM qui présentent une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un suivi rapproché pendant au moins 2 semaines à partir du début de la somnolence ou jusqu'à amélioration des symptômes; l'arrêt du traitement peut parfois s'avérer nécessaire. Le traitement par la quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses en rapport (voir rubrique "Effets indésirables") qui ont été observés dans les études cliniques au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut majorer la survenue de blessures accidentelles (chez particulièrement dans la population âgée). Dès lors, les patients doivent être avertis de la nécessité d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets possibles du médicament. **Système cardiovasculaire** : La quétiapine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension. La quétiapine peut induire une hypotension orthostatique, en particulier pendant la période d'adaptation posologique initiale. Dans ce cas, il convient d'envisager une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive. Un schéma d'ajustement plus lent peut être envisagé chez les patients souffrant d'une affection cardiovasculaire sous-jacente. **Conclusions** : Dans des études cliniques contrôlées portant sur des patients sous quétiapine ou placebo, aucune différence de fréquence des convulsions n'est apparue. Aucune donnée n'est disponible quant à la fréquence des convulsions chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs. Comme pour les autres antipsychotiques, la prudence s'impose lors du traitement de patients ayant eu des antécédents de convulsions (voir rubrique "Effets indésirables"). **Syndrôme malin des neuroleptiques** : Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement par antipsychotiques, y compris la quétiapine (voir rubrique "Effets indésirables"). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de la conscience, une rigidité musculaire, une dysautonomie et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par la quétiapine doit être arrêté et le traitement médical approprié sera instauré. **Neurologie sévère** : Dans des études cliniques avec la quétiapine, des cas peu fréquents de neurologie sévère (normale neurologie < 0,5 x 1000) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neurologie sévère a été rapportée dans les quelques mois après l'instauration du traitement par la quétiapine. Un testost pas de lien évident avec la dose. Dans l'expérience après la commercialisation, la leucopénie et/ou la neutropénie ont disparu après l'arrêt du traitement par la quétiapine. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la présence d'un nombre peu élevé de globules blancs et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. La quétiapine doit être arrêtée chez les patients dont le nombre de neutrophiles est < 1,0 x 10⁹/L. Ces patients doivent être suivis de près afin de déceler tout signe et tout symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être surveillé (jusqu'à ce que le nombre des neutrophiles soit > 1,5 x 10⁹/L) (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Interactions** : Voir aussi rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP. L'utilisation concomitante de quétiapine et d'un puissant inducteur des enzymes hépatiques, comme la carbamazépine ou le phénytoïne, diminue significativement les concentrations plasmatiques de quétiapine, ce qui peut affecter l'efficacité du traitement par la quétiapine. Chez les patients traités par un

inducteur des enzymes hépatiques, le médecin ne prescrira la quétiapine que s'il estime que les bénéfices de celle-ci l'emportent sur les risques liés à l'abandon de l'inducteur d'enzymes hépatiques. Il est important que tout changement du traitement par inducteur soit graduel et qu'il soit remplacé si nécessaire par un médicament non inducteur (p. ex. le valproate sodique). **Paix** : Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par la quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique en fonction appropriée, conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques (voir rubriques "Effets indésirables" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète** parfois associée à une acidocétose ou à un coma, dont quelques cas fatals, ont été rarement rapportés (voir rubrique "Effets indésirables"). Dans certains cas, une augmentation préalable du poids corporel a été rapportée, ce qui peut être un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est recommandée conformément aux recommandations en usage pour les antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, la recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (toux polydipsique, polyurie, polyphagie ou faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent être contrôlés régulièrement afin de dépister toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement. **Lipides** : Des augmentations des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol total, et des diminutions du cholestérol HDL ont été observées au cours d'études cliniques avec la quétiapine (voir rubrique "Effets indésirables"). Ces changements lipidiques devront être pris en charge de manière cliniquement appropriée. **Risque métabolique** : Etant donné les changements observés sur le poids, la glycémie (voir hyperglycémie) et les lipides au cours de études cliniques, une aggravation du profil de risque métabolique peut survenir chez les patients (y compris ceux ayant des valeurs de base normales), et celle-ci devra être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir aussi rubrique "Effets indésirables"). **Alitement de QT** : Lors des études cliniques et en cas d'utilisation connue au RCP, la quétiapine n'a été associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique "Effets indésirables") et lors de surdosages (voir rubrique "Surdosage" du RCP). Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence s'impose lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement du QT. La prudence est également de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients avec un syndrome du QT long congénital, en cas de disjonction cardiaque congestive, d'hypertrophie cardiaque, d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). **Sevrage** : Après un arrêt brusque de la quétiapine, ont été rapportés des symptômes aigus de sevrage tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité. Un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines est soutenable (voir rubrique "Effets indésirables"). **Patients âgés souffrant de psychose liée à une démence** : La quétiapine n'est pas approuvée pour le traitement des patients souffrant de psychose liée à la démence. Lors d'études cliniques randomisés contrôlés versus placebo sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque triple avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral. Une méta-analyse a signalé que les patients âgés souffrant de psychose liée à la démence courent un plus grand risque de décès sous antipsychotiques atypiques que sous placebo. Cependant, dans deux études contrôlées par placebo d'une durée de 10 semaines portant sur l'administration de quétiapine à la même population de patients (n=710, âge moyen: 63 ans, extrêmes: 56-99 ans), l'incidence de décès chez les patients traités par la quétiapine a été de 5,5% contre 3,2% dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces études sont considérés pour des raisons diverses qui étaient prévalentes dans cette population. Ces données ne prouvent pas qu'il existe un lien de causalité entre le traitement par la quétiapine et le décès de patients âgés souffrant de démence. **Dispositif** : Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique "Effets indésirables"). La quétiapine doit être utilisée avec précaution chez des patients risquant de développer une pneumonie d'inhalation. **Thrombo-embolies veineuses** : Des cas de thrombo-embolies veineuses ont été rapportés avec des antipsychotiques. Puisque les patients traités avec des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risques acquis pour les thrombo-embolies veineuses, tous les facteurs de risque pour les thrombo-embolies veineuses doivent être identifiés avant et pendant le traitement avec la quétiapine et des mesures préventives doivent être mises en place. **Pancréatite** : Des cas de pancréatites ont été rapportés lors des études cliniques et après commercialisation. Parmi les cas rapportés après commercialisation, bien que des facteurs confondants n'aient été retrouvés dans tous les cas, plusieurs patients présentaient des facteurs connus pour être associés à des pancréatites tels que taux de triglycérides élevés (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"), calculs biliaires et consommation d'alcool. **Information supplémentaire** : Les données sur l'association de la quétiapine avec le divalproex ou le lithium dans le traitement aigu des épisodes maniaques modérés à sévères sont limitées, un traitement combiné a cependant été bien toléré (voir rubriques "Effets indésirables" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). Les données ont révélé un effet additif à la 3ème semaine. **Lactose** : Les comprimés de SEROQUEL XR contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, une déficience en lactase Lappi ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. **4.5 Effets indésirables** Les effets indésirables les plus couramment rapportés avec la quétiapine sont: somnolence, sensations vertigineuses, bouche sèche, légèreté asthénique, constipation, tachycardie, hypotension orthostatique et dyspnée. Comme avec les autres antipsychotiques, il est associé à la prise de quétiapine: gain pondéral, syncopes, syndrome malin des neuroleptiques, leucopénie, neutropénie et odème périphérique. Les fréquences des effets indésirables associées à un traitement par quétiapine sont présentées sous forme de tableau, selon le format recommandé par le Conseil pour les Organisations Internationales des Sciences Médicales (groupe de travail CIOMS III, 1995). Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Affections hématologiques et du système immunitaire** Très fréquent: diminution de l'hémoglobine²² Fréquent: leucopénie²³, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des eosinophiles²⁴ Peu fréquent: thrombocytopénie, anémie, diminution du nombre de plaquettes²⁵ Rare: Agranulocytose²⁶ Inconnu: neutropénie²⁷ Affections du système immunitaire Peu fréquent: hypersensibilité (y compris réactions cutanées allergiques) Très rare: réaction anaphylactique²⁸ Affections endocriniennes Fréquent: hyperprolactinémie²⁹, diminution de la T₄ totale³⁰, diminution de la T₄ libre³¹, diminution de la T₄ totale³², diminution de la TSH³³ Peu fréquent: diminution de la T₄ libre³⁴, hypothyroïdie³⁵ Très rare: sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent: élévation des taux sériques de triglycérides³⁶, élévation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL)³⁷, diminution du cholestérol HDL³⁸, gain pondéral³⁹ Fréquent: augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin jusqu'à des valeurs hyperglycémiques⁴⁰ Peu fréquent: hypoglycémie⁴¹, diabète sucré^{42,43} Rare: vomissements, nausées, diarrhées, vomissements Fréquent: rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire⁴⁴ Rare: Somnambulisme et réactions liées telles que partir pendant le sommeil et trouble du sommeil liés à l'alimentation Affections du système nerveux Très fréquent: sensations vertigineuses⁴⁵, somnolence⁴⁶, céphalées Fréquent: tachycardie⁴⁷, symptômes extrapyramidaux⁴⁸, dysphrie Peu fréquent: convulsions⁴⁹, syndrome des jambes sans mouvement, dyskinésie tardive⁵⁰ Affections cardiaques Fréquent: syncope⁵¹, palpitations⁵² Peu fréquent: allongement du QT^{13,15} Affections oculaires Fréquent: vision floue Affections vasculaires Fréquent: hypotension orthostatique⁵³ Rare: Thrombo-embolies veineuses⁵⁴ Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent: rhinite, dyspnée⁵⁵ Affections gastro-intestinales Très fréquent: bouche sèche Fréquent: constipation, dyspnée, vomissements⁵⁶ Peu fréquent: dysphagie⁵⁷ Rare: pancréatite⁵⁸ Affections hématologiques Fréquent: élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT)⁵⁹, élévation des taux de gamma-GT⁶⁰ Rare: icterre⁶¹, hépatite Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très rare: odème de quincke⁶², syndrome de Stevens-Johnson⁶³ Indéterminé: nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme Affections musculo-squelettiques et systémiques Très rare: rhabdomyolyse Affections gynécologiques, périspartales et périnatales Indéterminé: syndrome de sevrage néonatal⁶⁴ Affections des organes de reproduction et du sein Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel Rare: priapisme, galactorrhée, gonflement de la poitrine, troubles de la menstruation Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: symptômes de sevrage (arrêt du traitement)⁶⁵ Fréquent: légèreté asthénique, odème périphérique, irritabilité, fièvre Rare: syndrome malin des neuroleptiques⁶⁶, hypothermie Investigations Rare: élévation de la créatine phosphokinase sanguine⁶⁷ 1. Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi". 2. De la somnolence peut apparaître particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement, mais disparaît généralement avec la poursuite du traitement par quétiapine. 3. Des élévations asymptomatiques (modifications de la normale) > 3 x ULN à un moment donné de des transaminases sériques (ALAT, ASAT) et des gamma-GT ont été observées chez quelques patients traités par la quétiapine. Ces élévations étaient habituellement réversibles avec la poursuite du traitement par la quétiapine. 4. Comme avec d'autres antipsychotiques à action alpha1-adrénobloquant, la quétiapine peut fréquemment provoquer une hypotension orthostatique associée à des sensations vertigineuses, une tachycardie et, chez certains patients, des syncopes, surtout pendant la période d'adaptation posologique initiale (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). 5. Une exacerbation d'un diabète préexistant a été très rarement signalée. 6. Le calcul de la fréquence de ces effets indésirables a été fait sur la seule base des données post commercialisation de la forme à libération immédiate de la quétiapine. 7. Des glycémies à jeun > 126 mg/dl (> 7,0 mmol/L) ou des glycémies non à jeun > 200 mg/dl (> 11,1 mmol/L), au moins une fois. 8. Une augmentation du taux de dysphagie avec la quétiapine versus placebo n'a été observée que lors d'études cliniques portant sur la pression bipolaire. 9. Sur base d'une augmentation de plus de 7% du poids corporel par rapport à la valeur de base. Survient principalement pendant les premières semaines de traitement chez les adultes. 10. Les symptômes de sevrage suivants ont été observés le plus fréquemment au cours d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo et en monothérapie, qui évaluaient les symptômes d'arrêt de traitement: insomnie, nausées, céphalées, diarrhées, vomissements, sensations vertigineuses, et irritabilité. L'incidence de ces réactions avait significativement diminué une semaine après l'arrêt du traitement. 11. Triglycérides > 240 mg/dl (> 2,68 mmol/L) (patients > 18 ans) ou > 150 mg/dl (> 1,684 mmol/L) (patients < 18 ans) au moins une fois. 12. Cholestérol > 240 mg/dl (> 6,204 mmol/L) (patients > 18 ans) ou > 200 mg/dl (> 5,172 mmol/L) (patients < 18 ans) au moins une fois. Une augmentation du cholestérol LDL > 30 mg/dl (> 0,769 mmol/L) a été très fréquemment observée. Le changement moyen chez les patients qui ont présenté cette augmentation était de 41,7 mg/dl (> 1,07 mmol/L). 13. Voir texte ci-dessous. 14. Plaquettes < 100 x 10⁹/L au moins une fois. 15. D'après les rapports d'effets indésirables notifiés au cours des études cliniques, l'augmentation de la concentration sanguine de créatine phosphokinase n'est pas associée au syndrome malin des neuroleptiques. 16. Les concentrations de prolactine (patients > 18 ans): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) chez les hommes; < 30 µg/L (> 1304,34 pmol/L) chez les femmes, à un moment quelconque. 17. Peut conduire à des chutes. 18. Cholestérol HDL < 40 mg/dl (1,025 mmol/L) chez les hommes; < 50 mg/dl (1,282 mmol/L) chez les femmes à un moment quelconque. 19. Incidence des patients ayant présenté un passage de leur ORC de < 450 msec à > 450 msec avec une augmentation > 30 msec. Lors d'études cliniques contrôlées versus placebo avec la quétiapine, le changement moyen et l'incidence des patients qui ont présenté une modification de leur QT à une valeur clinique significative est similaire pour la quétiapine et le placebo. 20. Déplacement de +132 mV à ± 132 mV au moins une fois. 21. Des cas de pensées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la quétiapine ou juste après l'arrêt du traitement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi") chez les hommes; < 12 µg/L (4,745 nmol/L) chez les femmes, au moins une fois chez 11% des patients traités par la quétiapine dans toutes les études contrôlées et les extensions d'études en ouvert. Pour ces patients, la diminution moyenne maximale en hémoglobine était de -1,50 g/dl à tout moment. 24. Sur base de changements entre une valeur normale à la sélection et une valeur potentielle importante sur le plan clinique à tout moment après la sélection dans toutes les études. Les changements de T4 totale, T4 libre, T3 totale et T3 libre sont définies comme < 0,8 x la limite inférieure de la normale (pmol/L), et le changement de la TSH, comme > 5 mIU/L à tout moment. 26. Basé sur les taux accrus de vomissements chez les patients âgés (> 65 ans). 27. Un changement des neutrophiles de > 1,5 x 10⁹/L à la sélection à < 0,5 x 10⁹/L à tout moment durant le traitement. 28. D'après des modifications de la valeur de base à une valeur avec impact clinique potentiellement important, à un moment quelconque, post valeur de base dans tous les essais. Les modifications de la valeur de base dans tous les essais. Les modifications en globules blancs sont définies comme < 3x10⁹ cellules/l à un moment quelconque. 30. D'après des rapports d'événements indésirables de syndrome métabolique issus de tous les essais cliniques avec la quétiapine. 31. Chez certains patients, une aggravation de plus d'un des facteurs métaboliques du poids, du glucose sanguin et des lipides a été observée dans les études cliniques avec la quétiapine. 32. Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi". 33. Voir rubrique "Effets indésirables" et "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP. 34. Note: La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais irritabilité pour des raisons différentes. 35. Des cas d'allongement de QT, d'arythmie ventriculaire, de mort subite involontaire, d'arrêt cardiaque et de torsades de pointes ont été rapportés après utilisation de neuroleptiques, et sont considérés comme des effets de classe. **Enfants et adolescents (âgés de 10 à 17 ans)** : Les mêmes effets indésirables décrits ci-dessus chez les adultes sont à considérer chez les enfants et les adolescents. Le tableau suivant résume les effets indésirables survenant plus fréquemment chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) que dans la population adulte, ou les effets indésirables qui n'ont pas été identifiés dans la population adulte. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent: augmentation de l'appétit Investigations Très fréquent: augmentation de la prolactine, 1 augmentation de la pression sanguine¹ Affections du système nerveux Très fréquent: symptômes extrapyramidaux² Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent: irritabilité³. Concentration de prolactine (patients > 18 ans): > 20 µg/L (> 869,56 pmol/L) chez les sujets de sexe masculin; > 26 µg/L (> 1130,428 pmol/L) chez les sujets de sexe féminin, à un moment quelconque. Moins de 1% des patients ont une augmentation de la concentration de prolactine > 20 µg/L. 2. D'après les passages au-dessus du seuil de significativité clinique (adapté d'après les critères du National Institutes of Health (NIH)) ou des augmentations > 20 mmol/L par la pression sanguine systolique ou > 10 mmHg par la pression sanguine diastolique, à un moment quelconque au cours de 2 études adultes (3-6 semaines) contrôlées versus placebo chez des enfants et des adolescents. 3. Voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP. 4. Note: La fréquence correspond à celle observée chez les adultes, mais irritabilité pour des raisons différentes. **Implications cliniques** chez les enfants et les adolescents par comparaison aux adultes. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** IN AstraZeneca SA, Rue Eugie Van Ophem 110, B-1180 Bruxelles, Belgique. Tél. +32 (0)2370 41116. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** SEROQUEL XR 50 mg: BE314221 - SEROQUEL XR 150 mg: BE319147 - SEROQUEL XR 200 mg: BE314266 - SEROQUEL XR 300 mg: BE314264 - SEROQUEL XR 400 mg: BE314282. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE A**. Date de mise à jour du texte: 12-2012. **B. Date de l'approbation** du texte: 01-2013.



PP Xeplion® - Seringue préremplie			
25 mg	€ 127,70	100 mg	€ 375,67
50 mg	€ 238,77	150 mg	€ 543,23
75 mg	€ 313,60	150 mg + 100 mg Starterpack	€ 909,75

XEPLION®

Aidez votre patient à donner forme à son avenir^{1,2,3,4}



ONCE-MONTHLY prolonged release suspension for injection

XEPLION®
paliperidone palmitate

SHAPING A FUTURE

SHAPING A FUTURE

DENOMINATION DU MÉDICAMENT: XEPLION 75 mg, suspension injectable à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie contient 117 mg de paliperidone équivalent à 75 mg de paliperidone FORME PHARMACEUTIQUE: Suspension injectable à libération prolongée. La suspension est de couleur blanche à blanc cassé. La suspension est de pH neutre (environ 7,0). **Indications thérapeutiques:** XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la paliperidone ou la rispéridone. Chez les patients adultes sévèrement atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la paliperidone ou à la rispéridone orale, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire. **Posologie et mode d'administration:** **Étiologie:** Les doses initiales de XEPLION recommandées sont de 150 mg ou jour 1 du traitement et de 100 mg une semaine plus tard (jour 8), les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 75 mg ; certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle recommandé allant de 25 à 150 mg en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. Les patients en surpoids ou obèses peuvent avoir besoin de doses comprises dans l'intervalle supérieur. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier. Un ajustement de la dose d'entretien peut être effectué mensuellement. Lors des ajustements de dose, les propriétés de libération prolongée de XEPLION doivent être prises en compte, car l'effet complet des doses d'entretien peut ne pas être observé avant plusieurs mois. **Substitution de la paliperidone orale ou de la rispéridone orale par XEPLION.** La paliperidone orale ou la rispéridone orale précédemment administrée peut être arrêtée au moment de l'instauration du traitement par XEPLION. XEPLION doit être instauré comme décrit ci-dessus. **Substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée par XEPLION.** Lors de la substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée, initier le traitement par XEPLION à la place de l'injection suivante programmée. XEPLION doit ensuite être poursuivi à intervalles mensuels. Le schéma posologique d'instauration de la première semaine incluant les injections intramusculaires (jour 1 et 8, respectivement) décrit ci-dessus n'est pas nécessaire. Les patients précédemment stabilisés par différentes doses de rispéridone injectable à action prolongée peuvent attendre une exposition à la paliperidone similaire à l'état d'équilibre lors d'un traitement d'entretien par deux doses mensuelles de XEPLION comme suit. Doses de rispéridone injectable à action prolongée et de XEPLION requises pour atteindre une exposition à la paliperidone similaire à l'état d'équilibre: Dose précédente de rispéridone injectable à action prolongée / injection de XEPLION: 25 mg toutes les 2 semaines / 50 mg tous les mois, 37,5 mg toutes les 2 semaines / 75 mg tous les mois, 50 mg toutes les 2 semaines / 100 mg tous les mois. L'arrêt des médicaments antipsychotiques doit être effectué conformément aux informations de prescription associées. Si XEPLION est interrompu, ses propriétés de libération prolongée doivent être prises en compte. Comme avec les autres médicaments antipsychotiques, il est recommandé d'évaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un traitement contre les symptômes extrapyramidaux (SE). **Quil de doses:** **Étapes:** **Quil de doses:** Il est recommandé que la seconde dose d'instauration de XEPLION soit administrée une semaine après la première dose. Afin d'éviter un oubli de dose, les patients peuvent recevoir la seconde dose 2 jours avant ou après l'échéance de la première semaine (jour 8). De même, il est recommandé que la troisième injection et les injections suivantes aient le schéma d'instauration soit administrées mensuellement. Pour parler à un oubli d'une dose mensuelle, les patients peuvent recevoir l'injection jusqu'à 7 jours avant ou après l'échéance mensuelle. Si la date de la seconde injection de XEPLION (jour 8 ± 2 jours) est oubliée, la recommandation d'instaurer à nouveau le traitement dépend de la durée qui s'est écoulée depuis la première injection reçue par le patient. **Quil de la seconde dose d'instauration (< 4 semaines après la première injection):** Si moins de 4 semaines se sont écoulées depuis la première injection, alors le patient devra recevoir la seconde injection de 100 mg dans le muscle deltoïde dès que possible. Une troisième injection de 75 mg de XEPLION dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier devra être administrée 5 semaines après la première injection (jour 8 ± 2 jours) est oubliée, la recommandation d'instaurer à nouveau le traitement dépend de la durée qui s'est écoulée depuis la dernière injection, alors la dose précédemment stabilisée devra être administrée dès que possible, suivie par des injections à intervalles mensuels. **Quil d'une dose d'entretien mensuelle (< 6 semaines à 6 mois):** Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection de XEPLION, la recommandation est la suivante: **Pour les patients stabilisés par des doses allant de 25 à 100 mg :** 1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible de la même dose que celle par laquelle le patient était précédemment stabilisé. 2. une autre injection dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Quil de la seconde dose d'instauration (> 7 semaines après la première injection):** Si plus de 7 semaines se sont écoulées depuis la première injection de XEPLION, recommencer le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de XEPLION. **Quil d'une dose d'entretien mensuelle (1 mois à 6 semaines):** Si plus de 6 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection de XEPLION, la recommandation est la suivante: **Pour les patients stabilisés par des doses allant de 25 à 100 mg :** 1. une injection dans le muscle deltoïde dès que possible de la même dose que celle par laquelle le patient était précédemment stabilisé. 2. une autre injection dans le muscle deltoïde ou le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Pour les patients stabilisés par 150 mg :** 1. une injection d'une dose de 100 mg dans le muscle deltoïde dès que possible. 2. une autre injection d'une dose de 100 mg dans le muscle deltoïde une semaine plus tard (jour 8). 3. reprise du cycle normal mensuel des injections dans le muscle deltoïde ou dans le muscle fessier de doses allant de 25 à 150 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Quil d'une dose d'entretien mensuelle (< 6 mois):** Si plus de 6 mois se sont écoulés depuis la dernière injection de XEPLION, recommencer le traitement comme décrit ci-dessus dans le schéma d'instauration de XEPLION. **Populations particulières: Patient âgé:** La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. En général, la posologie de XEPLION recommandée pour les patients âgés présentant une fonction rénale normale est la même que celle des patients adultes plus jeunes dont la fonction rénale est normale. Toutefois, certains patients âgés pouvant avoir une fonction rénale diminuée, un ajustement posologique peut être nécessaire (voir insuffisance rénale ci-dessous pour les recommandations posologique chez les patients présentant

une insuffisance rénale). **Insuffisance rénale:** XEPLION n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 ml/min), les doses initiales de XEPLION recommandées sont de 100 mg au jour 1 du traitement et de 75 mg une semaine plus tard, les deux doses étant administrées dans le muscle deltoïde. La dose d'entretien mensuelle recommandée est de 50 mg dans un intervalle allant de 25 à 100 mg en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou l'efficacité. XEPLION n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min). **Insuffisance hépatique:** D'après l'expérience acquise avec la paliperidone orale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La paliperidone n'ayant pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients. **Autres populations particulières:** Aucune adaptation posologique de XEPLION n'est recommandée du fait du sexe, de l'origine ethnique ou chez les fumeurs. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de XEPLION chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** XEPLION est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle. Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé. L'administration doit être effectuée par une injection unique. La dose ne doit pas être administrée par des injections séparées. La dose ne doit pas être administrée par voie intravasculaire ou sous-cutanée. Les doses d'instauration des jours 1 et 8 doivent chacune être administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et vice versa) doit être envisagé en cas de douleur au site d'injection et si la gêne associée n'est pas bien tolérée. Il est également recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit (voir ci-dessous). Pour les instructions relatives à l'utilisation et la manipulation de XEPLION, voir la notice (information destinée aux professionnels de santé). **Administration dans le muscle deltoïde:** La taille de l'aiguille recommandée pour les administrations initiales et d'entretien de XEPLION dans le muscle deltoïde est déterminée par le poids du patient. Pour les patients ayant un poids ≥ 90 kg, l'aiguille de 11/2 pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm) est recommandée. Pour ceux ayant un poids < 90 kg, l'aiguille de 1 pouce 23 Gauge (25,4 mm x 0,64 mm) est recommandée. Les injections dans le muscle deltoïde doivent être alternées entre les deux muscles deltoïdes. **Administration dans le muscle fessier:** La taille de l'aiguille recommandée pour l'administration d'entretien de XEPLION dans le muscle fessier est l'aiguille de 11/2 pouce 22 Gauge (38,1 mm x 0,72 mm). L'administration doit être faite dans le quadrant supéro-externe de la fesse. Les injections dans le muscle fessier doivent être alternées entre les deux muscles fessiers. **Contre-indications:** hypersensibilité à la substance active, à la rispéridone ou à l'un des excipients. **Effets indésirables:** Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été: insomnie, céphalée, anxiété, infection des voies respiratoires supérieures, réaction au site d'injection, myalgie, brucellose, infection des voies respiratoires, sinusite, cistite, infection auriculaire, infection oculaire, aréflexie, acrodactylisme, abcès sous-cutané. **Rare:** onychomycose. Affections hématologiques et du système lymphatique: **Faible fréquence:** diminution de la numération de globules blancs, anémie, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la numération des éosinophiles. **Rare:** agranulocytose, neutropénie, thrombocytopénie. Affections du système immunitaire: **Faible fréquence:** hypersensibilité. **Rare:** réaction anaphylactique. Affections endocriniennes: **Faible fréquence:** hyperprolactinémie. **Rare:** sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. **Indéterminée:** présence de glucose urinaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition: **Faible fréquence:** hyperglycémie, prise de poids, perte de poids, augmentation des triglycérides sanguins. **Rare:** diabète, hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie, diminution de l'appétit, augmentation du cholestérol sanguin. **Rare:** intoxication à l'eau, acidocétose diabétique, hypoglycémie, polydipsie. Affections psychiatriques: **Très fréquente:** insomnie. **Faible fréquence:** agitation, dépression, anxiété. **Faible fréquence:** trouble du sommeil, manie, état de confusion, diminution de la libido, nervosité, cauchemar. **Rare:** épuisement de l'affect, anorgasmie. Affections du système nerveux: **Très fréquente:** céphalée. **Faible fréquence:** parkinsonisme; akathisie; sécheresse/somnolence, dystonie, sensation vertigineuse, dyskinésie, tremblement. **Faible fréquence:** dyskinésie tardive, convulsion, syncope, hyperactivité psychomotrice, vertige orthostatique, perturbation de l'attention, dysarthrie, dysgueuse, hypoesthésie, paresthésie. **Rare:** syndrome malin des neuroleptiques, ischémie cérébrale, non réponse aux stimuli, perte de la conscience, diminution du niveau de la conscience, coma diabétique, trouble de l'équilibre, coordination anormale, titubation oculaire. Affections oculaires: **Faible fréquence:** vision trouble, conjonctivite, sécheresse oculaire. **Rare:** glaucome, trouble du mouvement oculaire, révélation oculaire, photophobie, augmentation du larmoiement, hyperémie oculaire. Affections de l'oreille et du labyrinthe: **Faible fréquence:** bradycardie, tachycardie. **Rare:** fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, syndrome de tachycardie orthostatique posturale, électrocardiogramme anormal, palpitations. **Rare:** arythmie sinusale. Affections vasculaires: **Faible fréquence:** hypertension. **Faible fréquence:** hypotension, hypotension orthostatique. **Rare:** embolie pulmonaire, thrombose veineuse, ischémie, bouffées de chaleur. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: **Faible fréquence:** toux, congestion nasale. **Faible fréquence:** dyspnée, congestion pulmonaire, sifflements, douleur pharyngolaryngée, épistaxis. **Rare:** syndrome d'apnée du sommeil, hyperventilation, pneumonie d'aspiration, encombrement des voies respiratoires, dysphonie. Affections gastro-intestinales: **Faible fréquence:** douleur abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, douleur dentaire. **Faible fréquence:** gêne abdominale, gastro-entérite, sécheresse buccale, flatulence. **Rare:** pancréatite, obstruction intestinale, gonflement de la langue, incontinence fécale, fécalome, dysphagie, chéilite. Affections hépatobiliaires: **Faible fréquence:** augmentation des transaminases. **Faible fréquence:** augmentation des gamma-glutamyltransférases, augmentation des enzymes hépatiques. **Rare:** jaunisse. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Faible fréquence:** rash. **Faible fréquence:** urticaire,

prurit, alopecie, eczéma, sécheresse cutanée, érythème, acné. **Rare:** angioedème, toxicidermie, hyperkératose, décoloration de la peau, dermatite séborrhéique, pellicules. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Faible fréquence:** douleur musculo-squelettique, douleur dorsale. **Faible fréquence:** spasmes musculaires, raideur articulaire, douleur au niveau du cou, arthralgie. **Rare:** rhabdomyolyse*, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, posture anormale*, entorse des articulations, faiblesse musculaire. Affections du rein et des voies urinaires: **Faible fréquence:** incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie. **Rare:** rétention urinaire. Affections gravidiques, puerpérales et périnatales: **Rare:** syndrome de sevrage médicamenteux néonatal. Affections des organes de reproduction et du sein: **Faible fréquence:** dysfonctionnement érectile, trouble de l'éjaculation, aménorrhée, menstruation retardée, trouble menstruel, gynécomastie, galactorrhée, dysfonctionnement ovarien, écoulement vaginal. **Rare:** priapisme, douleur mammaire, gêne mammaire, engorgement mammaire, élargissement mammaire, écoulement mammaire. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Faible fréquence:** pyrexie, asthénie, fatigue, réaction au site d'injection. **Faible fréquence:** œdème de la face, œdème, démarche anormale, douleur thoracique, gêne thoracique, malaise, induration. **Rare:** hypothermie, diminution de la température corporelle*, frissons, augmentation de la température corporelle, soit, syndrome de sevrage médicamenteux, abcès au site d'injection, cellulite au site d'injection, kyste au site d'injection*, hématome au site d'injection. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures: **Faible fréquence:** chute. * Une hyperprolactinémie peut dans certains cas conduire à une gynécomastie, des troubles menstruels, une aménorrhée et une galactorrhée. * Dans les essais contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,32 % des sujets traités par XEPLION comparé à un taux de 0,39 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,47 % chez tous les sujets traités par XEPLION. * Linsamnia inclut: insomnie initiale, insomnie du milieu de la nuit, les SEP incluaient une analyse poolée des termes suivants: parkinsonisme (incluant hypersécrétion salivaire, raideur musculo-squelettique, parkinsonisme, salivation, phénomène de la route dentée, bradykinésie, hypokinésie, fasciculation, secousse musculaire, akathisie, rigidité de la nuque, rigidité musculaire, démarche parkinsonienne et réflexe palpébral anormal, tremblement parkinsonien de repos), akathisie (incluant akathisie, impatience, hyperkinésie et syndrome des jambes sans repos), dyskinésie (dyskinésie, secousse musculaire, choréochétothèse, athésie et myotonie), dystonie (incluant dystonie, hypertonie, torticollis, contractions musculaires involontaires, contracture musculaire, néphrospasme, révélation oculaire, paralysie de la langue, spasme facial, laryngospasme, myotonie, opisthotonus, spasme oropharyngé, paralyse orthonus, spasme de la langue et trismus) et tremblement. Il est à noter qu'un spectre plus large de symptômes est inclus, qui n'ont pas nécessairement une origine extrapyramidale. La convulsion inclut: crise de Grand mal; L'œdème inclut: œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le pied*, les troubles menstruels incluent: menstruation irrégulière, oligoménorrhée. * Non observé dans les études cliniques XEPLION mais observé dans l'environnement post-commercialisation avec la paliperidone. **Effets indésirables observés avec les formulations à base de rispéridone:** La paliperidone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre. En plus des effets indésirables ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été observés lors de l'utilisation de produits à base de rispéridone et peuvent être attendus avec XEPLION. Affections du système nerveux: trouble vasculaire cérébral. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: râles. Troubles généraux et anomalies au site d'administration (observé avec la forme injectable de la rispéridone): nécrose au site d'injection, ulcère au site d'injection. **Description de certains effets indésirables:** Réactions au site d'injection: L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté a été la douleur. La majorité de ces réactions a été rapportée comme étant de sévérité légère à modérée. L'évaluation par les sujets de la douleur au niveau du site d'injection en s'appuyant d'une échelle analogique visuelle tendait à diminuer en fréquence et en intensité durant toute la période des études de phases 2 et 3. Les injections dans le muscle deltoïde ont été perçues comme légèrement plus douloureuses que les injections dans le muscle fessier. Les autres réactions au site d'injection ont été principalement d'intensité faible et ont inclus induration (fréquente), prurit (peu fréquent) et nodules (rare). Dose de poids: Dans l'étude de 13 semaines comprenant la dose d'initiation de 150 mg, la proportion de patients présentant une prise de poids anormale ≥ 7 % a montré une tendance dose-dépendante, avec un taux d'incidence de 5 % dans le groupe placebo comparé à des taux de 6 %, 8 % et 13 % dans les groupes traités par XEPLION 25 mg, 100 mg et 150 mg respectivement. Pendant la période de transition/entretien de 33 semaines en ouvert de l'essai de prévention de rechute à long terme, 12 % des patients traités par XEPLION répondaient à ce critère (prise de poids ≥ 7 % depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude); le changement de poids moyen (ET) à partir du début de l'étude en ouvert était +0,7 (4,79) kg. **Tests de laboratoire: Prolactine sérique:** Dans les essais cliniques, des augmentations médianes de la prolactine sérique ont été observées chez les patients des deux sexes qui ont reçu XEPLION. Des effets indésirables pouvant suggérer une augmentation du taux de prolactine (par exemple aménorrhée, galactorrhée et gynécomastie) ont été rapportés au cours de l'étude chez < 1 % des patients. Effets de classe: Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexpliquée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques. Des cas de thromboembolies veineuses, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée). **Nature et contenu de l'emballage extérieur:** Seringue préremplie (copolymère d'oléfine cyclique) munie d'un bouchon-piston et d'un capuchon (caoutchouc bromobutyle) avec une aiguille de sécurité de 11/2 pouce 22 Gauge (0,72 mm x 38,1 mm) et une aiguille de sécurité de 1 pouce 23 Gauge (0,64 mm x 25,4 mm). **Présentation:** Le conditionnement contient 1 seringue préremplie et 2 aiguilles. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/11/572/003. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 27/06/2012. **Tout information complémentaire peut être obtenue sur demande.**

Références:

1. Pandina GJ et al. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2010) 30 (3) 235-244.
2. Hough D et al. *Schizophrenia Research* (2010) 116: 167-172.
3. Gopal S et al. *Journal of Psychopharmacology* (2011) 27 (10): 1603-1611.
4. Nichol D et al. *Curr Med Research Opin* 2010; 26 (6): 1471-1481

Janssen-Cilag SA

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

EVALUATION OF TRAUMATIC STRESS IN INCARCERATED HOMICIDE OFFENDERS*

Thierry H. Pham¹, Laurence Willocq²

THE STUDY EVALUATES THE RELATIONSHIP BETWEEN HOMICIDE AND TRAUMATIC STRESS IN A PRISON POPULATION. FORTY-SIX INMATES, CATEGORIZED AS "HOMICIDE" OFFENDERS (N=23) OR "NON-HOMICIDE" OFFENDERS (N=23), WERE EVALUATED WITH THE FRENCH VERSION OF THE STANFORD ACUTE STRESS REACTIONS QUESTIONNAIRE (SASRQ, KATZ, FRANC & CRESSARD., 1997). PARTICIPANTS WERE COMPARED BY OFFENCE TYPE AND BY SELF-REPORTED MOST TRAUMATIC LIFETIME EVENT. AMONG HOMICIDE OFFENDERS, 56.5% GAVE HOMICIDE AS THEIR MOST TRAUMATIC EVENT. AMONG CONTROLS, THE MOST COMMON TRAUMATIC EVENTS WERE PHYSICAL OR SEXUAL ABUSE (21.7%) AND ILLNESS/DECEASE OF A LOVED ONE (22%). HOMICIDE OFFENDERS OBTAINED HIGHER TRAUMATIC STRESS SCORES (MEAN=79) THAN THE CONTROLS (MEAN=59), $P<0.02$. THE PREVALENCE OF ASD WAS 65% FOR HOMICIDE OFFENDERS AND 35% FOR THE CONTROLS, $P<0.05$. FINALLY, THE COMPARISON BY MOST TRAUMATIC EVENT REVEALED AN ASD PREVALENCE OF 92% POST HOMICIDE. HOMICIDE GENERATES MORE TRAUMATIC SYMPTOMS, $P<0.01$, PARTICULARLY OF AVOIDANCE, $P<0.01$. THE SASRQ'S INTERNAL CONSISTENCY PROVED SATISFACTORY. ITS TOTAL SCORE WAS STRONGLY CORRELATED (0.74) WITH THE TRAUMATIC SCORE ON THE IMPACT OF EVENT SCALE (IES), ON THE BASIS OF 15 FORENSIC INPATIENTS. AMONG HOMICIDE OFFENDERS, THE RESULTS INDICATE A HIGH PREVALENCE OF TRAUMATIC STRESS WHOSE SYMPTOMS MAY BE ASSOCIATED WITH HOMICIDE.

Key words: Traumatic stress - Homicide - SASRQ - ASD - PTSD

HOMICIDE AND SEVERE MENTAL DISORDERS

Data from the scientific literature converge to support the existence of a strong link between mental illness and criminal behaviour (Hodgins et al., 1998; Teplin et al., 1996; Brink et al., 2001; Hodgins & Janson, 2002). Homicide offenders, in particular, have been found to present high prevalence rates for severe mental disorders (Linqvist, 1986; Côté & Hodgins, 1992; Gottlieb et al., 1987; Schanda et al., 2004; Côté & Hodgins, 2003; Joyal et al., 2004). For example, Lindqvist (1986) observed that 53% of a vast cohort of homicide offenders suffered from a severe mental disorder. In addition, 38% of these severely mentally disordered homicide offenders were also diagnosed with substance abuse.

Côté and Hodgins (1992) reported a higher prevalence of severe mental disorders among homicide offenders (35%), compared with other inmates (21%). Homicide offenders stand apart on account of a higher prevalence of major depression associated with a diagnosis of alcohol abuse/dependence (33% vs. 19%), and tend to present a higher prevalence of schizophrenia (12.6% vs. 5.4%). Gottlieb et al. (1987) noted also a high prevalence of psychotic disorders among homicide offenders, in the order of 20% for men and 44% for women. Among psychotic homicide offenders, 13% of women and 41% of men also suffered from substance abuse. Moreover, according to

these authors, a psychosis diagnosis increases homicide risk six fold for men and sixteen fold for women. Finally, according to Schanda et al. (2004), severe mental disorders, particularly schizophrenia and delusional disorders, are associated with higher homicide risk, which is further aggravated by comorbid alcohol abuse/dependence disorders.

The data as a whole suggest that mental illness precedes homicide (Côté & Hodgins, 1992; Gottlieb et al., 1987; Schanda et al., 2004; Côté & Hodgins, 2003). In the study by Joyal et al. (2004), a large majority of the homicides was considered to be consequent to psychotic symptoms.

TRAUMATIC STRESS AND HOMICIDE

Several studies have reported a high prevalence of traumatic events among persons with a severe mental disorder, as well as rates of post-traumatic stress disorder (PTSD) varying from 29% to 43% within this population (Franklin et al., 2002; Hiday et al., 1999; Mueser et al., 1998; Mueser et al., 2002).

Numerous studies have been published in recent years regarding the relationship between homicide and traumatic stress. Though most of the data concerning violent and criminal behaviours points to PTSD as an etiological factor (Collins & Bailey,

¹ Centre de Recherche en Défense Sociale (CRDS), Tournai, Belgium

² UMon, Belgium, Centre de Recherche de l'Institut Philippe Pinel, Montreal, Canada

* This study was made possible thanks to the financial support of Ministère de la Région Wallonne, "Santé et Affaires Sociales et Egalité des Chances". Address : Centre de Recherche en Défense Sociale, 94 rue Despars, 7500 Tournai, Belgium.

We wish to thank the prison authorities for their support, Alexandra Ducolombier and Manoelle Hopchet for their comments.

1990; Grella et al., 2005), some studies have reported that in a significant number of cases, the offence itself, especially when it was homicide, engendered traumatic symptoms (Kruppa et al., 1995; Pollock, 1999; Spitzer et al., 2001).

The DSM-IV PTSD diagnostic criteria (American Psychiatric Association, 1994) do not provide a restrictive definition of what constitutes a traumatic event, thereby allowing ample room for interpretation. As a result, with respect to DSM-IV A, the homicidal act could underlie a PTSD diagnosis in that the offender “experienced, witnessed, or was confronted with an event or events that involved actual or threatened death or serious injury, or a threat to the physical integrity of self or others” (DSM-IV, p. 427).

Moreover, homicide can be traumatic for the perpetrator, especially if the act is spontaneous, unplanned, and perceived as uncontrollable (Meichenbaum, 1996).

Harry and Resnick (1986) described three case studies where PTSD constituted a “direct” consequence of the homicidal act. According to these authors, homicide offenders can still suffer from traumatic symptoms even several years after the fact. In a recent study of 80 incarcerated homicide offenders, Pollock (1999) reported a 52% prevalence of PTSD using the PTSD Interview (Watson et al., 1991); 95% of the PTSD cases were associated with reactive violence. This form of violence is characterized by an absence of planning, an absence of goals, and a loss of behavioural control in response to provocation by a familiar victim. Reactive violence stands in contrast to instrumental violence, which is normally pre-meditated, non-affective and directed against strangers (Cornell et al., 1996). According to Pollock (1999), reactive homicide offenders are more likely to present with symptoms of re-experiencing, avoidance and hypervigilance, compared with instrumental homicide offenders. Pollock also distinguishes primary and secondary psychopaths according to the Blackburn model, observing that the former manifests instrumental violence and are less traumatized.

In forensic settings, homicide can constitute a traumatic event. In a study conducted with 53 patients (Spitzer et al., 2001), lifetime prevalence of PTSD reached 56% after exposure to different types of events. Of the traumatic events causing PTSD, homicide was the second most common (15%) after childhood physical abuse (33%).

The Impact of Event Scale (IES; Horowitz et al., 1979) allows discriminating homicide offenders. The IES is a self-report questionnaire that serves to measure two dimensions of PTSD: recurrent recollections (intrusiveness) and persistent avoidance. Homicide offenders score higher on the IES than do non-homicide violent offenders (Gray et al. 2003), and their intrusive symptoms are more severe. Furthermore, traumatic symptoms may be associated with acknowledgment of responsibility. In this regard, violent offenders in psychotic remission who believe that their victim did not provoke the offence (Gray et al. 2003) post higher IES total scores and present with more intrusive and avoidance symptoms.

Lastly, a study carried out in London (Papanastassiou, Waldron, Boyle & Chesterman, 2004) involving 19 homicide offenders with a mental disorder found that 58% presented with PTSD associated specifically with the offence and another 21% received a partial diagnosis.

However, the literature reviewed presents various limitations. For one, despite the development in recent years of research on the relationship between homicide and PTSD, there has been no study to our knowledge undertaken in a French-speaking country with French-speaking participants. It would be useful, from a clinical viewpoint, not only to study the factors associated with traumatic stress and the impact on the offender’s mental health of committing homicide, but also to develop and evaluate French-language instruments for the purpose. Studies that have evaluated traumatic stress have most often done so by means of structured interviews (Pollock, 1999; Spitzer et al., 2001; Papanastassiou et al., 2004) or self-report questionnaires (Gray et al. 2003). Among the latter, the IES is probably the most widely used. However, this instrument focuses on only two PTSD dimensions. The Stanford Acute Stress Reactions Questionnaire or SASRQ (Cardena et al., 1996; Cardena et al., 2000) is a new instrument serving to evaluate acute stress disorder (ASD). ASD appears within 30 days of a traumatic event and is a predictor of PTSD.

PURPOSE OF STUDY

With a view to remedying the limitations of past researches, we sought to analyse the relationship between homicide and traumatic stress in a French-speaking population using a self-report questionnaire never used with an offender population. Our hypotheses were as follows: (a) given their vulnerability in terms of severe mental disorders, homicide offenders should present with more traumatic symptoms compared with other offenders; and (b) the homicide act itself constitutes a traumatizing event and should generate more traumatic stress reactions in the perpetrator.

Traumatic stress was evaluated by means of the SASRQ (Cardena et al., 1996; Cardena et al., 2000). As a literature review yielded no validation study of the French version of the SASRQ, we also set out to analyse the psychometric qualities of this questionnaire.

METHOD

Participants Participants were 46 French-speaking inmates from two high-security facilities in Belgium, of which 42 were men and 4, women.

Participants were selected from lists provided by psychosocial services at the two facilities. These services are responsible primarily for inmate evaluation and, as such, play an advisory role in decisions to grant prison leave or probation to convicts.

Participants were assigned to the homicide and non-homicide offender groups on the basis of four different sources of information: (a) criminal record specifying the individual's offence pathway; (b) admission file indicating reason for latest prison term; (c) essay of facts describing course of offence; and (d) forensic psychiatric expert opinion.

Regarding the inclusion and exclusion criteria, all participants were sentenced to prison terms ranging from 5 years to life. All had been incarcerated for more than one year at time of evaluation. For the homicide offender group, we chose inmates who had committed at least one homicide (first- or second-degree murder) or attempted homicide (attempted first- or second-degree murder). Needless to say, the non-homicide inmates committed no such offences. These had been convicted, instead, of other violent and non-violent offences, including especially theft, aggravated (33.3%) or not (28.6%), assault with bodily harm (19%) and drug-related crimes (14.3%). Weapons possession (9.5%), fraud (9.5%) and unlawful confinement (9.5%) were less common and rarely figured alone on a charge sheet.

The 46 participants were divided into 23 homicide offenders (age=37.00 years, SD=9.67; IQ=91.94, SD=14.02) and 23 non-homicide offenders (age=33.48 years, SD=8.73; IQ=86.61, SD=13.60). The two groups were equivalent in terms of age, $t(43)=-1.28$, $p=0.21$, and intelligence quotient (IQ), $t(32)=-1.12$, $p=0.27$.

STANFORD ACUTE STRESS REACTIONS QUESTIONNAIRE (SASRQ)

Developed by Cardena et al. (1996), the SASRQ was translated into French by Katz et al. (1997). The SASRQ takes the form of a two-part self-report questionnaire. In the first part, respondents are asked to list all the traumatic events experienced in their lifetime. In the second, they select the most traumatic and evaluate it on a 5-point Likert scale (e.g.: "how much have you been bothered by this event?" from "not at all" to "extremely"). Thirty items then serve to evaluate the symptoms experienced in the 30 days following the chosen (see Table 1 for a description of the various items). Ten items cover the dissociative symptomatology (DSM-IV criterion B); 6 items, re-experiencing (criterion C); 6 items, anxiety and hypervigilance (criterion E); 6 items, avoidance (criterion D); and 2 items, dysfunctioning (criterion F). Each item is evaluated by the respondent on a 5-point scale according to frequency of appearance of symptoms (from "not experienced" to "very often experienced"). Accordingly, the total score ranges from 0 to 150. Each symptom can also be evaluated dichotomously (absent if rated 0 to 2 vs. present if rated 3 to 5). The questionnaire presents interesting psychometric qualities, which have been described elsewhere (Cardena et al., 2000).

Numerous validation studies have been carried out of the English version (Cardena, Koopman, Classen, Waelde & Spiegel, 2000; Koopman, Gore-Felton & Spiegel, 1997; Cardena, Grieger, Staab, Fullerton & Ursano, 1997; Waelde, Koopman, Rierdan & Spiegel, 2001; Classen, Koopman, Hales & Spiegel, 1998) for which satisfactory internal consistency coefficients

have been obtained (from 0.64 to 0.98 for subscales; from 0.80 to 0.95 for items overall).

The questionnaire seems to discriminate respondents who have been exposed to traumatic events (Waelde, Koopman, Rierdan & Spiegel, 2001). It possesses good convergent validity, especially with the IES, $r>0.75$ (Cardena, Koopman, Classen, Waelde & Spiegel, 2000). Finally, the questionnaire constitutes a good predictor of the PTSD diagnosis (Classen, Koopman, Hales & Spiegel, 1998).

PROCEDURE

Participants were met individually by a psychologist or a graduating psychology student for the SASRQ evaluation. Participation was not mandatory and assurances were given that data would remain confidential. At the participant's request, the evaluator could read the questionnaire out loud. Participants were free to terminate questionnaire administration at any time. The time required to complete the questionnaire varied according to the number of events mentioned and the participant's emotional state. Average duration was about 30 minutes.

DATA ANALYSIS

Each participant was evaluated in terms of the following variables: offences committed, age, IQ as per the WAIS, diagnostic criteria for severe mental disorders (DISSI; Robins & Marcus, 1987), and acute stress score on the SASRQ. We also obtained traumatic stress scores on the IES (Horowitz, et al. 1979) for 15 forensic inpatients who had committed homicide. We analyzed the internal consistency of the SASRQ (Cronbach alpha) as well as the correlations among its various subscales and total score. In order to examine the correlation between acute stress (SASRQ) and post-traumatic stress (IES; Horowitz, et al. 1979), we reported the scores for 15 forensic homicide offenders.

We compared participants by offence type (homicide vs. non-homicide) in terms of: (a) prevalence of severe mental disorders; (b) frequency of events reported as "traumatic"; (c) prevalence of ASD; and (d) SASRQ total score and subscale scores. Finally, we compared participants who chose homicide as their most traumatic event against those who did not, in terms of (a) prevalence of ASD (b) and SASRQ scores. The chi-squared test was used to compare diagnostic prevalence rates. SASRQ means were compared using a single-sided Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons.

RESULTS

PSYCHOMETRIC QUALITIES OF SASRQ

Total scores varied from 13 to 123, with a mean of 69.78 (SD=29.98) and a median of 67. The subscale scores ranged as follows: dissociation (10 items), 0 to 38 (Mean=17.62; Median=17.00; SD=10.73); re-experiencing (6 items), 2 to 30

(Mean=14.98; Median=15.00; SD=7.23); avoidance (6 items), 0 to 29 (Mean=16.31; Median=17.00; SD=7.77); and anxiety/hypervigilance (6 items), 0 to 29 (Mean=26.20; Median=17.00; SD=6.96). The dysfunctioning subscale, which comprises only two items, yielded scores varying from 0 to 10 (Mean=4.84; Median=4.00; SD=3.07).

The instrument's internal consistency was satisfactory, with an alpha coefficient of 0.92 for the 30 items, which is in line with coefficients obtained in previous studies (Cardena, et al., 2000). Coefficients for the dissociation, re-experiencing, anxiety/hypervigilance, avoidance and dysfunctioning subscales were 0.81, 0.78, 0.77, 0.77 and 0.52, respectively.

Table 1 gives inter-scale correlations varying from 0.51 (avoidance and dissociation) to 0.78 (re-experiencing and hypervigilance). The hypervigilance subscale obtained the highest correlation with total score, while the dysfunctioning subscale obtained the lowest.

On the basis of 15 forensic homicide offenders, the SASRQ was found to be highly correlated with the IES (0.74). The dissociation and hypervigilance subscales of acute stress obtained the highest positive correlations with the IES total score (0.59 and 0.57, respectively), while the avoidance and re-experiencing subscales obtained the lowest (0.29 and 0.04, respectively).

COMPARISON: HOMICIDE VS. NON-HOMICIDE OFFENDERS

Analysis of the diagnoses formulated by means of the Diagnostic Interview Schedule (DIS; Robins & Marcus, 1987) revealed a certain order of equivalence in terms of prevalence of mental disorders. Regarding anxiety disorders, which were of particular concern on account of the nature of traumatic stress, no significant difference emerged between the groups.

The most prevalent disorders among the homicide offenders included alcohol abuse (50%), depression (40%), somatic disorders (30%), and phobic disorders (25%). Among the non-homicide offenders, the most prevalent were alcohol abuse (70%), generalised anxiety (35%), depression (30%), somatic disorders (25%) and phobic disorders (25%).

Among the homicide offenders, 13 (56.5%) gave homicide as their most traumatic event, while 6 mentioned a loved one's

illness or death (26%). The other traumatic events included family conflicts (N=2), an accident (N=1) and physical and/or sexual victimisation (N=1). None of the homicide offenders named events related to detention itself or to the judicial process.

Within the non-homicide group, the most common traumatic events concerned a loved one's illness or death (N=5 or 21.7%) and physical or sexual abuse (N=5 or 21.7%). The other events included family conflicts (N=3), detention or the judicial process (N=3), other offences committed (N=3), and an accident or other (N=4).

Used dichotomously, the SASRQ yielded a higher prevalence of ASD diagnoses among homicide offenders (65%), compared with non-homicide offenders (35%), $X^2=4.261$, $p=0.039$. The former also obtained higher SASRQ total scores than did the latter, $t(44)=-2.26$, $p=0.015$. The difference was particularly salient on the avoidance subscale, $t(44)=-3.27$, $p=0.025$.

COMPARISON BY TRAUMATIC EVENT: HOMICIDE VS. NON-HOMICIDE OFFENDERS

We then analysed the events indicated as most traumatic by the participants and classified them as "homicide" or "non-homicide". The vast majority of the participants who reported homicide met the ASD criteria on the SASRQ (92.3%), compared with one third of those who chose a non-homicide event (33%), $X^2=12.98$, $p=0.000$.

Moreover, the two event categories differed significantly in terms of SASRQ total score, $t(44)=2.90$, $p=0.003$. More specifically, homicide generated significantly more avoidance symptoms than did non-homicide events, $t(44)=4.76$, $p=0.000$. The other subscales did not discriminate significantly between the two event categories.

DISCUSSION

Data from the scientific literature suggest that homicide perpetrators are vulnerable to severe mental disorders (Hodgins et al., 1998; Teplin et al., 1996; Brink et al., 2001; Hodgins & Janson, 2002). Not only can mental disorders precede offending, but homicide itself can engender traumatic stress reactions (Gottlieb et al., 1987; Schanda et al., 2004; Franklin et al., 2002; Mueser et al., 1998). Our research examined traumatic stress among French-speaking homicide and non-homicide offenders and com-

Table 1

Correlations between SASRQ subscales and total score

	Re-experiencing	Avoidance	Hypervigilance	Dysfunctioning	Total score
Dissociation	0.57	0.51	0.63	0.65	0.83
Re-experiencing		0.68	0.78	0.62	0.86
Avoidance			0.63	0.54	0.81
Hypervigilance				0.72	0.88
Dysfunctioning					0.79

pared homicide and non-homicide traumatic events. The SASRQ (Cardena et al., 1996) was the instrument used to evaluate traumatic stress. This self-report questionnaire had been validated previously with various populations, demonstrating satisfactory internal consistency (Cardena et al., 2000). However, it had never been used with a French-speaking offender population.

Our results suggested that the homicide offender group presented with more traumatic symptoms than did the non-homi-

cide offender group, especially with respect to avoidance symptoms. The homicide offender group also presented a higher prevalence of ASD. Moreover, 56% of the homicide offenders considered the homicide that they committed as the most traumatic event of their life. None of the homicide offenders picked events related to detention itself or the judicial process. All in all, results are congruent with findings in the scientific literature to the effect that homicide offenders present a high prevalence of PTSD and score higher on traumatic stress scales (Pollock,

Table 2

Comparison by offence type: homicide offenders vs. non-homicide offenders: SASRQ scores and ASD prevalence

ASD dimensions	Homicide offenders (N=23) ASD prevalence=65% ^a	Non-homicide offenders (N=23) ASD prevalence=35% ^a	t-test		
	Mean	sd	Mean	sd	
Dissociation	20.78	10.71	14.32	9.93	t(44)=-2.09, ns
Re-experiencing (6 items)	16.83	6.73	12.91	7.25	t(44)=-1.89, ns
Hypervigilance (6 items)	16.74	6.11	15.22	7.93	t(44)=-.73, ns
Avoidance (6 items)	19.52	6.39	12.69	7.71	t(44)=-3.27, p=0.025
Dysfunctioning (2 items)	4.96	2.58	4.52	3.63	t(44)=-.47, ns
SASRQ Total score	78.61	28.08	59.35	29.58	t(44)=-2.26, p=0.015

^a $\chi^2=4.261$; $p=0.039$

Table 3

Comparison by traumatic event: homicide vs. other events: SASRQ scores and ASD prevalence

ASD dimensions	Homicide (N=13) ASD prevalence=92.3% ^a	non homicide (N=33) ASD prevalence=33% ^a	t-test		
	Mean	sd	Mean	sd	
Dissociation (10 items)	23.46	9.95	15.25	10.24	t(44)=2.46, ns
Re-experiencing (6 items)	18.23	4.60	13.55	7.64	t(44)=2.06, ns
Hypervigilance (6 items)	18.77	4.95	14.88	7.49	t(44)=2.05, ns
Avoidance (6 items)	22.23	4.38	13.69	7.56	t(44)=4.76, p=0.000
Dysfunctioning (2 items)	5.15	2.51	4.58	3.35	t(44)=0.56, ns
SASRQ Total score	88.00	20.92	61.48	30.13	t(44)=2.90, p=0.003 $\chi^2=12.98$, p=0.000

1999; Spitzer et al., 2001; Papanastassiou et al., 2004).

Of the homicide offenders who reported their homicide as the most traumatic event of their life, 92.3% presented a diagnosis of ASD, against 33% of those who named a non-homicide event. The SASRQ total scores, too, were significantly higher for the former. Avoidance symptoms, in particular, were present following homicide. For lack of a fully satisfactory explanation, the scientific literature allows us to hypothesize the existence of a link between these symptoms and a sense of responsibility. Gray et al. (2003) suggested that only the intrusive dimension was discriminating, as homicide offenders presented more of these symptoms than did non-homicide violent offenders. However, when violent offenders were distributed according to degree of responsibility attributed to victim, those who considered the victim not responsible for the attack manifested more intrusive and avoidance symptoms. The study by Gray et al. (2003) suggests that the traumatic dimensions relative to avoidance and to intrusive symptoms could be related to sense of guilt and responsibility in violent offenders. However, these aspects were not evaluated in our study.

Overall, these data suggest that homicide can generate traumatic stress reactions that warrant evaluation. This information should be relevant not only for the treatment and management of offenders, with a view to their re-insertion, but also for understanding the how and why of acting out and its repercussions on perpetrators. In addition, the existence of traumatic symptoms following the commission of certain acts reveals the emotional state of the individual and his ability to fathom the consequences of his acts. Based on our study, the SASRQ could be useful for the purposes of such an evaluation.

Our study is not without limitations. For one, traumatic stress was not evaluated immediately after the traumatic event but much later while participants served their prison term. Hence, there is reason to wonder whether participants actually evaluated PTSD rather than ASD, all the more so that the strong correlation observed between the SASRQ total score for acute stress and the IES score for traumatic stress is in accordance with the international literature.

This awkward distinction between ASD and PTSD is neither new nor isolated, as evidenced by the abundant criticism in the scientific literature (Bremner, 2002; Harvey & Bryant, 1998; Harvey & Bryant, 1999; Harvey & Bryant, 2002; Marshall et al., 1999; Pincus et al., 1992; Solomon et al., 1996; Wakefield, 1996; Davidson et al., 1996). ASD differs from PTSD in two ways only, namely, the inclusion of dissociative symptoms and symptom onset within one month of the traumatic event. The criterion regarding the 30-day period was introduced in the ASD diagnosis to distinguish “normal” from “pathological” trau-

matic reactions. However, the wide variability in delay times before spontaneous remission suggests that this criterion does not adequately serve the distinction (Harvey & Bryant, 2002; Marshall et al., 1999). The criterion regarding dissociative symptoms, for its part, excludes the ASD diagnosis for individuals who otherwise present a severe traumatic symptomatology. Indeed, the present classification system allows attributing a PTSD diagnosis (one month after the traumatic event) to an individual who has never met the ASD diagnostic criteria for lack of any dissociative symptoms. Yet, it has been observed that PTSD patients have a strong tendency to manifest dissociative reactions as well. This state of affairs militates in favour of including dissociative symptoms among the characteristics eventually associated with PTSD. Finally, we have to remind that a strong correlation (0.75) exists between ASD as measured by the SASRQ and PTSD as measured by the IES (Cardena et al., 2000). In sum, the distinction between ASD and PTSD is extremely questionable (Bremner, 2002; Harvey & Bryant, 1998; Harvey & Bryant, 1999; Harvey & Bryant, 2002; Marshall et al., 1999; Pincus et al., 1992; Solomon et al., 1996; Wakefield, 1996; Davidson et al., 1996).

A second limitation concerns the possible existence of confounding variables. In this regard, our study did not consider victim characteristics, personality disorder diagnoses, circumstances of incarceration, and sense of responsibility and guilt, which are all factors that could have an influence on the evaluation of traumatic symptoms. To our knowledge, however, there is no relevant literature available through search engines regarding the relationship between traumatic stress and the judicial process.

Finally, though homicide can be experienced as a traumatic event capable of generating a traumatic stress syndrome, a substantial percentage of homicide offenders does not experience such a traumatic reaction. In order to cover the heterogeneity of these offenders, future research might integrate typological models of homicide. Among these, the typology proposed by Solway et al. (1981) possesses particular appeal as it incorporates the dimension of psychopathy. Given the predictive and discriminating validity of psychopathy as measured by the PCL-R (Hare, 1991, 2003), it would be interesting to analyse the relationship between traumatic stress and the construct of psychopathy. Such an analysis would contribute to our understanding of emotional processes implicated in violent behaviour. Though there have been studies of psychopathy and traumatic stress among homicide offenders (Pollock, 1999), none has involved French-speaking populations or integrated the latest psychopathy model (Hare, 1991, 2003; Cooke & Michie, 2001) covering distinct narcissistic and behavioural factors, in particular. For lack of the human resources required, this type of analysis was not conducted as part of our study.

RÉSUMÉ

L'étude évalue la relation entre l'homicide et le stress traumatique au sein d'une population carcérale. Quarante-six détenus, répartis comme délinquants « homicides » (N=23) ou « non homicides » (N=23), ont été évalués avec la version française du questionnaire de réactions de stress aigu de Stanford (SASRQ, Katz, Frank & Cressard., 1997). Les participants ont été comparés selon leur délit commis et leur évaluation auto-rapportée relative à l'évènement de vie le plus traumatisant. Concernant les homicides, 56.5% ont mentionné l'acte d'homicide comme étant l'évènement traumatisant alors que les « non homicides » ont mentionné l'abus physique ou sexuel (21.7%) et la maladie ou le décès chez une personne proche (22%). Les délinquants « homicides » obtiennent un plus haut score de stress traumatique (M=79) que les non homicides (M=59), $p < 0.02$. La prévalence de stress aigu était de 65% pour les homicides et de 35% pour les sujets contrôles, $p < 0.05$. Finalement, nous pouvons observer une prévalence de 92% de stress aigu après l'homicide. L'homicide génère donc davantage de symptômes traumatiques, $p < 0.01$, particulièrement lié à l'évitement, $p < 0.01$. La consistance interne de la SASRQ est satisfaisante. Le score total étant fortement corrélé (0.74) avec le score traumatique de l'échelle d'impact d'évènement de vie (IES), sur base de 15 patients adultes internés.

Mots clés : Stress traumatique - Homicide - SASRQ - Stress aigu SSPT

SAMENVATTING

De studie evalueert de relatie tussen moord en traumatische stress binnen een gevangenispopulatie. «Zesenvestig gedetineerden, ingedeeld onder "moorddadige" (N = 23) of «niet moorddadige» (N = 23) daders werden geëvalueerd volgens de franstalige versie van de Stanford Acute Stress Reactions (SASRQ, Katz, Frank & Cressard., 1997) vragenlijst. De deelnemers werden volgens hun gepleegd misdrijf en hun zelfgerapporteerde beoordelingen in verband met de meest traumatiserende levensgebeurtenis vergeleken. Wat betreft de moorddadigen, vermeldden 56,5% de moordslag als meest traumatische levensgebeurtenis, terwijl de "niet moorddadigen" fysiek of seksueel misbruik (21,7%) en ziekte of dood van iemand uit de naaste omgeving (22%) als meest traumatisch aangaven. 'Moorddadige' delinquenten bereiken een hogere traumatische stressscore (M = 79) dan de niet moorddadigen (M = 59), $p < 0,02$. De prevalentie van acute stress werd geschat op 65% voor moordenaars en op 35% voor de controlegroep, $p < 0,05$. Ten slotte observeren we een prevalentie van acute stress van 92% na doodslag. Moordslag genereert dus meer traumasymptomen, $p < 0,01$, in het bijzonder de C-cluster rond vermijding, $p < 0,01$. De interne betrouwbaarheid van de SASRQ is bevredigend. De totale score is sterk gecorreleerd (0,74) met de score op de Impact of Event Scale (IES), gebaseerd op vijftien geïnterneerde volwassen patiënten.

Trefwoorden: Traumatische stress - Moord - SASRQ - Stress Acute PTSS

RÉFÉRENCES

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

Bremner JD. Does stress damage the brain? Understanding Trauma-Related Disorders from a Mind-Body Perspective. Norton & Company, 2002.

Brink J, Doherty D & Boer A. Mental disorder in federal offenders: A Canadian prevalence study. *International Journal of Law and Psychiatry*, 24, 339-356 (2001).

Cardena E, Classen C, Koopman C & Spiegel D. Review of the Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire (SASRQ). In: Stamm BH, editor. *Measurement of stress, trauma, and adaptation* (pp. 293-297). Lutherville, MD: Sidran Press (1996).

Cardena E, Grieger T, Staab J, Fullerton C & Ursano R. Memory disturbances in the acute aftermath of disasters. In: Don Read J, Lindsay DS, editors. *Recollections of trauma* (pp. 568). New York: Plenum (1997).

Cardena E, Koopman C, Classen C, Waelde L & Spiegel D. Psychometric properties of the Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire (SASRQ): A valid and reliable measure of acute stress. *Journal of traumatic stress*, 4, 719-734 (2000).

Classen C, Koopman C, Hales R & Spiegel D. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress symptoms. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 620-624 (1998).

Collins JJ & Bailey SL. Traumatic stress disorder and violent behavior. *Journal of Traumatic Stress*, 3, 203-220 (1990).

Cooke D & Michie C. Refining the construct of psychopath: towards a hierarchical model. *Psychological Assessment*, 3, 171-188 (2001).

Cornell DG, Warren J, Hawk G, Stafford E, Oram G & Pine D. Psychopathy in instrumental and reactive violent offenders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64, 783-790 (1996).

Côté G & Hodgins S. Les troubles mentaux et le comportement criminel [Mental disorders and criminal behaviour]. In: Le Blanc M, Ouimet M, Szabo D, editors. *Traité de criminologie empirique* (pp. 503-545). Troisième Edition [A treatise of empirical criminology]. Les Presses de l'Université de Montréal, (2003).

Côté G & Hodgins S. The prevalence of major mental disorders among homicide offenders. *International Journal of Law and Psychiatry*, 15, 89-99 (1992).

Davidson J, Foa EB, Blank AS, Fairbank J, Green BL & Herman L. Post-traumatic stress disorder. In: Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, First MB, Davis WW, editors. *DSM-IV sourcebook* (pp. 577-606), Vol.2. Washington, DC: American Psychiatric Press (1996)

Franklin CL, Sheeran T & Zimmerman M. Screening for trauma histories, posttraumatic stress disorder (PTSD), and subthreshold PTSD in psychiatric outpatients. *Psychological Assessment*, 14, 467-471 (2002).

Gottlieb P, Gabrielsen G & Kramp P. Psychotic homicides in Copenhagen from 1959 to 1983. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 285-292 (1987).

Gray NS, Carman NG, Rogers P, Culloch MJ, Hayward P & Snowden RJ. Post-traumatic stress disorder caused in mentally disordered offenders by the committing of a serious violent or sexual offence. *Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*, 14, 27-43 (2003).

- Grella CE, Stein JA & Greenwell L.** Associations among childhood trauma, adolescent problem behaviors, and adverse adult outcomes in substance-abusing women offenders. *Psychology of Addictive Behaviors*, 19, 43-53 (2005).
- Hare RD.** The Hare Psychopathy Checklist Revised Manual (2nd ed.). Toronto: Multi-Health Systems, 2003.
- Hare RD.** The Hare Psychopathy Checklist Revised. Toronto: Multi-Health Systems, 1991.
- Harry B & Resnick PJ.** Post-traumatic stress disorder in murderers. *Journal of Forensic Sciences*, 31, 609-613 (1986).
- Harvey AG & Bryant RA.** The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. A prospective evaluation of motor vehicle accident survivors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 507-512 (1998).
- Harvey AG & Bryant RA.** Acute stress disorder. A synthesis and critique. *Psychological Bulletin*, 128, 886-902 (2002).
- Harvey AG & Bryant RA.** The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. A 2-year prospective evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67, 985-988 (1999).
- Hiday VA, Swartz MS, Swansons JW, Borum R & Wanger HR.** Criminal victimization of persons with severe mental illness. *Psychiatric Services*, 50, 62-68 (1999).
- Hodgins S, Côté G & Toupin J.** Major mental disorder and crime: An etiological hypothesis. In: Cooke D, Forth A, Hare D, editors. *Psychopathy: Theory, Research and Implications for Society* (pp. 231-256), Dordrecht: Kluwer, 1998.
- Hodgins, S & Janson, C-G.** Criminality and Violence among the Mentally Disordered. Cambridge: University Press, 2002.
- Horowitz M, Wilner N & Alvarez W.** Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosomatic Medicine*, 41, 209-218 (1979).
- Joyal C, Putkonen A, Paavola P & Tiihonen J.** Characteristics and circumstances of homicidal acts committed by offenders with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 34, 433-442 (2004).
- Katz J-F, Franc R & Cressard P.** Questionnaire d'Etat de Stress Aigu. Traduction et adaptation française d'après le SASRQ de Cardena, Classen et Spiegel [Acute stress reaction questionnaire. French translation and adaptation of the SASRQ developed by Cardena, Classen and Spiegel]. In: Audet J, Katz J-F Précis de victimologie générale [Handbook of general victimology] (pp. 245-248). Paris: Dunod (1999).
- Koopman C, Gore-Felton C & Spiegel D.** Acute stress disorder symptoms among female sexual abuse survivors seeking treatment. *Journal of Child Sexual Abuse*, 6, 65-85 (1997).
- Kruppa I, Hickey N & Hubbard C.** The prevalence of post traumatic stress disorder in a special hospital population of legal psychopaths. *Psychology, Crime & Law*, 2, 131-141 (1995).
- Linqvist P.** Criminal homicide in Northern Sweden 1970-1981: Alcohol intoxication, alcohol abuse and mental disease. *International Journal of Law and Psychiatry*, 8, 19-37 (1986).
- Marshall RD, Spitzer R & Liebowitz MR.** Review and critique of the new DSM-IV diagnosis of acute stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 156, 1677-1685 (1999).
- Meichenbaum D.** A clinical handbook for assessing and treating adults with post-traumatic stress disorder. Chichester: Wiley, 1996.
- Mueser KT, Goodman LB, Trumbetta SL, Rosenberg SD, Osher C, Vidaver R, et al.** Trauma and posttraumatic stress disorder in severe mental illness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 493-499 (1998).
- Mueser KT, Rosenberg SD, Goodman LA & Trumbetta SL.** Trauma, PTSD, and the course of severe mental illness: an interactive model. *Schizophrenia Research*, 53, 123-143 (2004).
- Papanastassiou M, Waldron G, Boyle J & Chesterman LP.** Post-traumatic stress disorder in mentally ill perpetrators of homicide. *Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*, 15, 66-75 (2004).
- Pincus HA, Frances A, Davis WW, First MB & Widiger TA.** (DSM-IV and new diagnostic categories: holding the line of proliferation. *The American Journal of Psychiatry*, 149, 112-117 (1992).
- Pollock PH.** When the killer suffers: post-traumatic stress reactions following homicide. *Legal and Criminological Psychology*, 4, 185-202 (1999).
- Robins LN & Marcus SC.** The Diagnostic Screening Procedure Writer: a tool to develop individualized screening procedures. *Medical Care*, 25, 106-122 (1987).
- Schanda H, Knecht G, Schreinzer D, Stompe Th, Ortwein-Swoboda G & Waldhoer, Th.** Homicide and major mental disorders: A 25-year study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 98-107 (2004).
- Solomon Z, Laor N & McFarlane AC.** Acute posttraumatic reactions in soldiers and civilians. In: Van der Kolk BA, McFarlane AC, Weisaeth L, editors. *Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society* (pp. 102-114). New York: Guilford Press (1996).
- Solway KS, Richardson L, Hays JR & Elcon VH.** Adolescent murderers: literature review and preliminary research findings. In: Hays J, Roberts T, Solway K, editors. *Violence and the Violent Individual* (pp. 193-209) New York: SP Medical and Scientific Books (1981).
- Spitzer C, Dudeck M, Liss H, Orlob S, Gillner M & Freyberger HJ.** Post-traumatic stress disorder in forensic inpatients. *Journal of Forensic Psychiatry*, 12, 63-77 (2001).
- Teplin L, Abram K & McClelland G.** Prevalence of psychiatric disorders among incarcerated women. Pretrial jail detainees. *Archives of General Psychiatry*, 53, 505-512 (1996).
- Waelde LC, Koopman C, Rierdan J & Spiegel D.** Symptoms of acute stress disorder and posttraumatic stress disorder following exposure to disastrous flooding. *Journal of Trauma & Dissociation*, 2, 37-52 (2001).
- Wakefield JC.** DSM-IV: Are we making diagnostic progress? *Contemporary Psychology*, 41, 646-652 (1996).
- Watson CG, Juba MP, Manifold V, Kucula T & Anderson, PE.** The PTSD interview: rationale, description, reliability and concurrent validity of a DSM-III based technique. *Journal of Clinical Psychology*, 47, 179-214 (1991).

Auteur correspondant :

Thierry H. Pham

Centre de Recherche en Défense sociale (CRDS)
Rue Despars, 94
7500 Tournai, Belgium
Tel.: +32 (0)69.64.65.70
Fax: +32 (0)69.44.31.68
thierry.pham@crds.be

Valdoxan®

28 cp : 48,78 €

1 prise par jour
au coucher



DENOMINATION DU MEDICAMENT : Valdoxan 25 mg comprimés pelliculés.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'agomélatine. Excipient : lactose monohydraté 61,84 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé [comprimé]. Comprimé pelliculé de forme oblongue, de couleur jaune-orangé, avec le logo de la société imprimé en bleu sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte. Valdoxan est indiqué chez l'adulte. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** La posologie recommandée est de 25 mg une fois par jour par voie orale, au coucher. En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines de traitement, la posologie peut être augmentée à 50 mg par jour, c'est-à-dire deux comprimés de 25 mg, en une prise unique au coucher. Un contrôle de la fonction hépatique doit être réalisé chez tous les patients à l'instauration du traitement, puis périodiquement : après environ trois semaines, six semaines (fin de la phase aiguë), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien), et par la suite si cela s'avère cliniquement nécessaire. En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement. Les patients déprimés doivent être traités pendant une période suffisante d'au moins 6 mois afin de s'assurer de la disparition des symptômes. Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Population pédiatrique :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Valdoxan n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** L'efficacité n'a pas été clairement démontrée chez le sujet âgé (≥ 65 ans). Les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez le sujet âgé de plus de 65 ans présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population. **Patients insuffisants rénaux :** Aucune modification notable des paramètres pharmacocinétiques de l'agomélatine n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Cependant, les données cliniques disponibles sur l'utilisation de Valdoxan chez les patients insuffisants rénaux sévères ou modérés et présentant des épisodes dépressifs majeurs sont limitées. Par conséquent, Valdoxan doit être prescrit avec précaution dans cette population. **Patients insuffisants hépatiques :** Valdoxan est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Arrêt du traitement :** L'arrêt du traitement ne nécessite pas de diminution progressive de la posologie. Mode d'administration : Les comprimés de Valdoxan peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Insuffisance hépatique (c'est-à-dire cirrhose ou maladie hépatique évolutive) : Association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine, ciprofloxacine). **EFFETS INDÉSIRABLES :** Dans les études cliniques, plus de

7.200 patients déprimés ont été traités par Valdoxan. Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée et sont apparus au cours des deux premières semaines de traitement. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des nausées et des sensations vertigineuses. Ces effets indésirables ont été habituellement transitoires et n'ont généralement pas nécessité d'arrêt du traitement. Les patients déprimés présentent un certain nombre de symptômes liés à la nature même de la maladie. Il est donc parfois difficile d'établir quels symptômes relèvent de la maladie ou du traitement par Valdoxan. Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences n'ont pas été corrigées pour tenir compte d'un effet placebo. **Affections du système nerveux.** Fréquent : céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, insomnie, migraine. Peu fréquent : paresthésie. **Affections psychiatriques :** Fréquent : anxiété. Peu fréquent : agitation et symptômes apparentés* (tels que irritabilité et nervosité), agressivité*, cauchemars*, rêves anormaux*. Rare : -manie/hypomanie*. Ces symptômes peuvent également résulter de la maladie sous-jacente. -hallucinations*. Fréquence indéterminée : idées ou comportement suicidaires. **Affections oculaires.** Peu fréquent : vision trouble. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : nausée, diarrhée, constipation, douleur abdominale, vomissement*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : hyperhidrose. Peu fréquent : eczéma, prurit*. Rare : rash érythémateux. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : douleur dorsale. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : fatigue. **Affections hépatobiliaires.** Fréquent : ALAT et/ou ASAT augmentées (dans les études cliniques, des augmentations > 3 fois la limite supérieure des valeurs normales pour les ALAT et/ou les ASAT ont été observées chez 1,4% des patients sous agomélatine à 25 mg par jour et 2,5% des patients sous agomélatine à 50 mg par jour versus 0,6% avec placebo). Rare : hépatite, gamma-glutamyltransférases (GGT) augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), phosphatases alcalines augmentées* (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales), insuffisance hépatique*, ictère*. **Investigations.** Rare : prise de poids*, perte de poids*. *Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (notifications spontanées). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. **NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/08/499/003. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. Date de mise à jour de la notice : octobre 2012.

Approbation de l'information médicale: 13/11/2012

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

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

Les manuscrits soumis pour publication seront adressés au

Prof William Pitchot,

Rédacteur en Chef,

Psychiatrie et Psychologie

médicale, 4020 Liège

uniquement par e-mail à :

wpitchot@chu.ulg.ac.be

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

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

Après acceptation de l'article par le Comité de Lecture, les éventuelles corrections et modifications devront être transmises dans les plus brefs délais au mail suivant :

Gillin.correction@gmail.com

Sauf exception, seules seront admises des corrections mineures.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lilly

Providing innovative solutions
for improved patient outcomes

Psychiatry **Neurology**
Endocrinology **Urology**
Cardiology **Rheumatology**
Oncology

ALL/ELB/03/2012/129

Lilly
Answers That Matter.

RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT¹. DENOMINATION DU MEDICAMENT ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** ZYPADHERA 210 mg. Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 210 mg d'olanzapine. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 150 mg d'olanzapine. ZYPADHERA 300 mg. Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 300 mg d'olanzapine. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 150 mg d'olanzapine. ZYPADHERA 405 mg. Chaque flacon contient du pamoate monohydraté d'olanzapine équivalent à 405 mg d'olanzapine. Après reconstitution, chaque ml de suspension contient 150 mg d'olanzapine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée. Poudre : jaune solide. Solvant : solution claire incolore à légèrement jaunée. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement de maintenance chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. **4.2 Posologie et mode d'administration** VOIE INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANÉE. (Voir rubrique 4.4). ZYPADHERA doit être administré uniquement par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier (glutéal) par un professionnel de santé entraîné aux techniques d'injection appropriées et dans un lieu où une surveillance post-injection et un accès à des soins médicaux appropriés en cas de surdosage peuvent être assurés. Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soins par du personnel qualifié approprié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. Juste avant de quitter l'établissement de soins, il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique que les signes et symptômes du surdosage ont disparu (voir rubrique 4.4). La durée de surveillance de 3 heures devra être prolongée en fonction de l'état clinique des patients qui présentent des signes ou des symptômes compatibles avec un surdosage par olanzapine. Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer ZYPADHERA pour établir la tolérance et la réponse au traitement. Pour les instructions d'utilisation, voir rubrique 6.6. Ne pas confondre ZYPADHERA 210 mg, 300 mg ou 405 mg poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée avec olanzapine 10 mg, poudre pour solution injectable. Se référer au schéma posologique du tableau 1 pour connaître la première dose de ZYPADHERA pour tous les patients. **Tableau 1. Schéma recommandé de correspondance des doses entre l'olanzapine orale et ZYPADHERA**

Dose orale cible d'olanzapine	Dose initiale recommandée de ZYPADHERA	Dose de maintien après 2 mois de traitement par ZYPADHERA
10 mg / jour	210 mg / 2 semaines ou 405 mg / 4 semaines	150 mg / 2 semaines ou 300 mg / 4 semaines
15 mg / jour	300 mg / 2 semaines	210 mg / 2 semaines ou 405 mg / 4 semaines
20 mg / jour	300 mg / 2 semaines	300 mg / 2 semaines

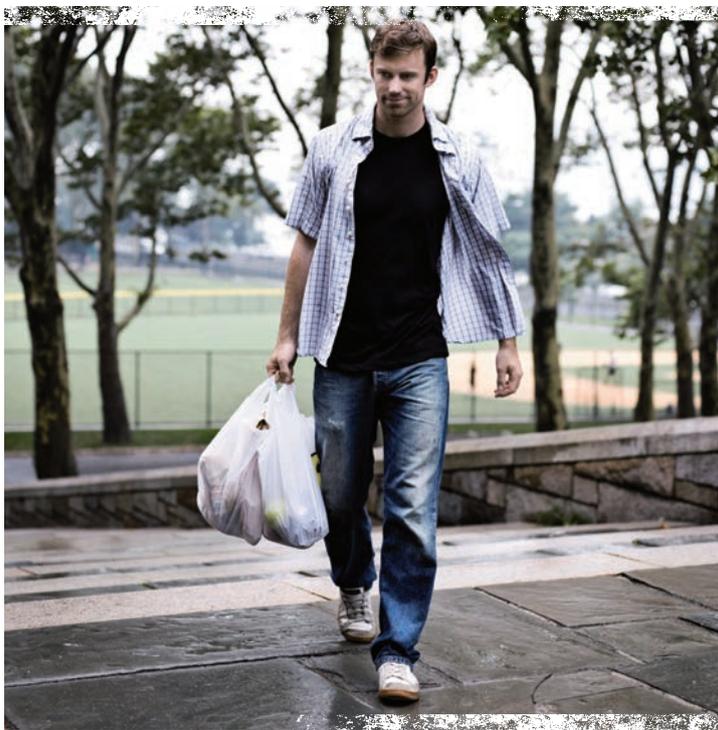
Adaptation posologique Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes de rechute au cours du premier et du deuxième mois de traitement. Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut prendre plusieurs jours à quelques semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés durant cette période. Pendant le traitement, la dose peut être ajustée en fonction de l'état clinique du patient. Après ré-évaluation clinique, la dose peut être ajustée dans une fourchette de 150 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou de 300 mg à 405 mg toutes les 4 semaines (tableau 1). **Supplémentation** Une supplémentation par olanzapine orale n'étant pas autorisée lors des essais cliniques en double aveugle. Si une supplémentation par olanzapine orale est cliniquement indiquée, alors la dose totale combinée d'olanzapine des 2 formulations ne doit pas excéder une dose correspondant à une dose maximum de 20 mg/jour d'olanzapine orale. **Substitution par un autre médicament antipsychotique** Il n'y a pas de données collectées de façon systématique pour évaluer spécifiquement la substitution de ZYPADHERA par un autre traitement antipsychotique. La dissolution lente du sel de pamoate d'olanzapine permet une libération lente continue d'olanzapine qui se termine environ 6 à 8 mois après la dernière injection. La surveillance par un clinicien, en particulier pendant les deux premiers mois après l'arrêt de ZYPADHERA est nécessaire lors de la substitution par un autre traitement antipsychotique et est considérée comme médicalement appropriée. **Patients âgés** ZYPADHERA n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients âgés (> 65 ans). ZYPADHERA n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) n'est pas indiquée en routine mais doit être envisagée pour les patients de 65 ans et plus lorsque l'état clinique le nécessite. Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ZYPADHERA chez les sujets de plus de 75 ans (voir rubrique 4.4). **Insuffisants rénaux et/ou hépatiques** ZYPADHERA ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 150 mg toutes les 4 semaines et ne sera augmentée qu'avec précaution. **Sexe** La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez la femme par rapport à l'homme. **Fumeurs** La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les patients non fumeurs par rapport aux fumeurs. L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non fumeur) peut justifier une réduction de la dose. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients. **Population pédiatrique** ZYPADHERA n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison d'un manque de données de sécurité et d'efficacité. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé. **4.8 Effets indésirables** Un syndrome post-injection est apparu avec ZYPADHERA entraînant des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les signes cliniques et symptômes incluaient symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de délirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion. Les autres effets indésirables observés chez les patients traités par ZYPADHERA étaient similaires à ceux observés avec l'olanzapine orale. Au cours des essais cliniques avec ZYPADHERA, le seul effet indésirable rapporté plus souvent dans le groupe ZYPADHERA par rapport au groupe placebo avec une différence statistiquement significative était la sédation (ZYPADHERA 8,2 % placebo 2,0 %). Une sédation a été rapportée chez 4,7 % de l'ensemble des patients traités par ZYPADHERA. Au cours des essais cliniques avec ZYPADHERA, l'incidence des effets indésirables au site d'injection était d'environ 8 %. L'effet indésirable au site d'injection le plus fréquemment rapporté était la douleur (5 %) ; d'autres effets indésirables rapportés au site d'injection étaient (par ordre de fréquence décroissante) : nodule, érythème, réaction non spécifique au site d'injection, irritation, œdème, contusion, hémorragie et anesthésie. Ces événements se sont produits chez environ 0,1 à 1,1 % des patients. Les effets indésirables listés ci-dessous ont été observés après administration orale d'olanzapine, mais peuvent également survenir lors de l'administration de ZYPADHERA. **Adultes** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1 % des patients) au cours des essais cliniques ont été : somnolence, prise de poids, éosinophilie, augmentation des taux de prolactine, de cholestérol, de la glycémie et de la triglycéridémie (voir rubrique 4.4), glucosurie, augmentation de l'appétit, sensation vertigineuse, akathisie, parkinsonisme (voir rubrique 4.4), dystonie, hypotension orthostatique, effets anticholinergiques, élévations transitoires asymptomatiques des aminotransférases (voir rubrique 4.4), rash, asthénie, fatigue et œdème. **Liste tabulée des effets indésirables** La liste des effets indésirables présentés dans le tableau suivant a été établie à partir du recueil des événements indésirables et des examens de laboratoire issus de la notification spontanée et des essais cliniques. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100),

rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

¹ Une prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22,2 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4,2 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été fréquente (0,8 %). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % à 15 % et à 25 % par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines). Les augmentations moyennes des taux lipidiques à jour de cholestérol total, cholestérol LDL et triglycérides ont été plus élevées chez les patients sans signes de trouble des lipides au début du traitement. ² Observé pour des taux à jour normaux au début du traitement (< 5,17 mmol/l) qui sont devenus élevés (> 6,2 mmol/l). Une augmentation des taux de cholestérol total à jour ayant une valeur limite au début du traitement (< 5,17 - < 6,2 mmol/l) à des valeurs élevées (> 6,2 mmol/l) a été très fréquente. ³ Observé pour des taux à jour normaux au début du traitement (< 5,56 mmol/l) qui sont devenus élevés (> 7 mmol/l). Une augmentation des taux de glucose à jour ayant une valeur limite au début du traitement (< 5,56 - < 7 mmol/l) à des valeurs élevées (> 7 mmol/l) a été très fréquente. ⁴ Observé pour des taux à jour normaux au début du traitement (< 1,69 - < 2,26 mmol/l) qui sont devenus élevés (> 2,26 mmol/l) a été très fréquente. ⁵ Au cours d'essais cliniques, l'incidence des troubles parkinsoniens et des dystonies dans le groupe olanzapine était numériquement supérieure à celle du groupe placebo (pas de différence statistique significative). Les patients traités par l'olanzapine ont présenté une plus faible incidence de troubles parkinsoniens, d'akathisie et de dystonie que les patients traités par l'halopéridol à des posologies comparables. En l'absence d'information précise concernant les antécédents de mouvements anormaux extrapyramidaux de survenue aiguë ou tardive, on ne peut conclure à ce jour que l'olanzapine entraîne moins de dystonies tardives et de syndromes extrapyramidaux tardifs. ⁶ Des symptômes aigus tels que sueurs, insomnie, tremblements, anxiété, nausées et vomissements ont été rapportés lors de l'arrêt brutal du traitement par olanzapine. ⁷ Dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines, une prolactinémie dépassant la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 30 % des patients traités avec l'olanzapine et ayant un taux de prolactine normal au début du traitement. Chez la majorité de ces patients, les augmentations étaient généralement légères et sont restées inférieures à deux fois la limite supérieure de la normale. **Information prolongée (au moins 48 semaines)** La proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement significatives de la prise de poids, du glucose, du cholestérol total/HDL/LDL, ou des triglycérides a augmenté au cours du temps. Chez les patients adultes qui ont suivi 9-12 mois de traitement, le taux d'augmentation de la glycémie sanguine moyenne a diminué après 6 mois environ. **Information complémentaire concernant des populations particulières** Au cours d'essais cliniques chez des patients âgés démentis, le traitement par olanzapine a été associé à une incidence supérieure de décès et d'événements indésirables vasculaires cérébraux par rapport au placebo (voir rubrique 4.4). Une démarche anormale et des chutes ont été des événements indésirables très fréquemment rapportés avec olanzapine. Des neuropathies, une augmentation de la température corporelle, une léthargie, un érythème, des hallucinations visuelles et des incontinences urinaires ont été fréquemment observés. Au cours d'essais cliniques menés chez des patients parkinsoniens souffrant de psychoses médicamenteuses (agonistes dopaminergiques), une aggravation de la symptomatologie parkinsonienne et des hallucinations ont été très fréquemment rapportées et, de façon plus fréquente, qu'avec le placebo. Au cours d'un essai clinique mené chez des patients présentant un épisode maniaque dans le cadre de troubles bipolaires, lors de la prise concomitante de valproate, la fréquence des neuropathies a été de 41 % ; un facteur contributif potentiel pourrait être des taux plasmatiques élevés de valproate. Une augmentation supérieure à 10 % des cas de tremblements, bouche sèche, augmentation de l'appétit et prise de poids a été observée lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate. Des troubles de l'écoulement ont également été fréquemment rapportés. Lors de l'association de l'olanzapine au lithium ou au valproate une augmentation supérieure ou égale à 7 % du poids initial est survenue chez 17,4 % des patients pendant la phase aiguë du traitement (jusqu'à 6 semaines). Lors du traitement au long cours par l'olanzapine (jusqu'à 12 mois) dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été rapportée chez 39,9 % des patients. **Population pédiatrique** L'olanzapine n'est pas indiquée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. Bien qu'aucune étude clinique comparant les adolescents aux adultes n'ait été réalisée, les données issues des études réalisées chez l'adolescent ont été comparées à celles issues des essais chez l'adulte. Le tableau suivant résume les effets indésirables rapportés avec une fréquence plus importante chez les patients adolescents (âgés de 13 à 17 ans) que chez les patients adultes ou les effets indésirables uniquement observés lors des essais cliniques de courte durée réalisés chez les patients adolescents. Une prise de poids cliniquement significative (> 7 %) surviendrait plus fréquemment chez les adolescents comparés à des patients adultes avec une exposition comparable. L'amplitude de la prise de poids et la proportion des patients adolescents qui ont eu une augmentation du poids cliniquement significative ont été plus importantes lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines) que lors d'une exposition de courte durée. Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les catégories de fréquence sont définies ainsi : Très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10).

ZypAdhera 210 mg € 145,64
ZypAdhera 300 mg € 208,44
ZypAdhera 405 mg € 282,06

PROBLÈMES D'ADHÉRENCE AU TRAITEMENT ?



Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Prise de poids⁹, augmentation de la triglycéridémie¹⁰, augmentation de l'appétit. Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie¹¹

Affections du système nerveux Très fréquent : Sédation (dont hypersomnie, léthargie, somnolence)

Affections gastro-intestinales Fréquent : Bouche sèche

Affections hépatobiliaires Très fréquent : Élévations des aminotransférases (ASAT, ALAT ; voir rubrique 4.4).

Investigations Très fréquent : Diminution de la bilirubine totale, augmentation de la Gamma Glutamyl Transférase, augmentation de la prolactinémie¹².

⁹Après un traitement de courte durée (durée médiane de 22 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial (kg) a été très fréquente (40,6 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (7,1 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été fréquente (2,5 %). Lors d'une exposition prolongée (au moins 24 semaines), 89,4 % des patients ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, 55,3 % ont eu une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % et 29,1 % ont eu une augmentation du poids supérieure ou égale à 25 % par rapport à leur poids initial. ¹⁰Observé pour des taux à jour normaux au début du traitement (< 1,016 mmol/l) qui sont devenus élevés (> 1,467 mmol/l) et des modifications des taux de triglycérides à jour ayant une valeur limite au début du traitement (< 1,016 - < 1,467 mmol/l) devenant élevée (> 1,467 mmol/l). ¹¹Des modifications des taux de cholestérol total à jour ayant une valeur normale au début du traitement (< 4,39 mmol/l) devenant élevée (> 5,17 mmol/l) a été fréquente. Des modifications des taux de cholestérol total à jour ayant une valeur limite au début du traitement (< 4,39 - < 5,17 mmol/l) devenant élevée (> 5,17 mmol/l) ont été très fréquentes. ¹²Augmentation de la prolactinémie rapportée chez 47,4 % des patients adolescents. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Poudre : Pas d'excipients. Solvant : Osmocarmellose sodique Mannitol Polysorbate 80 Eau pour injection Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Eli Lilly Nederland BV, Grootsteeg 1 - 5, NL-3991 RA, Houten, Pays-Bas. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/08/479/001 EU/1/08/479/002 EU/1/08/479/003. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 19 novembre 2008. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 02/2013 **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ZYPAdhera™

L'EFFICACITÉ DU ZYPREXA® SOUS FORME DÉPÔT

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			
	Eosinophilie	Leucopénie Neutropénie	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire			
			Réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Prise de poids ¹	Augmentation de la cholestérolémie ^{2,3} Augmentation de la glycémie ⁴ Augmentation de la triglycéridémie ⁵ Glucosurie Augmentation de l'appétit		Survenue ou exacerbation d'un diabète, associée parfois à une acidocétose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas (voir rubrique 4.4) Hypothermie
Affections du système nerveux			
Somnolence	Vertiges Akathisie ⁶ Parkinsonisme ⁶ Dystonie ⁶		Convulsions avec, dans la plupart des cas, des antécédents de convulsions ou bien des facteurs de risque de convulsions rapportés. Syndrome Main des Neuroleptiques (voir rubrique 4.4) Dystonie (incluant des crises oculogyres) Dystonie tardive Symptômes à l'arrêt du traitement ⁷
Affections cardiaques			
		Bradycardie Allongement du QTc (voir rubrique 4.4)	Tachycardie/fibrillation ventriculaire Mort subite (voir rubrique 4.4)
Affections vasculaires			
Hypotension orthostatique	Atteinte thrombo-embolique (comportant embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde) (voir rubrique 4.4)		
Affections gastro-intestinales			
Effets anticholinergiques légers et transitoires tels que constipation et bouche sèche			Pancréatite

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires			
	Élévations transitoires et asymptomatiques des aminotransférases (ASAT, ALAT), particulièrement en début de traitement (voir rubrique 4.4)		Hépatite (comportant des atteintes hépatiques cytotoxiques, cholestasiques ou mixtes)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
	Rash	Réaction de photosensibilité Alopecie	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
			Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires			
		Incontinence urinaire Rétention urinaire	Dysurie
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales			
			Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein			
	Dysfonction érectile chez les hommes Diminution de la libido chez les hommes et les femmes	Aménorrhée Tension mammaire Galactorrhée chez les femmes Gynécomastie/tension mammaire chez les hommes	Priapisme
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
	Asthénie Fatigue Œdème		
Investigations			
Augmentation de la prolactinémie ⁸		Élévation de la créatine phosphokinase Augmentation de la bilirubine totale	Augmentation des phosphatases alcalines