Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE
HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 12 Octobre 2018

Par M. CHARRETEUR Robin, Luc

Né(e) le 28 Septembre 1991 à Bordeaux

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
Tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

Le Mésusage des antipsychotiques de seconde génération : une approche à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase™

----oOo----

JURY :

Président : **Monsieur le Professeur Patrice VANELLE**, PU-PH, UFR Pharmacie
Université Marseille, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Membres : **Madame le Professeur Joëlle MICALLEF**, PU-PH, UFR Médecine
Université Aix-Marseille, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE - MCU-PH, UFR Pharmacie
Université Montpellier, CHU de Montpellier

Monsieur le Dr Farid KHELOUFI, Praticien attaché, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

Faculté de Pharmacie
Aix•Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

À Monsieur le Professeur Patrice VANELLE,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Merci à vous pour avoir été attentif à mes questions. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

À Madame le Professeur Joëlle MICALLEF,

Je vous remercie pour m'avoir proposé ce sujet et de l'aide précieuse que vous m'avez apporté en mettant à ma disposition les moyens nécessaires pour mener à bien ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE,

Merci de m'avoir guidé pour mener à bien ce travail, ainsi que bien d'autres. Je te remercie pour ta rigueur, ta bienveillance et ta capacité à tempérer mes envolées lyriques. Trouve ici le témoignage de mon infinnie gratitude.

À Monsieur le Dr Farid KHELOUFI,

Trouve ici toute ma reconnaissance pour tes conseils et le temps que tu m'as consacré pour mener à bien ce projet. Merci pour ta gentillesse, ton accessibilité et ton soutien.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse avec une pensée toute particulière pour Marianne Peries, pour ta rigueur et ton aide plus que précieuse pour donner sens au plus grand tableur Excel qu'il m'ait été donné de rencontrer, et Camilla Westerberg, membre de l'UMC Uppsala, pour ses conseils afin de mener à bien ce travail.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissé ces derniers mois pour achever cette thèse. Vos attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années et il n'existe point assez d'encres et de papier pour vous exprimer tout l'amour que je vous porte. Parents, sœur, famille, coloveurs et amis, je vous suis plus que redevable pour m'avoir aidé à me hisser là où je suis, en m'entourant de vos rires, sourires et de votre amour. Merci.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Remerciements 8

Liste des Illustrations 15

Figures 15

Tableaux 17

Liste des Annexes 18

Liste des abréviations 19

Introduction 23

I. Addiction, dépendance, abus de substance et mésusage 25

A. Addiction, dépendance et mésusage : Critères de classification 25

1. Addiction : Historique 25

2. La dépendance de nos jours 26

3. Mésusage de médicament : Cas particulier d'abus de substance 27

a) Abus de substance 27

b) Mésusage 28

B. Trouble lié à l'usage de substance 28

1. Définitions 28

a) A l'échelle internationale 28

(1) Définitions 28

(2) Législations 32

b) A l'échelle française 33

(1) Définitions 33

(2) Organismes nationaux 33

(a) Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) 34

(b) Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) 34

(c) Réseau des centres d'Addictovigilance 35

2. Mécanisme d'émergence de TLUS 36
3. Epidémiologie 39
a) A l'échelle internationale 39
b) A l'échelle Française 42
C. La schizophrénie & les troubles lié à l'usage de substance 45
1. Schizophrénie 45
a) Définition 45
b) Epidémiologie 47
c) Etiologies & mécanisme d'action 47
2. Troubles liés à l'usage de substance chez les sujets souffrant de schizophrénie 48
a) Définition 48
b) Epidémiologie 49
c) Mécanisme d'émergence de TLUS dans ce contexte 49
II. Les Antipsychotiques 50
A. Les Neuroleptiques ou antipsychotiques de 1ère génération (FGAPs) 50
1. Un peu d'histoire : du textile au domaine médical 50
2. Découverte de la Chlorpromazine : « Révolution » pharmacologique en psychiatrie 51
3. Développement des autres familles d'antipsychotiques typiques 52
4. Définition des « neuroleptiques » 54
5. Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques 54
6. Une Action sur le système dopaminergique mais pas que… 58
B. Les Neuroleptiques ou antipsychotiques de 2nde génération (SGAPs) 58
1. Découverte de la Clozapine 58
2. Développement des autres familles chimiques 59
3. Définition des antipsychotiques atypiques 64
4. Mécanisme d'action 67

a) Schizophrénie 67
(1) Théorie « Fast-off-D2 » 67
(2) Une théorie avec des limites 70
b) TLUS 70
1. Efficacité thérapeutique 71
a) Schizophrénie 71
(1) Clozapine, le « gold standard » des schizophrénies pharmaco-résistantes 72
(2) SGAPs et shizophrénies non pharmacorésistantes 72
(a) Etudes Coût-Efficacité 72
(b) Méta-analyses 73
b) SGAPs & TLUS 75
(1) La clozapine 75
(2) Les autres SGAPs 75
(3) Les études comparatives 76
2. Effets indésirables & toxicités des SGAPs 77
a) Effets indésirables 77
(1) Syndromes Extrapyramidaux & Dyskinésies tardives 78
(2) Troubles métaboliques 79
(3) Allongement de l'espace QT 80
(4) Formes LP injectables, des risques différents 82
(5) Syndrome malin des neuroleptiques 83
(6) Cas particulier de la clozapine 84
(7) Risque suicidaire & Aripiprazole 85
b) Intoxication aiguë et SGAPs 86
III. Mésusage des antipsychotiques de seconde génération : Revue de littérature 86
A. Les débuts du mésusage d'antipsychotiques de seconde génération 86
1. La quétiapine, principale antipsychotique de seconde génération mésusée 86

a) Les premiers cas rapportés 86
b) Une molécule aux multiples indications et usages hors AMM 87
2. Uniquement la quétiapine ? 87
3. L'olanzapine 88
a) Les premières données de mésusage 88
b) Vers une diversification des profils de mésusage ? 89
B. Quels mécanismes pour ce mésusage grandissant ? 90
1. La quétiapine 90
2. L'olanzapine 91
3. Qu'en déduire ? 92
C. Les premières études sur le mésusage des SGAPs 92
1. La quétiapine 92
a) Les études chez l'animal 92
b) Le développement des premières études rétrospectives 95
c) La diversification des sources d'un mésusage de Quétiapine, premier témoin de l'essor mondial du mésusage de la quétiapine 96
d) Toxicité liée au mésusage 98
e) Revue de cas & Réseaux d'addictovigilance 101
2. L'olanzapine 103
3. Signaux concernant les autres SGAPs 106
4. Vers des études suprarégionales 109
5. Synthèse 111
IV. Objectifs de l'étude 113
V. Originalité de l'étude 113
VI. Article 114
Introduction 114
Matériels & Méthodes 117

Résultats 123
1. Description du mésusage des SGAPs 123
a) Description de la population globale 123
b) Description et comparaison des cas de mésusages de SGAPs versus FGAPs ... 126
c) Description des SGAPs 127
d) Famille des « diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines » 130
(1) Quétiapine 133
(2) Olanzapine 134
(3) Clozapine 135
2. Signaux de disproportionnalité : SGAPs 137
Discussion 142
Signaux de disproportionnalité 142
Description du mésusage des SGAPs 143
La quétiapine 144
L'olanzapine 146
La clozapine 146
Des caractéristiques communes de mésusage des SGAPs ? 147
Limites 148
Conclusion 149
Remerciements 149
Bibliographie 150
VII. Discussion 157
A. Limites 157
B. Signal de disproportionnalité et mésusage des SGAPs 158
1. Lurasidone & Ziprasidone 158
2. Quétiapine 159
3. Olanzapine 159

4. Autres SGAPs 159
5. SGAPs et FGAPs 160
C. Description de la population 161
1. Population globale de l'étude 161
2. SGAPs 162
a) La quétiapine 162
VIII. Conclusion 164
IX. Bibliographie 166
X. Annexes 193
Annexe 1 : Evolution de la classification de l'addiction au cours des différentes éditions du DSM 193
Annexe 2 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (1/5) 194
Annexe 3 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (2/5) 195
Annexe 4 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (3/5) 196
Annexe 5 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (4/5) 197
Annexe 6 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (5/5) 198
Annexe 7 : Données supplémentaires 199

Liste des Illustrations

Figures

Figure 1 : Représentation schématique des 10 classes de substance susceptible de mésusage selon le DSM-5 31
Figure 2 : Représentation schématique des organes de contrôle des drogues et leur secrétariat sous l'égide de l'ONU (12) 32
Figure 3 : Organisation du réseau SINTES (22) 34
Figure 4 : Représentation schématique de l'organisation du système national d'évaluation de la pharmacodépendance (24) 36
Figure 5 : Modèle d'interaction des différentes voies de signalisation entre un cerveau dépendant et un cerveau non-dépendant (31) 38
Figure 6 : Pyramide des pratiques d'usage de drogues (12) 39
Figure 7 : Nombre de personnes ayant consommé des drogues en 2016 (14) 40
Figure 8 : Représentations graphiques de la consommation de NPS dans le monde (14) 41
Figure 9 : Infographie sur le mésusage de médicaments dans le monde (14) 41
Figure 10 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans (34) 42
Figure 11 : Evolution du palmarés des médicaments les plus fréquemment cités entre 2013 et 2016 (35) 43
Figure 12 :Expression de l'évolution du pourcentage de décès selon les substances (36) 44
Figure 13 : Illustration des différentes classes médicamenteuses mésusées 45
Figure 14 : Structure chimique de la chlorpromazine (76) 51
Figure 15 : Structure chimique de la réserpine (76) 52
Figure 16 : Structure chimique de la lévomépromazine et de l'halopéridol (de gauche à droite) (76) 53
Figure 17 : Structure chimique du zuclopenthixol, du sulpiride et de la loxapine (de gauche à droite) (76) 53
Figure 18 : Représentation schématique du cycle de la dopamine au niveau de la fente synaptique (94) 55
Figure 19 : Expression de la constante de dissociation pour le récepteur D_1 des neuroleptiques versus Expression de la capacité des neuroleptiques à inhiber 50% de la liaison spécifique du [^{3}H] Halopéridol au récepteur D_2 (95) 56

Figure 20 :Les différentes voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie (98)..... 57
Figure 21 :Structure chimique de la clozapine (76)..... 59
Figure 22 :Structure chimique de la rispéridone (76)..... 60
Figure 23 :Structure chimique de l'olanzapine (76)..... 60
Figure 24 : Structure chimique de la quétiapine (à gauche) et l'aripiprazole (à droite) (76)... 61
Figure 25 :Structure chimique de respectivement le Sertindole, l'Asénapine et le Zuclopenthixol (76)..... 62
Figure 26 :Structure chimique du Brexpiprazole (76)..... 63
Figure 27 : FGAPs versus SGAPs dans divers domaines (175) (Les résultats sont significatifs à p <0,05 si les IC à 95% ne chevauchent pas l'axe des x. SGA = médicament antipsychotique de deuxième génération)..... 74
Figure 28 : Expression de la propension des différents AP à induire des SEP (208)..... 78
Figure 29 : Expression des variations des concentrations de glucose pour les différents AP à l'aide de l'outil « SUCRA » (surface under the cumulative ranking) (217)..... 80
Figure 30 : Expression de la propension des différents AP à induire une prolongation de l'intervalle QTc (208)..... 81
Figure 31 : Test de l'auto-administration - Administration de la quétiapine (à raison de 0,3, 0,7 ou 1,5 mg / kg / 0,1 ml par perfusion) pendant 6 s, suivie d'une période de temps d'arrêt de 20 secondes dans la voie de l'auto-administration. Les réponses à levier ont été effectuées tous les jours pendant plus de 7 jours. Les données sont exprimées en moyenne ± écart type (n = 6 ou 8) (* p <0,05 par rapport au groupe traité avec une solution saline). (279)..... 93
Figure 32 : Test du placement préférentiel - Les souris ont été pré-conditionnées durant 2 jours sans substance. Puis, soit de la quétiapine (à 0.1 mg/kg (A), à 0.5 mg/kg (B) ou à (C) 1.0 mg/kg), soit une solution saline de contrôle ((-) control, 1 ml), soit de la méthamphétamine ((+) control, 1 mg/kg) a été administrée une fois par jour durant 8 jours. *p<0.05 (279)..... 93
Figure 33 : Comparaison et évolution du nombre de cas d'overdoses, mésusages, décès et nombre de prescriptions (303)..... 99
Figure 34 : Les différentes formulations impliquées dans les notifications au VPIC. Forme LI = IR (immédiate release) et Forme LP = XR (extended release) (303)..... 100
Figure 35 : Représentation des différentes sources de l'étude nationale sur le mésusage et l'abus de quétiapine en France..... 101
Figure 36 :Evolution du nombre de passage aux urgences en lien avec la quétiapine de 2005 à 2011 (306)..... 103

Figure 37 : Nombre d'effet rapportés (ADR) à la quétiapine correspondant à la SMQ « drug abuse, dependence, and withdrawal » de 2005 à 2016 (318) 110
Figure 38 : Nombre d'effet rapportés (ADR) à l'olanzapine correspondant à la SMQ « drug abuse, dependence, and withdrawal » de 2005 à 2016 (318) 110

Tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques N°1 à N°4 d'un TLUS selon le DSM-V 29
Tableau 2 : Critères diagnostiques N°5 à N°7 d'un TLUS selon le DSM-V 30
Tableau 3 : Critères diagnostiques N°8 et N°9 d'un TLUS selon le DSM-V 30
Tableau 4 : Critères diagnostiques N°10 et N°11 d'un TLUS selon le DSM-V 30
Tableau 5 : Récapitulatif par classe de substances susceptibles d'abus des mécanismes aboutissant à l'augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens (31) 39
Tableau 6 : Comparaison de la prévalence des TLUS chez les patients schizophrènes et la population générale (57) 49
Tableau 7 : Expression de l'affinité des neuroleptiques (Ki) en fonction des récepteurs(98) . 58
Tableau 8 : Taux d'occupation des récepteurs pour 15 antipsychotiques d'intérêt: (120) 63
Tableau 9 : Expression de l'affinité des neuroleptiques (Ki) en fonction des récepteurs (modifié de (98)) 64
Tableau 10 : Définition fondamentale des SGAPs (122) 65
Tableau 11 : Bases conceptuelles de l'activité des SGAPs (122) 65
Tableau 12 : 3 modèles pharmacologiques pour caractériser les SGAPs(123) 67
Tableau 13 : Expression des Ki des AP pour les récepteurs à la dopamine et à la sérotonine (137) 69
Tableau 14 : Effets indésirables des différents AP (199) 77
Tableau 15 : Stratification du risque d'allongement de l'intervalle QTc pour les médicaments antipsychotiques couramment utilisés (217) 82
Tableau 16 : Le Top 10 de substances co-ingérées lors des appels auprès du centre antipoison (297) 100
Tableau 17 : Nombre de passage aux urgences par type de SGAPs de 2005 à 2011. Modifié de (300) 106
Tableau 18 : Caractéristiques du mésusage des SGAPS dans l'échantillon (310) 107
Tableau 19 : Symptômes cliniques rapportés lors de l'abus de SGAPs (311) 109

Liste des Annexes

Evolution de la classification de l'addiction au cours des différentes éditions du DSM 29
Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (1/5) 168
Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (2/5) 169
Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (3/5) 170
Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (4/5) 171
Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (5/5) 172
Données supplémentaires 173

Liste des abréviations

ACC : gyrus cingulaire antérieur

ADR : Adverse drug reaction ou effet indésirable rapporté (cf. EI)

AMA : Agence mondiale antidopage

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

BZD : Benzodiazépines

CATIE : the US Clinical Antipsychotic Trials in Interventions Effectiveness

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

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CIM : Classification Internationale des Maladies

CSH : γ-L-Glutamyl-L-cystéinylglycine ou glutathion sous forme réduite

CSP : Code de la Santé Publique

CUtLASS : the Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Study

DAWN : Drug Abuse Warning Network

DCI : Dénomination Commune Internationale

DLPFC : Cortex PréFrontal DorsoLatéral

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DSM-1 à DSM-5 ou DSM-I à DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ou Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Première édition à la conquième édition.

EDM : Episode Dépressif Majeur.

EI : Effet Indésirable

EPPH : Effet de Premier Passage Hépatique

FGAPs : Antipsychotiques conventionnels dits de première génération

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GABA : acide γ-aminobutyrique

ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

IR : Immediate Release

Ki : Constante de dissociation obtenue par inhibition de la fixation d'un ligand

LI : Libération Immédiate

LP : Libération Prolongée

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities ou Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires

MeSH : Medical Subject Headings

MILDECA : Mission Interministérielle De Lutte Contre Les Drogues Et Les Conduites Addictives

MSO : Médicaments De Substitution aux Opiacés

NAc : Noyau Accumbens

NFS : Numération Formule Sanguine

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

NotS : Notification Spontanée

NPS : Nouveaux Produits de synthèse

OFC : Cortex OrbitoFrontal

OFDT : Observatoire Français Des Drogues Et Des Toxicomanies

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisme des Nations Unies

ONUDC : Office des Nations Unies contre la drogue et le crime

OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

PBS : Pharmaceutical Benefits Scheme

PDSS : Syndrome de Délire / Sédation Post-injection

PRR : Proportional Reporting Ratio

QTc : QT corrigé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RR : Risque Relatif

SAA : Stéroïdes Anabolisants Androgènes

SEP : syndromes extrapyramidaux

SDR : Signals of Disproportionate reporting ou Signaux de disproportionnalité

SGAPs : Antipsychotiques atypiques dits de seconde génération

SGAPLPs : Antipsychotiques atypiques dits de seconde génération à libération prolongée injectable dit « long-acting »

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

SMQ : Standardised MedDRA Queries ou questions MedDRA normalisées

SNC : Système Nerveux Central

SPA : Substance Psycho Active

TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TDM : Trouble Dépressif majeur

TLUS : Trouble Lié à l'Usage de Substances

UE : Union Européenne

UMC : Upsalla Monitoring Centre

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIFM : Victoria Institute of Forensic Médecine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPIC : Victorian Poisons Information Centre

VTA : Aire Tegmentale Ventrale

XR : Extended Release

Introduction

La prévalence mondiale de la schizophrénie est estimée à 1%, ce qui représente environ 23 millions de personnes affectés par cette pathologie dans le monde selon l'OMS (1). Cette maladie peut être à l'origine de stigmatisation dans l'entourage et le quotidien, de discriminations à l'embauche et de violations des droits fondamentaux selon les différentes régions du monde. Il existe actuellement plusieurs stratégies thérapeutiques et les neuroleptiques, ou plus communément appelés antipsychotiques (AP), forment la classe médicamenteuse de référence dans la prise en charge de cette pathologie (2).

Si leur découverte dans les années 50 a donné lieu à une véritable révolution pharmacologique dans la prise en charge de cette pathologie (3), les effets secondaires induits (4) par la première génération des antipsychotiques ont orienté la recherche vers d'autres principes actifs. Cette recherche a abouti dans le début des années 60 à la découverte de la clozapine (5) qui a marqué la naissance des antipsychotiques dits atypiques ainsi qu'une scission entre les différents antipsychotiques dits de première génération (FGAPs) et de seconde génération. Si, dans leur mécanisme d'action, ces molécules disposent toutes d'un point commun, l'antagonisme des récepteurs dopaminergique D2 (6), elles possèdent des affinités pharmacologiques différentes vis-à-vis de nombreux neurotransmetteurs conduisant à des profils thérapeutiques différents (7).

Les antipsychotiques de seconde génération (SGAPs) se caractérisent par un meilleur profil de sécurité et de tolérance vis-à-vis des FGAPs concernant les syndromes extrapyramidaux (SEP) et dyskinésies tardives, principaux effets indésirables délétères pour la prise en charge des patients (8). Cette meilleure tolérance a permis un essor rapide des prescriptions médicales de cette classe thérapeutique dont les ventes s'élèvent aujourd'hui, à travers le monde, à plusieurs milliards d'euros (9), les principaux antipsychotiques prescrits étant la quétiapine, la rispéridone, l'olanzapine et l'aripiprazole.

Cette meilleure tolérance a induit un élargissement des indications à d'autres troubles psychiatriques au premier rang duquel la maladie bipolaire, notamment pour l'olanzapine et l'aripiprazole (10).

De nombreuses études ont évalué l'intérêt de la quétiapine dans la prise en charge des troubles bipolaires ou des troubles dépressifs majeurs (TDM) (11). Elles ont abouti à une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces indications. Parallèlement, l'émergence

d’un phénomène de mésusage de la quétiapine a été observée dans le début des années 2000 (12–14).

Si le mésusage des opioïdes (15), benzodiazépines (16), hypnotiques (17) est largement documenté, les AP ne faisaient jusqu’à récemment pas partie, des médicaments pouvant être considérés comme à risque de mésusage en raison de l’effet dysphorique qu’ils peuvent occasionner. Tout d’abord marginal, le mésusage de la quétiapine s’est développé progressivement dans le temps et sur plusieurs continents (18,19). De nouveaux APs sont désormais cités dans des cas de mésusage (20), dont l’olanzapine (21).

L’objectif de cette thèse est donc d’évaluer la portée de ce mésusage grandissant pour tous les SGAPs lors d’une étude de la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase™.

I. Addiction, dépendance, abus de substance et mésusage

La notion de dépendance, d'addiction ou d'abus est ancienne, on en retrouve des descriptions, notamment en lien avec l'alcool, datant de l'antiquité (22).

La nomenclature américaine de l'association américaine de psychiatrie (APA) s'est imposée internationalement au fur et à mesure des différentes éditions et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) constitue, à l'heure actuelle, un ouvrage de référence qui est complété par la classification internationale des maladies (CIM) et le Dictionnaire Médical des Affaires Réglementaires (MedDRA).

Le Dictionnaire MedDRA compile la terminologie médicale internationale développée à l'initiative du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH).

La CIM, dixième révision ou CIM-10 a été publié en 1993 et elle permet « l'analyse systématique, l'interprétation et la comparaison des données de mortalité et de morbidité recueillies dans différents pays ou régions et à des époques différentes » (23) Les diagnostics de maladies ou autres problèmes de santé sont ainsi transposés en codes alphanumériques afin de faciliter leur utilisation dans la recherche et l'analyse des données en épidémiologie mais aussi de faciliter leur stockage, en planification et gestion sanitaire ou encore à des fins cliniques.

Alors que l'on parle aujourd'hui de trouble lié à l'usage de substance (TLUS) dans le dernier DSM, 5ème édition (DSM-V) (2), qui regroupe différents diagnostics en lien avec les phénomènes d'addiction et/ou dépendance, il est important de revenir sur le sens donné au vocabulaire regroupé derrière cet intitulé.

A. Addiction, dépendance et mésusage : Critères de classification

1. Addiction : Historique

L'addiction est nommée dans la première version du DSM en 1952 (DSM-I) en lien avec un des quatre troubles de la personnalité, le trouble de la personnalité sociopathe. Il se définit selon 4 critères à savoir une réaction antisociale, une réaction dyssociale, une déviation sexuelle et une addiction telle que l'alcoolisme ou la toxicomanie (24).

La deuxième édition du DSM (DSM-II) dissocie la notion d'alcoolisme ou d'addiction à l'alcool et de dépendance. Ils sont cependant toujours regroupés sous le chapitre « Troubles de la personnalité et certains autres troubles non psychotiques ». Le diagnostic d'alcoolisme doit se baser sur des « preuves présomptives directes ou fortes », telles que l'apparition de symptômes de sevrage et « l'incapacité du patient à passer un jour sans boire ». La dépendance à une substance se caractérise par une nécessité évidente de la substance ou d'un usage quotidien, d'une substance autre que l'alcool, le tabac et les boissons ordinaires contenant de la caféine (25).

La 3ème édition du DSM (DSM III), de 1980, voit pour la première fois les « troubles liés à l'usage de substance » traités dans une section qui leur est propre. Cette section prend sens pour ses auteurs car elle traite de « changements de comportement associés à l'utilisation plus ou moins régulière de substances qui affectent le système nerveux central (SNC). Ces changements de comportement, dans presque toutes les cultures, seraient considérés comme extrêmement indésirables ». Ils se divisent en abus de substance et dépendance. La dépendance se définit comme une forme plus grave que l'abus de substance. Il nécessite un ou plusieurs signes de dépendance physiologique, que ce soit de tolérance ou de sevrage, à l'exception de l'alcool et du cannabis qui nécessitent également des signes comportementaux (26).

La révision du DSM III a levé l'exception de l'alcool et du cannabis. L'ensemble des substances nécessite désormais des signes de dépendance physiologique et de signes comportementaux pour que le diagnostic de dépendance soit formulé (27).

La 4ème édition du DSM (DSM-IV) a différencié pour la première fois les troubles liés à l'usage de substance et les troubles induits par l'usage de substance. La dépendance se définit alors comme « un ensemble de trois ou plus symptômes se produisant à tout moment au cours de la même période de 12 mois » où la tolérance et le syndrome de sevrage ne sont ni nécessaires ni suffisants pour établir un diagnostic (28).

Une représentation de l'évolution de la classification de l'addiction jusqu'aux troubles liés à l'usage est disponible en Annexe (Annexe 1).

2. La dépendance de nos jours

À la suite de la révision du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux aboutissant à la cinquième version (DSM-V) (2), les diagnostics d'abus de substance et de dépendance ont

été supprimés. Ils sont désormais regroupés sous l'appellation du « trouble lié à l'usage de substance » (TLUS) qui sera définit ultérieurement.

Cette suppression se justifie pour ses auteurs par un mécanisme d'action générale commun. Ainsi, ils décrivent que « toutes les substances consommées en excès ont en commun l'activation directe du système de récompense cérébrale, qui participe au renforcement des comportements et à la production de souvenirs. Les mécanismes pharmacologiques par lesquels chaque classe de substances produit des récompenses sont différents, mais les médicaments activent généralement ce système et produisent un sentiment de plaisir, souvent appelé « défonce » (26) .

Egalement, le terme « addiction » a été supprimé de l'ouvrage là où il pouvait être associé à un phénomène de dépendance. Les auteurs fondent ce choix sur « sa définition incertaine et sa connotation potentiellement négative » (2).

3. Mésusage de médicament : Cas particulier d'abus de substance

Cette notion de mésusage découle de la notion d'abus de substance tout en étant étroitement lié à la définition de médicament et aux normes réglementaires s'y appliquant.

a) Abus de substance

Tel que le définit l'organisme mondial de la santé (OMS), l'abus de substance (de drogues, d'alcool, de substances chimiques ou psychoactives) correspond à « un mode d'utilisation inadéquat caractérisé par une utilisation continue par un sujet qui a conscience de souffrir d'un problème persistant ou récurrent d'ordre social, professionnel, psychologique ou physique, causé ou exacerbé par une utilisation, qui peut être récurrente, dans des conditions présentant un danger physique » (29).

Selon le dictionnaire MedDRA celui-ci se définit comme « l'utilisation intentionnelle, non-thérapeutique, par un patient ou un consommateur d'un produit – en vente, libre ou sur prescription – pour un effet gratifiant ou non thérapeutique désiré incluant, mais ne se limitant pas à l'euphorie. L'abus peut être une utilisation unique, sporadique ou persistante de produit » (30).

Si l'OMS concentre sa définition sur la conscience d'un trouble par l'usager et des risques associés, le dictionnaire MedDRA préfère aborder l'effet recherché par le consommateur.

b) Mésusage

L'OMS fait état d'un mauvais usage de substances psychoactives qu'il définit comme « l'utilisation d'une substance à des fins non conformes aux prescriptions juridiques ou médicales, comme lors de l'utilisation non médicale de médicaments sur ordonnance » (29).

Selon le dictionnaire MedDRA, le mésusage est « l'utilisation intentionnelle dans un but thérapeutique par un patient ou un consommateur du produit – en vente libre ou sur ordonnance – autrement que celle prescrite ou non-conforme avec l'information autorisée concernant le produit » (30), soit le résumé des caractéristiques produit dans le droit français.

B. Trouble lié à l'usage de substance

1. Définitions

a) A l'échelle internationale

(1) Définitions

Tel qu'il est défini par l'OMS, la notion de troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives (TLUS) « englobe l'intoxication aiguë, l'utilisation nocive pour la santé, le syndrome de dépendance, le syndrome de sevrage, le syndrome de sevrage avec delirium, le trouble psychotique et le syndrome amnésique » (29). Ce terme est dérivé du terme plus général de « Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives » issu de la classification internationale des maladies (CIM), 10ème édition ou CIM-10 (23).

Selon le DSM-V, « la caractéristique essentielle d'un TLUS est une série de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques indiquant que la personne continue à utiliser la substance malgré des problèmes importants liés à la substance » (2).

Les critères diagnostiques sont divisés en 4 catégories :

- Atteinte de la capacité de contrôle (critères 1 à 4)
- Atteinte du fonctionnement social ou déficience sociale (critère 5 à 7)
- Comportements à risque / Utilisations dangereuses (critères 8 et 9)
- Aspect pharmacologique (critères 10 et 11)

L’ensemble de ces critères décrits dans le DSM-V sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Atteinte de la capacité de contrôle	
Critère N°1	L'individu peut prendre la substance en plus grandes quantités ou sur une période plus longue que celle prévue à l'origine.
Critère N°2	L'individu peut exprimer un désir persistant de réduire ou de réglementer la consommation de substances et peut signaler plusieurs efforts infructueux pour diminuer ou interrompre l'utilisation.
Critère N°3	L'individu peut passer beaucoup de temps à obtenir la substance, à l'utiliser ou à récupérer ses effets. Dans certains cas de troubles de la toxicomanie plus graves, pratiquement toutes les activités quotidiennes de l'individu sont liées à la substance.
Critère N°4	Le « craving » ou besoin impérieux se manifeste par un désir ou une envie intense de la substance, qui peut survenir à tout moment, mais est plus probable dans un environnement où la substance était auparavant obtenue ou utilisée.

Tableau 1 : Critères diagnostiques N°1 à N°4 d’un TLUS selon le DSM-V

Quelques précisions sont faites dans le DSM-V quant à la définition du « craving » ou besoin impérieux en français.

Il implique le modèle de conditionnement classique et est associé à l'activation de structures de récompense spécifiques dans le cerveau.

Le « craving » peut être identifié en demandant s'il y a déjà eu un moment où le patient avait tellement envie de consommer la substance qu'il ne pouvait penser à rien d'autre.

Le « craving » est souvent utilisé comme unité de mesure du résultat du traitement, car il peut être un signe de rechute imminente.

Atteinte du fonctionnement social	
Critère N°5	La consommation récurrente de substances peut entraîner un manquement aux principales obligations au travail, à l'école ou au domicile.
Critère N°6	L'individu peut continuer à consommer de la substance malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance.
Critère N°7	D'importantes activités sociales, professionnelles ou récréatives peuvent être abandonnées ou réduites en raison de la consommation de substance.

Tableau 2 : Critères diagnostiques N°5 à N°7 d'un TLUS selon le DSM-V

Comportements à risque	
Critère N°8	Cela peut prendre la forme d'une consommation récurrente de substances dans des situations où l'intégrité physique peut être menacée.
Critère N°9	L'individu peut continuer à consommer de la substance en dépit de la connaissance d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Tableau 3 : Critères diagnostiques N°8 et N°9 d'un TLUS selon le DSM-V

Pour le critère N°9, il est précisé que la question clé dans l'évaluation de ce critère n'est pas l'existence du problème, mais plutôt l'incapacité de l'individu à s'abstenir d'utiliser la substance malgré la difficulté qu'elle cause.

Aspect pharmacologique	
Critère N°10	La tolérance est définie par l'exigence d'une dose nettement accrue de la substance pour obtenir l'effet désiré ou un effet nettement réduit lorsque la dose habituelle est consommée.
Critère N°11	Le sevrage est un syndrome qui survient lorsque les concentrations sanguines ou tissulaires d'une substance diminuent chez une personne qui a maintenu une utilisation prolongée de la substance. Après avoir développé des symptômes de sevrage, l'individu est susceptible de consommer la substance pour soulager les symptômes.

Tableau 4 : Critères diagnostiques N°10 et N°11 d'un TLUS selon le DSM-V

Concernant le critère N°10, le degré de développement de la tolérance varie considérablement selon les individus et les substances et peut entraîner divers effets sur le SNC. La tolérance peut être difficile à déterminer par les seuls antécédents, et les tests de laboratoire peuvent être utiles (par exemple, des taux sanguins élevés de la substance, associés à peu de signes d'intoxication suggèrent que la tolérance est probable). La tolérance doit également être distinguée de la variabilité individuelle de la sensibilité initiale aux effets de certaines substances.

Pour le critère N°11, les symptômes de sevrage varient considérablement selon les classes de substances et des critères de sevrage distincts sont prévus pour les classes de médicaments. Les signes physiologiques de sevrage marqués sont courants avec l'alcool, les opioïdes et les sédatifs, les hypnotiques et les anxiolytiques.

Les signes et symptômes de sevrage associés à des stimulants (amphétamines et cocaïne), ainsi qu'au tabac et au cannabis, sont souvent présents mais peuvent être moins apparents.

Ni la tolérance ni le sevrage ne sont nécessaires pour diagnostiquer un TLUS. Cependant, pour la plupart des classes de substances, les antécédents de sevrage sont associés à une évolution clinique plus sévère. Afin d'estimer la gravité, la présence de deux à trois critères constitue un TLUS. Il est considéré modérée de quatre à cinq critères et sévère de six critères ou plus.

Le DSM-V classifie ainsi les différents TLUS selon 10 classes de substances listées ci-après :

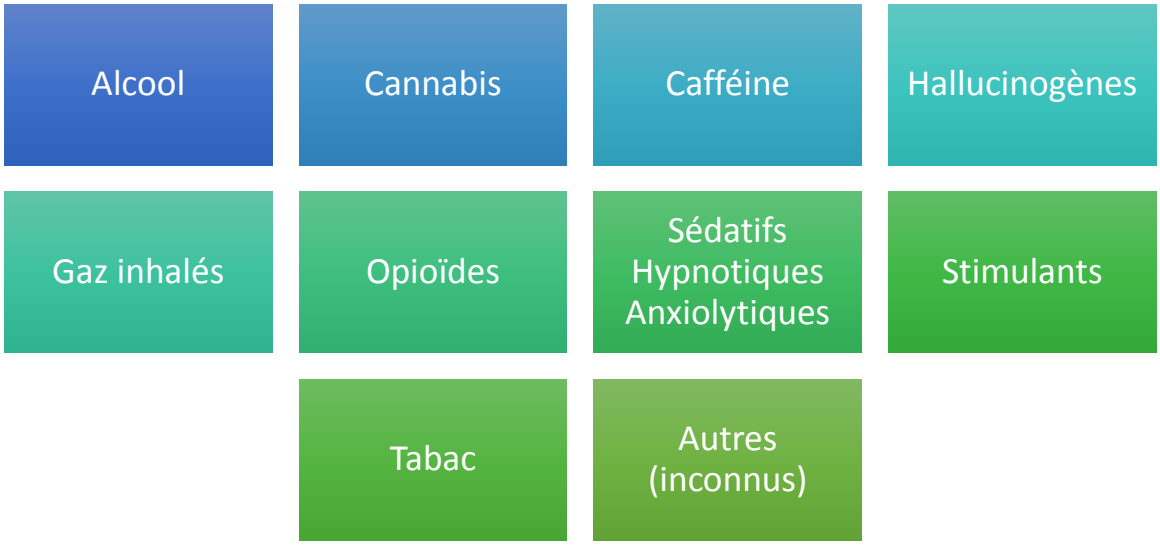


Figure 1 : Représentation schématique des 10 classes de substance susceptible de mésusage selon le DSM-5

(2) Législations

L'Organisme des Nations Unis (ONU) a organisé la mise en place d'une législation visant à limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances dites « stupéfiants ». Il en a découlé la ratification de la convention unique sur les stupéfiants de 1961 et la naissance de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Cette convention a été ratifiée le 30 mars 1961 à New York. Elle est entrée en vigueur en 1964 et révisée en 1972. Elle comporte à ce jour 183 signataires. Une nouvelle convention a été signée pour la lutte contre la production et le commerce des psychotropes en 1971. En 1988, une dernière convention a été ratifiée contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 (31).

Le système des Nations Unies, les organes de contrôle des drogues et leur secrétariat

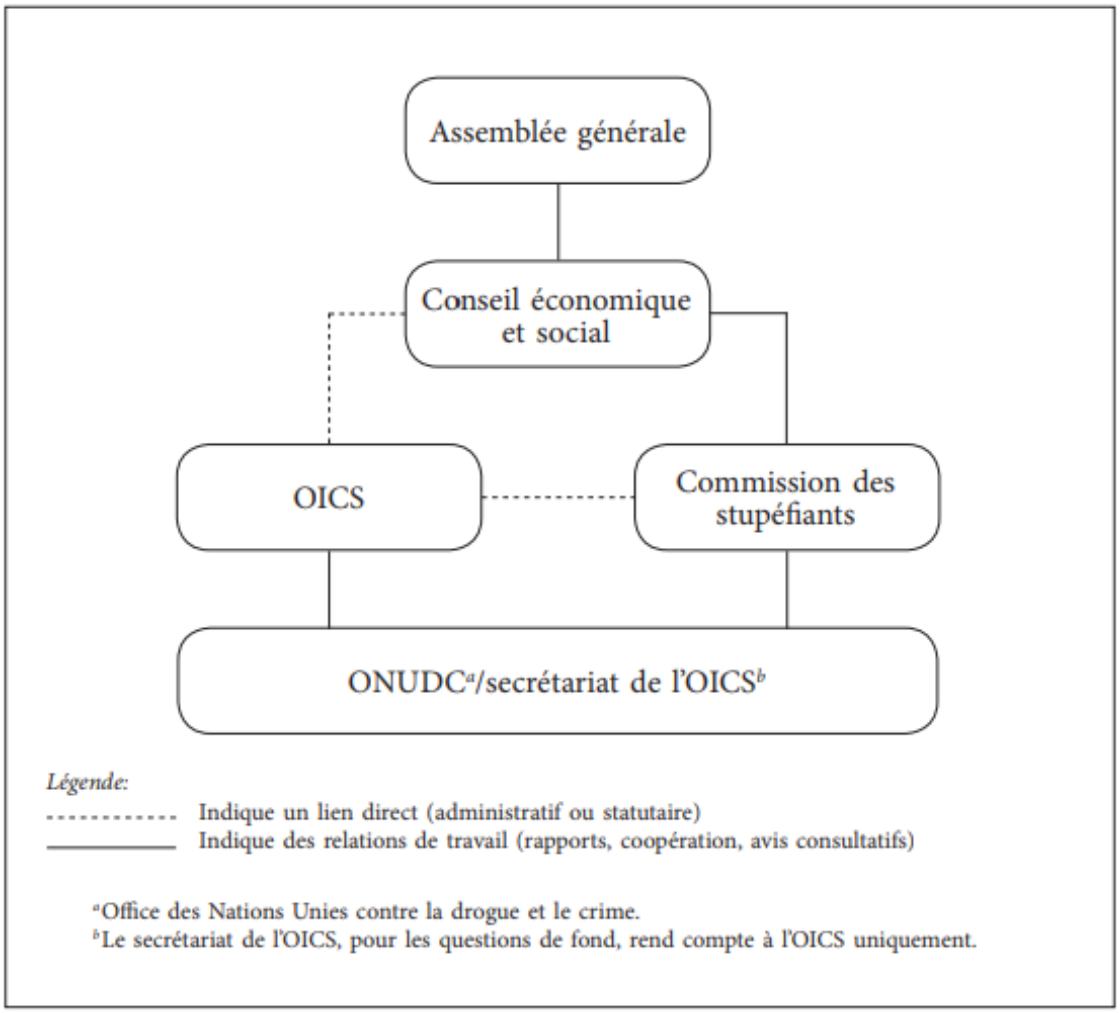


Figure 2 : Représentation schématique des organes de contrôle des drogues et leur secrétariat sous l'égide de l'ONU (32)

L’OICS est chargée de veiller à la bonne application des restrictions liées aux stupéfiants et aux psychotropes.

Il édite un rapport annuel sur la production mais aussi la consommation mondiale de drogue. Son avis peut conduire à des sanctions à l’égard des pays ne respectant pas ses conventions et il propose les précurseurs à réglementer (33).

Il travaille en partenariat avec plusieurs autres organismes épaulés par l’ONU dont Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) et la commission Stupéfiant, comme illustré ci-avant.

Enfin, l’OICS est notamment chargée de la disponibilité des produits réglementés par les différentes conventions pour des usages à des fins médicales et scientifiques.

b) A l’échelle française

(1) Définitions

En France, l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) se rapporte à trois articles pour définir l’abus, l’abus de substances psychoactives et le mésusage. L’article R5132-97 du code de la santé publique (CSP) décrit l’abus de substances psychoactives comme « l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique » (34).

Selon le CSP, le mésusage est une « utilisation non conforme à la destination du produit, à son usage normal ou raisonnablement prévisible ou à son mode d'emploi, ou aux précautions particulières d'emploi mentionnées au point d du paragraphe 1 de l'article 19 du règlement (CE) n° 1223/2009 du 30 novembre 2009 » (35).

(2) Organismes nationaux

Si l’état français est garant de l’application des différents articles du CSP, il est secondé par différents organismes pour évaluer, surveiller et proposer des actions à mettre en place pour lutter contre la production et le commerce de substance illicites et psychotropes, en accord avec les conventions de l’ONU dont elle est signataire.

(a) Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)

La mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA) a été créée en 1982 (36). Elle coordonne la politique publique en finançant l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), qui assure l'observation des produits consommés et des habitudes de consommation (37).

(b) Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)

L'ODFT a été fondée en 1993 (37). C'est un groupement d'intérêt public qui a pour mission d'éclairer l'état français, les professionnels de santé et le grand public sur la dépendance et ses actualités. Il rassemble, via son dispositif permanent d'observation et d'enquêtes, des informations provenant de sources différentes et scientifiquement validées sur les substances licites comme illicites. Il coordonne notamment le dispositif SINTES (38) ou « Système d'identification national des toxiques et substances » qui veille à documenter la composition de drogues circulants, illicites ou non règlementés.

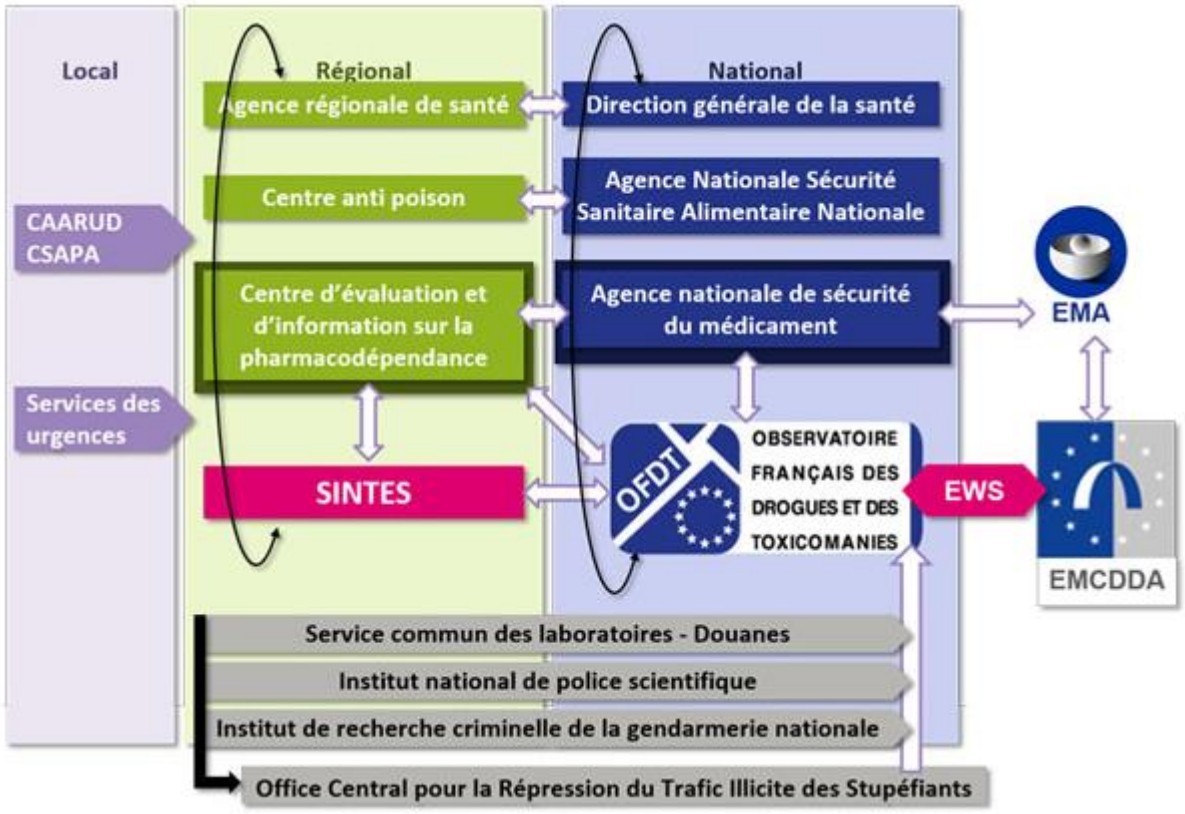


Figure 3 : Organisation du réseau SINTES (38)

Il s'appuie sur un réseau formé de coordinateurs régionaux collectant les substances, des laboratoires d'analyse agréé et les services répressifs (douanes, polices etc…).

L'OFDT interagit donc à différents niveaux du système de soins français pour apporter une information éclairée. Elle se veut le relais national de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA), agence de l'Union européenne basée à Lisbonne (39).

(c) Réseau des centres d'Addictovigilance

La France dispose d'un réseau de vigilance dit d'addictovigilance, unique en Europe, pour l'évaluation du potentiel de dépendance et d'abus des substances psychoactives, médicamenteuses ou non (hors alcool et tabac).

Sous la direction de l'ANSM, ce réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance ou CEIP-A est composé de 13 centres régionaux et de 7 centres correspondants.

Ils sont chargés de remplir notamment trois missions définies à l'article R. 5132-112 du CSP :

- « Recueil et évaluation des données cliniques concernant les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives ;
- Développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives
- Réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives »

Les interactions, entre ces différents organismes et les professionnels de santé, sont illustrées dans la figure ci-après.

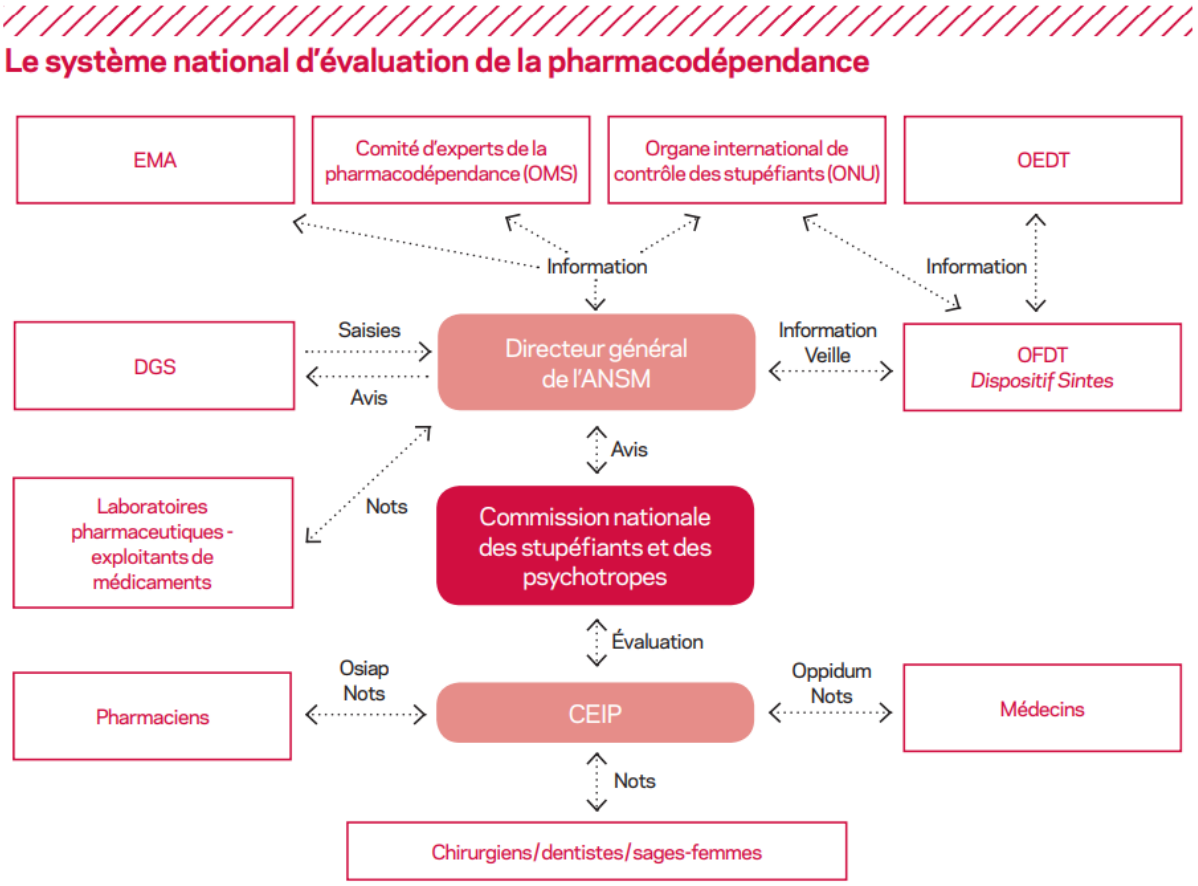


Figure 4 : Représentation schématique de l'organisation du système national d'évaluation de la pharmacodépendance (40)

2. Mécanisme d'émergence de TLUS

Le DSM-V décrit la survenue de TLUS comme relié à l'activation du circuit de la récompense. Si ce circuit de la récompense est indispensable pour le fonctionnement de notre organisme et des mammifères, il peut être à l'origine de dysfonctionnements.

L'utilisation de substances susceptibles d'abus augmente le niveau de dopamine dans le striatum ventral (où se situe le noyau accumbens (NAc)) et dorsal. Il a été démontré que plus la concentration en dopamine est importante, plus les sujets étudiés expérimentent une sensation d'euphorie ou de « défonce » importante (41).

La pharmacocinétique de la substance est également d'importance, notamment la diffusion cérébrale. Plus cette diffusion est rapide, plus la quantité de dopamine libérée est importante et plus l'effet d'euphorie ou de « défonce » est important (42). Cette augmentation rapide de la dopamine reproduirait la transmission phasique du signal physiologique dopaminergique,

habituellement lié à la récompense (43). Ainsi, l'utilisation de voie intraveineuse et/ou par inhalation est associée à des effets plus importants.

Le circuit de la récompense est fortement lié à la voie mésolimbique dont les cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) projettent dans le NAc. La voie négrostriée et la voie mésocorticale sont également impliquées (44).

Une consommation régulière de ses substances entraîne un transfert du mécanisme d'augmentation de la dopamine. Ce n'est plus la substance mais le stimulus conditionné (la consommation de substance psychoactives) qui entraîne la libération de dopamine (43). Ce transfert permet d'expliquer pourquoi malgré l'apparition d'une tolérance pouvant conduire à une perte d'effet, la compulsion liée à l'usage est toujours présente.

Dans le striatum, se situent plusieurs aires cérébrales associées à la saillance et de contrôle des émotions tels que le cortex orbitofrontal (OFC), gyrus cingulaire antérieur (ACC) et cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC).

Or des études à l'aide de TEP ont montré que les sujets dépendants ont une altération du fonctionnement de ses zones, persistante des mois après un sevrage prolongée (41). Cela expliquerait les pertes de contrôle liées au « craving », l'impulsivité et la motivation qui s'associe à la recherche de la consommation (45,46)

Ce processus de dépendance est donc lié à plusieurs mécanismes et aires cérébrales.

Les 2 schémas ci-après permettent d'appréhender l'étendue des comportements modifiés par la consommation de substance et la dépendance.

Ils représentent les différents circuits impliqués à savoir le circuit de la récompense (NAc, ATV et pallidum ventral), de la mémoire/conditionnement (amygdale, OFC médian, hippocampe et striatum dorsal), du contrôle exécutif (DLPFC, ACC, cortex frontal inférieur et OFC latéral) et de la motivation (OFC média, ACC ventral, VTA, SN, striatum dorsal et cortex moteur).

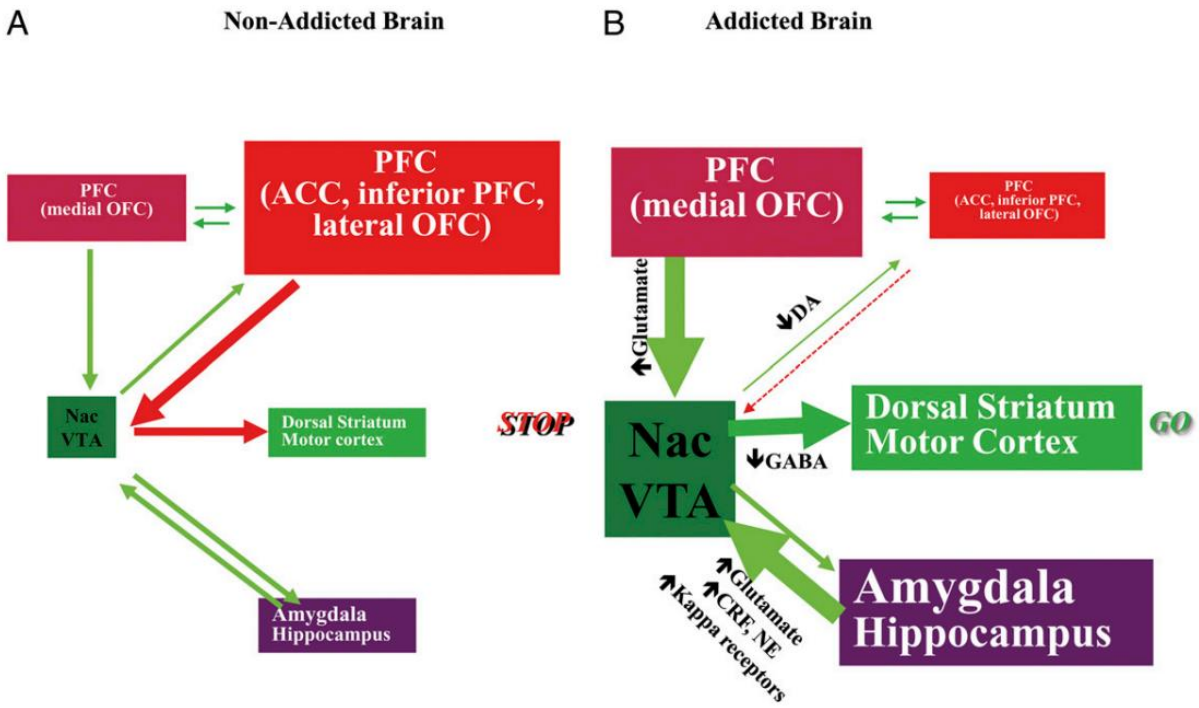


Figure 5 : Modèle d'interaction des différentes voies de signalisation entre un cerveau dépendant et un cerveau non-dépendant (47)

Chez le sujet non dépendant, les systèmes inhibiteurs de contrôle du comportement et des émotions permettent de maintenir un équilibre.

A l'inverse, chez le sujet dépendant, la valeur attendue de l'usage de la substance dans les circuits de récompense, de motivation et de mémoire dépasse les circuits de contrôle, eux-mêmes altérés par l'usage répétitif de la substance. Cela favorise une boucle de rétroaction positive initiée par la consommation de la substance et perpétuée par l'activation accrue de la motivation et de la mémoire (48).

L'ensemble de ces mécanismes impliquent plusieurs autres neurotransmetteurs dont le glutamate (49) mais l'acide γ-aminobutyrique (GABA), la noradrénaline et les récepteurs opioïdes.

Chaque TLUS dispose de spécificités pour chaque substance dans le mécanisme aboutissant à un dérèglement de l'équilibre entre circuit de la récompense et circuits de contrôle.

Le tableau ci-après résume l'ensemble de chacun des mécanismes par substance.

Drug	Target	Mechanism for DA increases
Stimulant drugs (cocaine, amphetamine, methamphetamine)	DAT	Blocks DAT on the terminals of DA projecting neurons from VTA to NAc (cocaine) or releases DA from the vesicles of DA terminals (methamphetamine, amphetamine)
Opioids (heroin, opioid analgesics)	MOR	Disinhibits VTA DA neurons by inhibiting GABA interneurons that contain MOR in the VTA or directly activates NAc neurons that contain MOR
Nicotine (cigarettes and other tobacco products)	Nicotinic receptors (predominantly α4β2 subtype)	Directly activates VTA DA neurons by stimulating their nicotine receptors and indirectly activates them by stimulating the nicotine receptors in glutamatergic terminals to VTA DA neurons
Alcohol and inhalants	Multiple targets, including GABA and glutamate receptors	Facilitates GABAergic neurotransmission, which may disinhibit VTA DA neurons from GABA interneurons or may inhibit glutamate terminals that regulate DA release in Nac
Cannabinoids (marihuana)	Cannabinoid CB1 receptors	Regulates dopaminergic signaling through CB1R in NAc neurons and in GABA and glutamate terminals to NAc

DAT, DA transporter; MOR, μ-opioid receptor.

Tableau 5 : Récapitulatif par classe de substances susceptibles d'abus des mécanismes aboutissant à l'augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens (47)

3. Epidémiologie

a) A l'échelle internationale

L'épidémiologie des TLUS varie d'une substance à l'autre et d'un pays à l'autre. Il est cependant admis que sur l'ensemble de la population mondiale, 5% d'entre eux consomment des substances sans caractère pathologique et environ 0.5% de la population mondiale présente un TLUS (32).

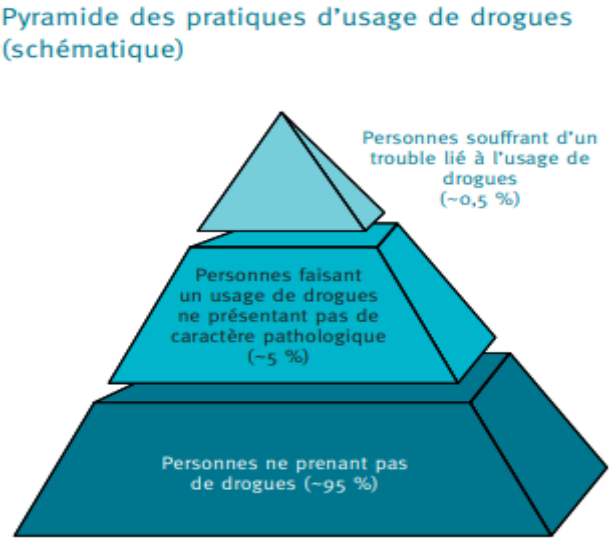


Figure 6 : Pyramide des pratiques d'usage de drogues (32)

Le dernier rapport mondial de l'ONUDC de 2018 dresse un bilan sur la consommation mondiale de substances illicites, telle qu'elle est illustrée dans la figure ci-dessous.

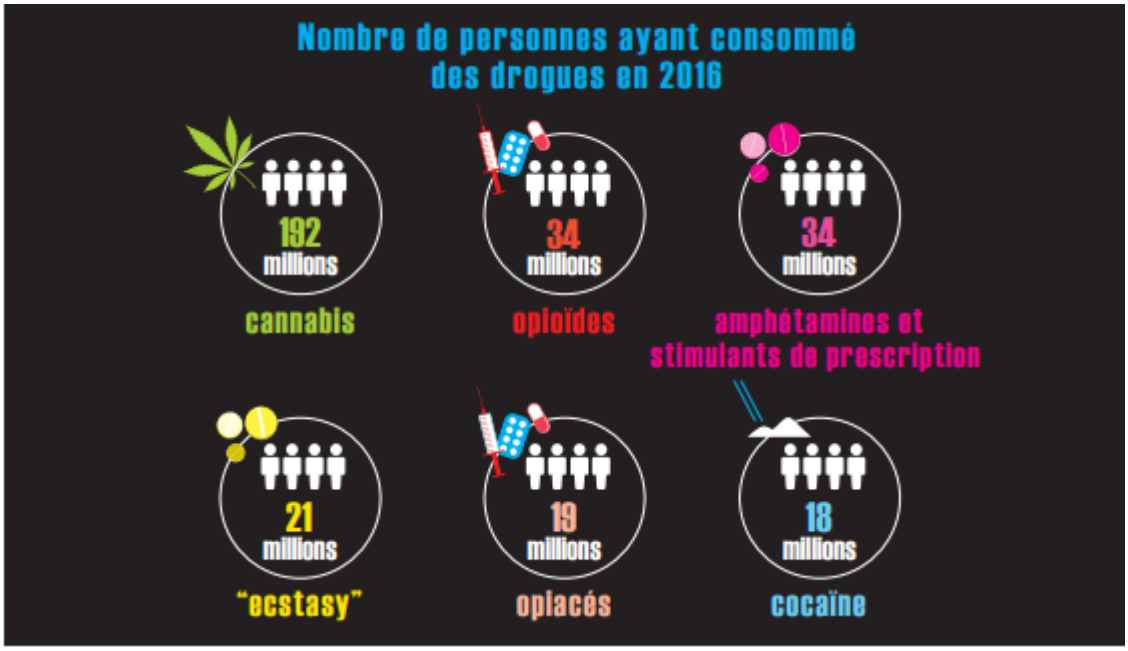


Figure 7 : Nombre de personnes ayant consommé des drogues en 2016 (50)

Ils estiment ainsi qu'environ 275 millions de personnes dans le monde ont consommé des substances illicites au moins une fois durant l'année 2016.

Cela représenterait 5.6% de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans, 31 millions d'entre eux souffriraient d'un TLUS.

A cela, se rajoute une estimation de 450.000 décès de suite de l'usage de substances illicites dans le monde en 2015.

Parmi ces décès, 167.750 seraient directement liés à un TLUS.

Les autres décès seraient liés à l'abus de substances illicites ou en lien avec le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et/ou le VHC (Virus de l'Hépatite C).

Deux notions importantes transparaissent de ce rapport, d'une part, le développement de l'usage de nouvelles substances psychoactives (NPS) en augmentation et en mutation constante tel qu'il est représenté ci-après.



Figure 8 : Représentations graphiques de la consommation de NPS dans le monde (50)

D'autre part, le mésusage de médicaments a augmenté à travers le monde. Les principaux médicaments concernés sont les dérivés opioïdes et les benzodiazépines. Les pays occidentaux seraient les plus touchés, en particulier l'Amérique du Nord où l'on parle d'épidémie d'usage non médical d'opioïdes (50).

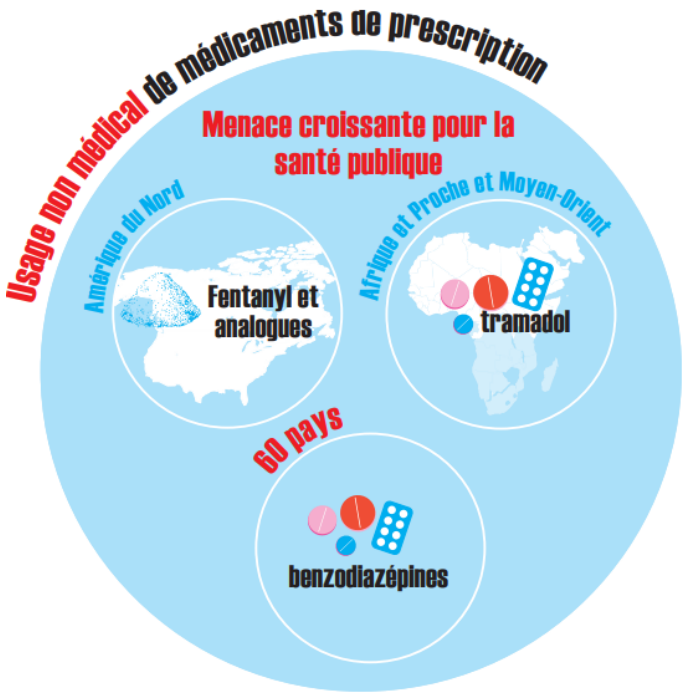


Figure 9 : Infographie sur le mésusage de médicaments dans le monde (50)

Devant la montée des signaux de mésusage multiples, l'OICS a prédit en 2006, que dans un futur proche, le mésusage de médicaments serait plus important que l'usage de substances illicites (51). Certains auteurs suggèrent que cette augmentation du mésusage concorde avec l'augmentation de leur disponibilité sur Internet et à la disponibilité de médicaments contrefaits (52).

b) A l'échelle Française

En France, l'OFDT publie trimestriellement divers indicateurs et statistiques sur la consommation de substances psychoactives licites ou illicites, comme l'illustre la figure ci-après.

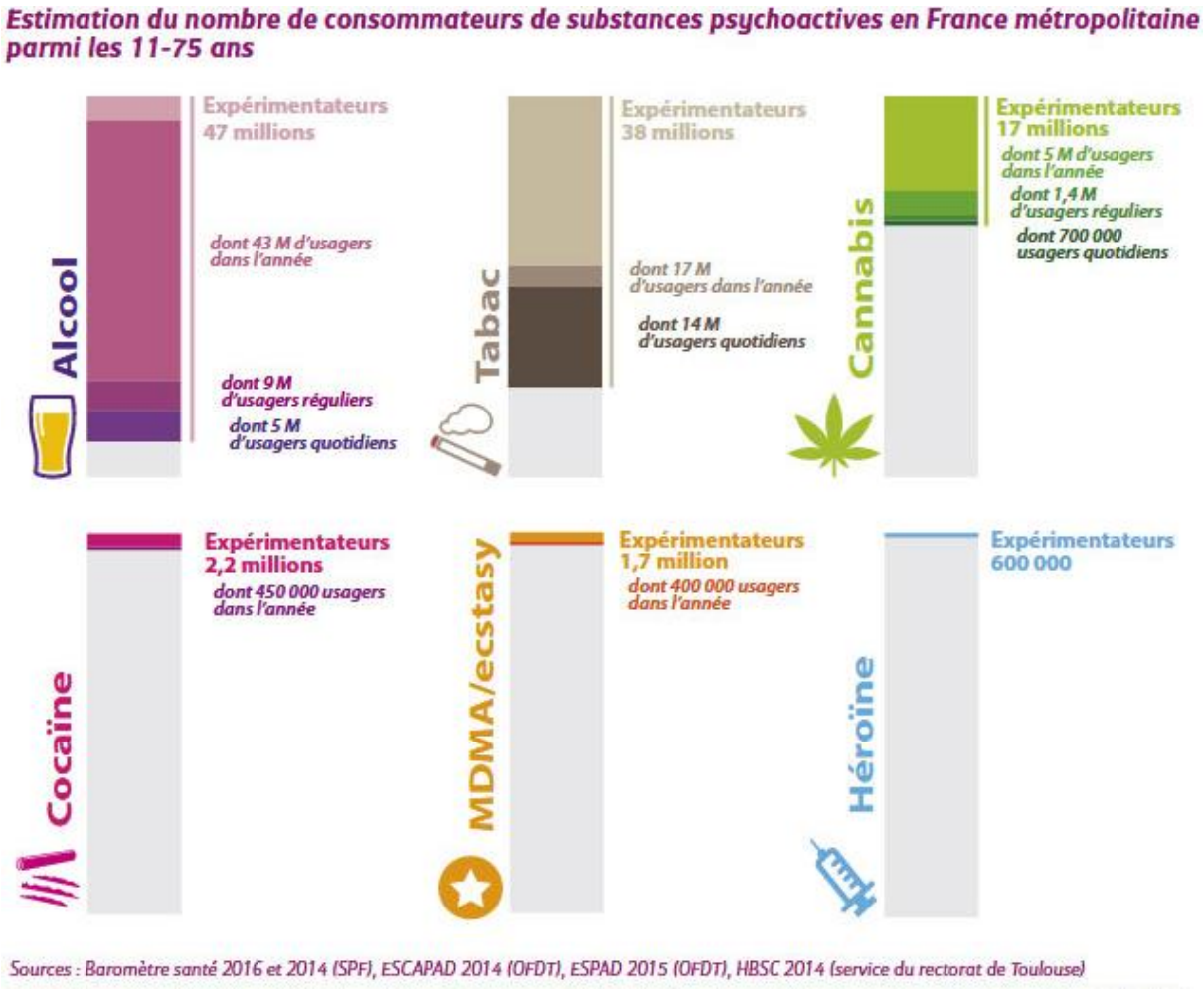


Figure 10 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans (53)

Ainsi, en croisant ses diverses données collectées, la consommation problématique de drogues, chez les 15-64 ans, en France, a été estimée à 241 000 usagers pour l'année 2015, soit en moyenne 6,0 usagers pour 1 000 habitants de 15 à 64 ans.

Les substances illicites n'étant pas l'objet de ce travail, il n'en sera pas plus discuté.

Concernant le mésusage du médicament, la proportion de la population ayant mésusé au cours d'une année est plus difficile à évaluer. L'enquête OSIAP pour « Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible » est menée 2 mois par an auprès des pharmacies d'officines pour recueillir les ordonnances suspectes. Elle permet de dresser le palmarès des médicaments les plus fréquemment cités sur ordonnances et donc, les plus susceptibles d'être mésusés (54).

En 2016, les demandeurs étaient le plus souvent des hommes (47% contre 41% de femmes). L'âge moyen était de 42,1 ± 14,7 ans (minimum 3 – maximum 86). L'évolution de ce palmarès de 2013 à 2016 est illustrée dans la figure ci-après.

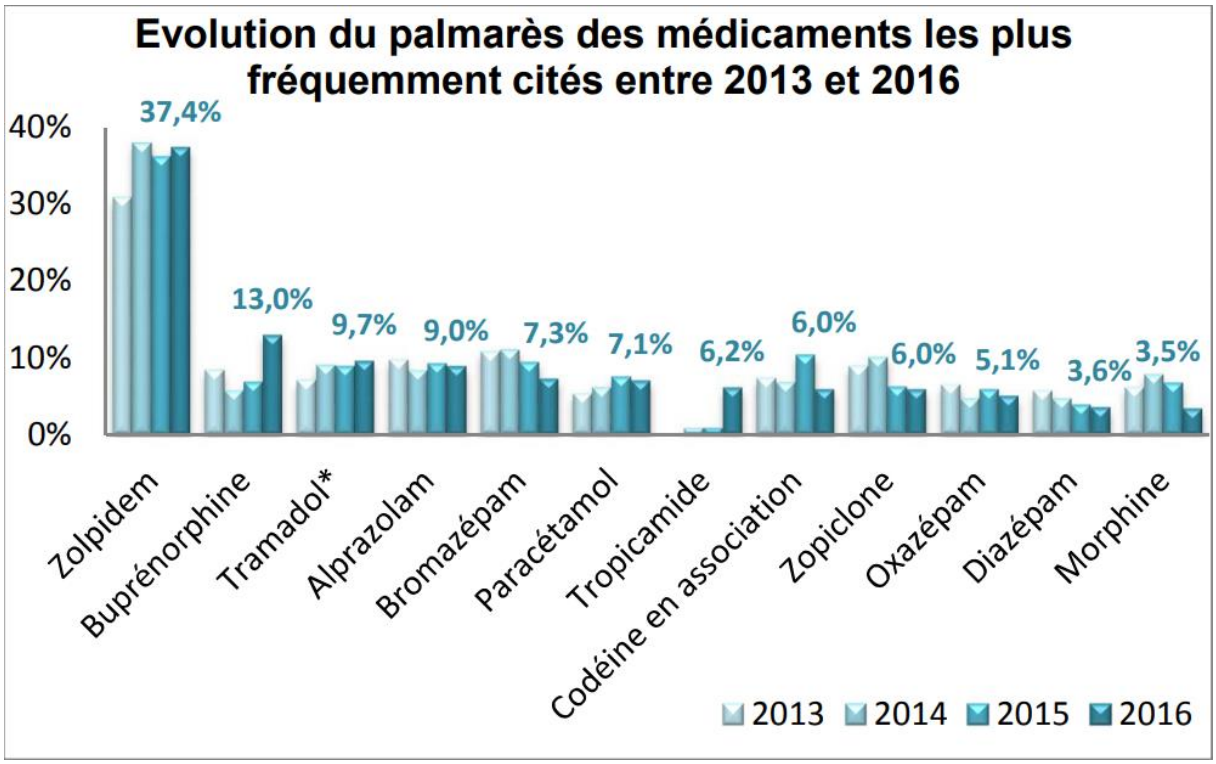


Figure 11 : Evolution du palmarés des médicaments les plus fréquemment cités entre 2013 et 2016 (54)

Ces données suggèrent également un mésusage important des dérivés opioïdes et des benzodiazépines, à l'image des données internationales. On observe le mésusage grandissant d'un anticholinergique, le MYDRIATICUM® ou tropicamide.

En termes de décès, l'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) enregistre 395 décès dont 343 liés directement à l'usage abusif de substances psychoactives en 2015, un nombre en augmentation où prédominent les associations multiples de substances (55).

Ses auteurs constatent une augmentation des décès en lien avec l'héroïne, les amphétamines et les NPS dont plusieurs d'entre eux sont pour la première fois impliqués dans des cas de décès.

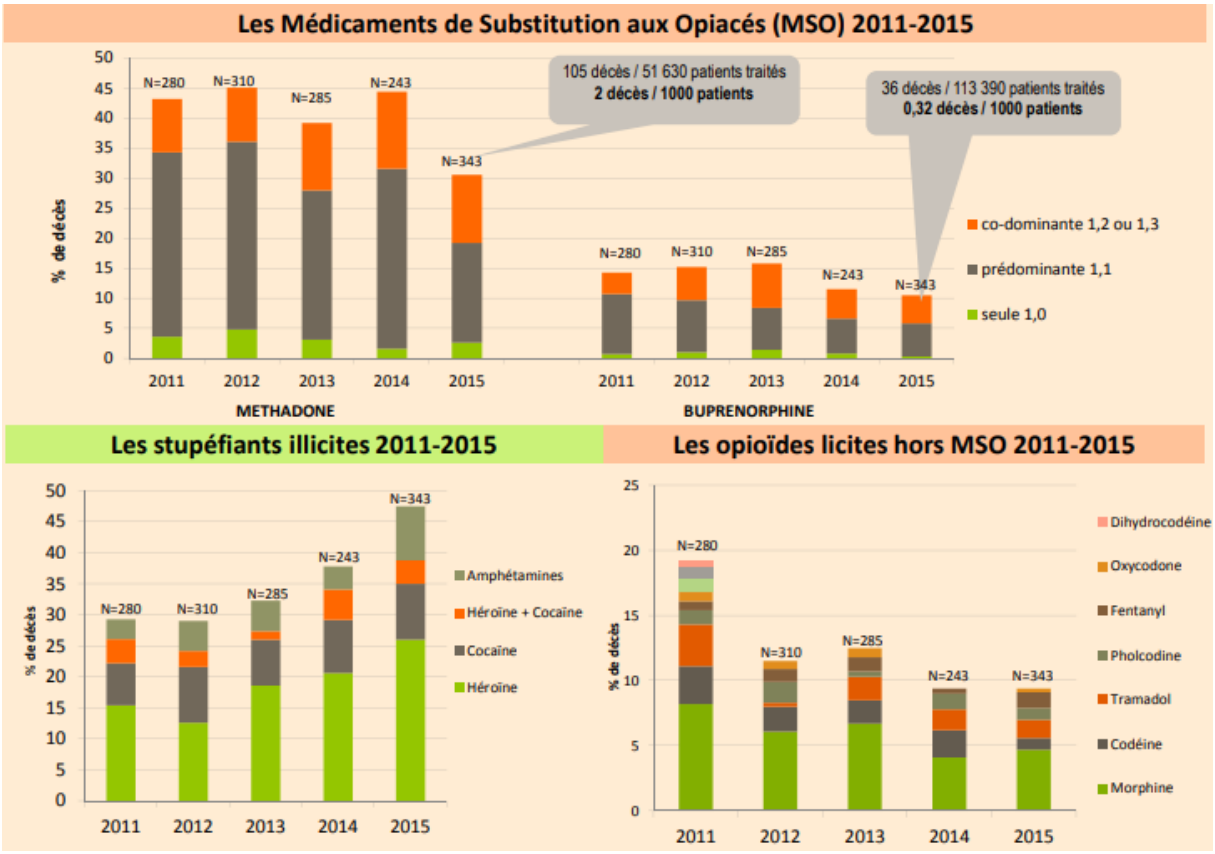


Figure 12 :Expression de l'évolution du pourcentage de décès selon les substances (55)

La figure ci-après dresse le portrait des classes thérapeutiques les plus mésusées à l'heure acutelle (17,56–61).

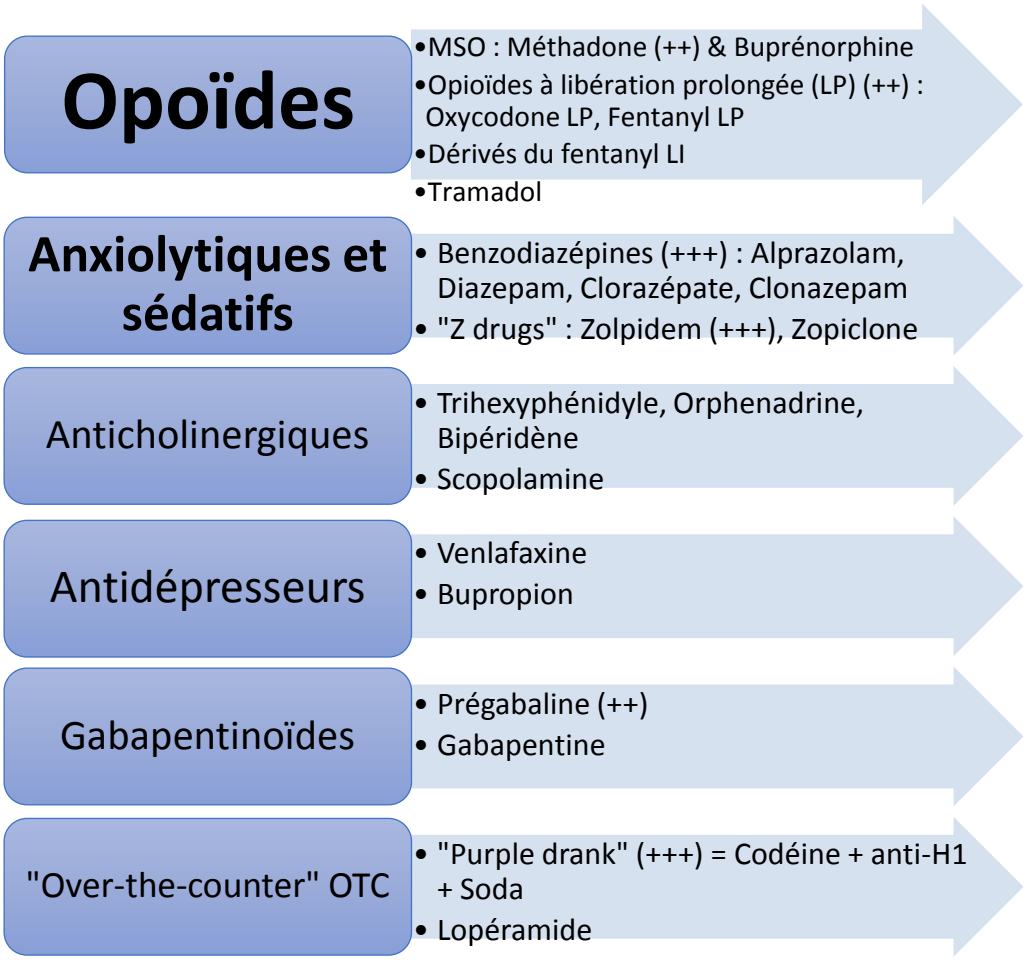


Figure 13 : Illustration des différentes classes médicamenteuses mésusées

C. La schizophrénie & les troubles lié à l'usage de substance

1. Schizophrénie

a) Définition

Le terme de « schizophrénie » provient du grec « σχίζειν » signifiant le fractionnement, et « φρήν », désignant l'esprit. Si cette première désignation a été proposée dans le début du XXème siècle par le Dr. Eugen Bleuler (62), elle a connu de nombreuses définitions avant d'aboutir à la définition moderne du DSM-V.

Le DSM-V a quelque peu révolutionné la classification de la schizophrénie comparée à la version précédente. Plusieurs sous-types ont été supprimés et l'on parle désormais de spectre schizophrénique qui comprend la schizophrénie, les troubles schizotypiques (personnalité) et les autres troubles psychotiques.

Ils se définissent par « des anomalies dans un ou plusieurs des cinq domaines suivants : délire, hallucinations, pensée désorganisée (parole), comportement moteur manifestement désorganisé ou anormal (y compris la catatonie) et symptômes négatifs » (2).

Dans le cadre de la schizophrénie, plusieurs critères diagnostiques ont été définis tout comme pour le TLUS.

Le premier critère (A) se base sur l'existence de deux (ou plus) des notions suivantes :

- Délires. (1)
- Hallucinations. (2)
- Discours désorganisé. (3)
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique.
- Symptômes négatifs (c'est-à-dire diminution de l'expression émotionnelle).

Ces symptômes devront être présents pendant une période de temps importante d'un mois minimum (ou moins si le patient est traité avec succès), dont au moins un des critères numérotés de (1) à (3).

Le second critère (B) se distingue par une diminution importante, depuis l'apparition des premiers symptômes, du niveau de fonctionnement dans plusieurs domaines majeurs tels que le travail, les relations interpersonnelles ou les soins personnels. Si la pathologie se développe dans l'enfance ou l'adolescence, le mineur échoue à atteindre le niveau souhaité que ce soit d'ordre personnel ou d'ordre professionnel et/ou académique.

Selon le troisième critère (C), les symptômes persistent depuis au moins 6 mois avec au moins un symptôme (ou moins si traités avec succès) répondant au critère (A) durant la phase active. Ces 6 mois peuvent inclure des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques ou résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plusieurs symptômes cités dans le critère (A) sous une forme atténuée.

Un diagnostic différentiel doit être établi pour les troubles schizoaffectifs, troubles dépressifs ou bipolaires avec des caractéristiques psychotiques d'après le critère (D). Ils ont été écartés parce que 1) aucun épisode dépressif ou maniaque majeur ne s'est produit en même temps que les symptômes de la phase active, ou 2) si les épisodes ont été d'une durée peu importante lors de symptômes de phase active.

Le critère (E) stipule que la perturbation ne peut être imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une substance illicite ou un médicament) ou à un autre problème médical.

Enfin, selon le critère (F), s'il y a des antécédents de troubles du spectre autistique ou de troubles de la communication au début de l'enfance, le diagnostic de schizophrénie est posé uniquement si des délires ou des hallucinations importantes, en plus des autres symptômes de la schizophrénie, sont présents au moins 1 mois (ou moins si traité avec succès).

L'ensemble de ses critères permet de poser le diagnostic d'une pathologie sur la base de signes cliniques. L'absence de consensus quant à l'origine de cette pathologie limite l'existence, à l'heure actuelle, de critères plus spécifiques tels que génétiques ou biologiques.

b) Epidémiologie

La prévalence de la schizophrénie semble être d'environ 1% (63)et affecte plus de 23 millions de personne dans le monde (1) dont 600.000 personnes en France (64). Cette prévalence varie selon l'origine ethnique, selon les pays et l'origine géographique des immigrants et des enfants d'immigrants. Le sex-ratio diffère selon les échantillons et les populations.

Les caractéristiques psychotiques de la schizophrénie apparaissent généralement entre la fin de l'adolescence et le milieu de la trentaine ; l'apparition avant l'adolescence est rare.

L'apparition peut être abrupte mais la majorité des individus manifestent un développement lent et progressif d'une variété de signes et de symptômes cliniques.

Cette pathologie chronique affectant l'être humain à un jeune âge fait donc partie des pathologies les plus invalidantes pour l'OMS et l'ONU au 5ème rang pour les hommes et au 6ème rang pour les femmes (65).

La schizophrénie se caractérise par une surmortalité (66) avec une mortalité globale deux fois plus élevé que la normale (43), en lien avec un risque suicidaire élevé (67).

c) Etiologies & mécanisme d'action

L'étiologie de cette pathologie est encore incertaine de nos jours. De nombreux auteurs ont étudié le sujet sans parvenir à définir une pathogénèse claire. Ils s'accordent à dire qu'il s'agit d'une pathologie multifactorielle impliquant de nombreux facteurs de risques tant génétiques qu'environnementaux (obstétriques, infectieux, épigénétiques, sociologiques) (68).

En revanche, il existe plusieurs éléments de réponse sur le mécanisme d'action supposé de cette pathologie. La schizophrénie est associée à une diminution de la matière grise, un élargissement des ventricules et une altération focale de la substance blanche (69).

Cette atteinte cérébrale serait à l'origine d'hyperactivité et/ou d'hypoactivité dans différentes aires du cerveau. Il a été démontré une altération cognitive progressive des patients schizophrènes avec une diminution de réponse aux nouveaux stimuli (70).

Lors de l'étude par neuro-imagerie à l'aide de radioélément, il a été mis en évidence une synthèse dopaminergique accrue, d'un relargage accru de dopamine et d'une concentration synaptique plus élevée au cours des décompensations psychotiques (71). Ces découvertes ont amené à l'hypothèse dopaminergique des médicaments antipsychotiques (72) qui sera étudiée dans un prochain chapitre.

Si ses résultats ont été confortés à de nombreuses reprises, il est difficile de les relier à la symptomatologie (73).

Une des théories actuelles repose sur le fait que les neurones du système dopaminergique sont liés au circuit de la récompense. Un nouveau stimulus conduirait à un changement d'attention et de comportement vers une situation gratifiante chez le sujet sain.

Tout dysfonctionnement du système dopaminergique pourrait conduire à une incompréhension du nouveau stimulus par rapport au reste de l'environnement à l'origine de saillance aberrante pour des objets, personnes ou actions (74). Le patient ferait alors un effort pour interpréter ces expériences aberrantes et construire un lien supposé plausible pour comprendre l'évolution de la situation.

Donc le développement de symptômes psychotiques serait lié à un mélange de dysrégulation de la dopamine et d'affectation aberrante de la saillance aux stimuli (75).

2. Troubles liés à l'usage de substance chez les sujets souffrant de schizophrénie

a) Définition

Les troubles psychiques, dont la schizophrénie, et les TLUS sont deux ensembles de pathologies fréquemment associés (76,77). Souvent regroupés sous le terme de « dual diagnosis » dans la littérature anglo-saxonne, ces patients répondent aux différents critères diagnostiques du DSM-V du TLUS et de la schizophrénie.

Plusieurs auteurs soulignent la nécessité de prendre en compte cette association dans la prise en charge car ces patients présentent une morbi-mortalité significativement augmentée (78) ainsi quune réponse thérapeutique plus faible (79).

b) Epidémiologie

Il a été estimé qu'environ 50% des patients atteints de schizophrénie présentent des TLUS au cours de leur vie (80).

Les données relatives aux schizophrènes sont peu nombreuses à l'heure actuelle. Il est cependant admis que la prévalence dépend des pays, du statut réglementaire licite ou illicite de la substance et des effets de mode en lien avec la substance (81).

Une estimation de la prévalence a été effectuée aux Etats-Unis des TLUS dans la population générale et les patients schizophrènes pour les 4 substances à risque d'abus les plus courantes. La comparaison est illustrée dans le tableau ci-dessous.

	Schizophrenia Patients		General Adult Population	
Abused Substance	Reported Rate of Use (Range From Various Studies)	Reported *DSM-IV* Abuse or Dependence (Range From Various Studies)	Rate of Use (Past month for ages 18 or older) (NSUDH) (SAMHSA 2008)	*DSM-IV* Dependence in Past Year
Nicotine	60%–90%[3–5a]	28.5%[6b]	25.9%	12.8%[7]
Cannabis	17%–80.3%[8–10c]	50.8%[8]	5.8%–16.4%	0.5%[11,12]
Alcohol	21%–86%[8,13–15d]	43.1%–65%[8,16]	2.9%–17.9%[e]	5.1%[11,12]
Cocaine	—	23%[16]	0.7%–1.7%	0.09%[11,12f]

Note: Prevalence ranges are merely intended to illustrate the consistency of the trend in this population because they represent diverse sampling methods among studies done with different adult populations and measures of abuse. The average rates of use and abuse or dependence in the general adult population were derived from the 2007 National Survey on Drug Use and Health[17] and secondary analyses of the 2000–2002 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions[11,12] and are not intended to provide control baselines but as expedient markers for general comparison. *DSM-IV*, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition); NSUDH, National Survey on Drug Use & health; SAMHSA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
[a]Current daily smokers.
[b]Based on a calculated odds ratio of 2.8 higher than in controls.
[c]Past month.
[d]Alcohol misuse, abuse, or disorder.
[e]Heavy use.
[f]Stimulants.

Tableau 6 : Comparaison de la prévalence des TLUS chez les patients schizophrènes et la population générale (81)

c) Mécanisme d'émergence de TLUS dans ce contexte

Le mécanisme d'émergence de TLUS chez les patients souffrant de maladies psychiatriques dont la schizophrénie a été peu étudié jusqu'à présent. Il dépendrait de facteurs spécifiques aux substances et de facteurs communs.

L'une des hypothèses concernant les facteurs communs est basée sur les mécanismes dopaminergiques impliqués dans l'abus et la dépendance mais aussi la schizophrénie. La voie mésolimbique semble être l'un des principaux points communs car elle est fortement impliquée dans l'abus et le développement d'une dépendance mais également dans la production de symptômes « positifs » de la schizophrénie (par un excès de dopamine dans le striatum). Elle est confortée par la capacité de ces substances tels que la méthamphétamine à induire des décompensations psychotiques chez des patients sans antécédent et à leur utilisation pour créer des modèles de schizophrénie chez l'animal (81).

Il a également été proposé de l'environnement social comme facteur de stress favorisant la consommation et le rôle de la génétique pour expliquer la vulnérabilité des patients schizophrènes à l'abus de substance pour des gènes impliqués dans la neuroplasticité et le développement neuronal (81)

II. Les Antipsychotiques

A. Les Neuroleptiques ou antipsychotiques de 1ère génération (FGAPs)

1. Un peu d'histoire : du textile au domaine médical

La découverte des indications thérapeutiques des antipsychotiques (AP) a débuté lors de différentes recherches sur les phénothiazines. Cette famille chimique dont la synthèse fut préalablement étudiée dans le domaine du textile lors de la synthèse du mauve en 1856 (82,83), avec notamment la découverte du bleu de méthylène en 1876, a conduit à la synthèse de la Phénothiazine en 1883 (83,84).

La phénothiazine a été utilisée, en premier lieu, dans le domaine de la microscopie pour la réalisation de préparations histologiques (3). Le bleu de Méthylène a, par la suite, été étudié pour des propriétés antipaludiques. Cette recherche a été relancée lors de la seconde guerre mondiale par les difficultés d'approvisionnement en quinine des forces Alliées du fait de l'expansion japonaise en Asie du Sud. Cela a conduit à la synthèse de nombreux dérivés amino-alkylées dépourvus d'activité antipaludique par Gilman H (85) .Ces composés ont été analysés et ces analyses ont conduit à la synthèse de 2 autres dérivés entre 1946 et 1948, à savoir, la prométhazine (PHENERGAN®) et la diéthazine (DIPARCOL®).

Bovet D., leur consacra plusieurs travaux de recherche concernant leurs propriétés antihistaminiques qui mena à leur commercialisation dans des indications en allergologie et dans le traitement de la maladie de Parkinson (82). Leur utilisation dans le domaine de la

psychiatrie est liée aux travaux de Laborit, dès 1947, en chirurgie lors l'utilisation en association aux barbituriques (86). Les travaux débutés par Laborit pour découvrir des composés chimiques apparentés ont été repris par Courvoisier ce qui a permis la synthèse de la Chlorpromazine en 1950 (87).

2. Découverte de la Chlorpromazine : « Révolution » pharmacologique en psychiatrie

Courvoisier S. démontra au cours de ses expériences l'action antihistaminique ainsi que parasympathique de la chlorpromazine lors d'essais chez le rongeur et le chien (87,88). Des essais ont été menés chez l'être humain lors de l'association avec les barbituriques en tant qu'adjuvant de l'anesthésiant. Il observa que les patients présentaient en préopératoire une attitude calme et détendue alors qu'il s'agit d'un moment particulièrement stressant pour ceux-ci (89). Cela aboutit à la commercialisation en 1952 du LARGACTIL® avec de nombreuses indications thérapeutiques pour celui qui fut nommé le « stabilisateur végétatif » dans le domaine de l'anesthésie, du stress chirurgical, des brûlures sévères et des troubles cardiovasculaires (Syndrome de Raynaud).

La 1ère utilisation, en association avec d'autres traitements, dans le domaine de la psychiatrie a eu lieu en 1952 (90). La chlorpromazine a été décrite comme le premier médicament d'une série qui enrichira la pratique de la psychiatrie. D'autres travaux ont été conduits par Delay J. et Deniker P. pour démontrer l'efficacité de la Chlorpromazine, seule, chez les patients psychotiques (91).

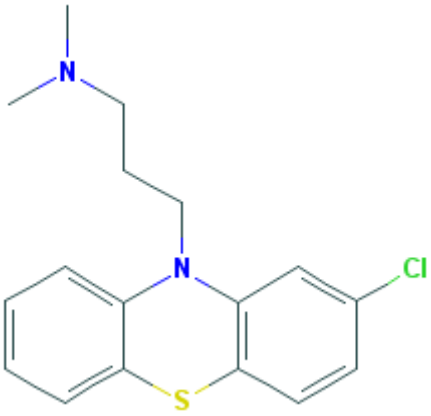


Figure 14 : Structure chimique de la chlorpromazine (92)

En 1954, Ekles J et Elkes C, publièrent la première étude en aveugle randomisée contrôlée sur la chlorpromazine versus placebo (93). Cette publication marqua le début de la psychopharmacologie comme nouvelle discipline (94).

L'association américaine de santé publique a remis le prix Lasker à Laborit H, Deniker P et Lehmann H. en 1957 pour récompenser l'introduction de la chlorpromazine en psychiatrie et la démonstration qu'un médicament peut influencer l'évolution clinique des psychoses majeures (3).

3. Développement des autres familles d'antipsychotiques typiques

La réserpine, un alcaloïde extrait de *Rauwolfa serpentina* (Apocynacées) fut le 2nd antipsychotique étudié, deux ans après la commercialisation de la chlorpromazine, bien qu'il soit connu de longue date en Inde par l'utilisation de ses racines (95).

Les similitudes d'action et d'effets indésirables entre la réserpine et la chlorpromazine participèrent à la réflexion sur la dénomination de cette nouvelle classe thérapeutique.

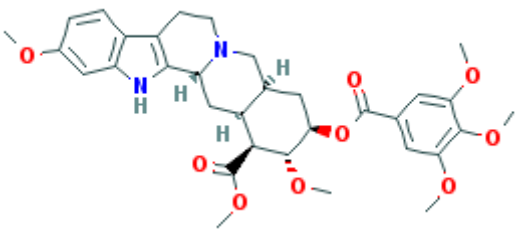


Figure 15 : Structure chimique de la réserpine (92)

A partir de 1954, de nombreuses nouvelles thérapeutiques issues de la famille des phénothiazines tel que la lévomépromazine (NOZINAN®) en 1957 (96) ont fait leur apparition sur le marché des médicaments neuroleptiques jusqu'à la découverte d'une nouvelle famille chimique, les dérivés de la butyrophénone, dont le chef de file est l'halopéridol (HALDOL®) en 1959 (97).

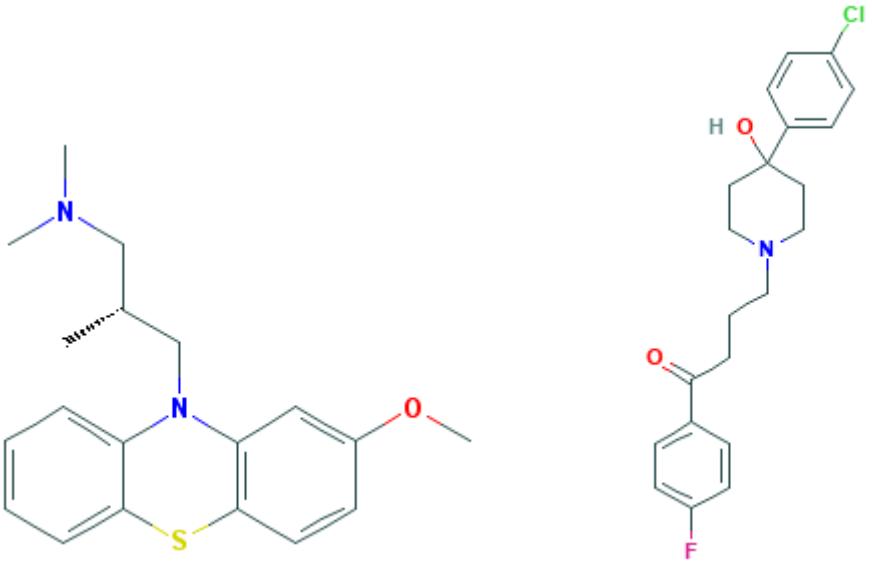


Figure 16 : Structure chimique de la lévomépromazine et de l'halopéridol (de gauche à droite) (92)

En suivant, de nouvelles familles chimiques ont été mises sur le marché, telles que les thioxanthènes avec le Zuclopenthixol (CLOPIXOL®) en 1962 (98), les benzamides avec le Sulpiride (DOGMATIL®) en 1968 (99) ou encore les oxazépines représentées par la loxapine (LOXAPAC®) en 1970 (100).

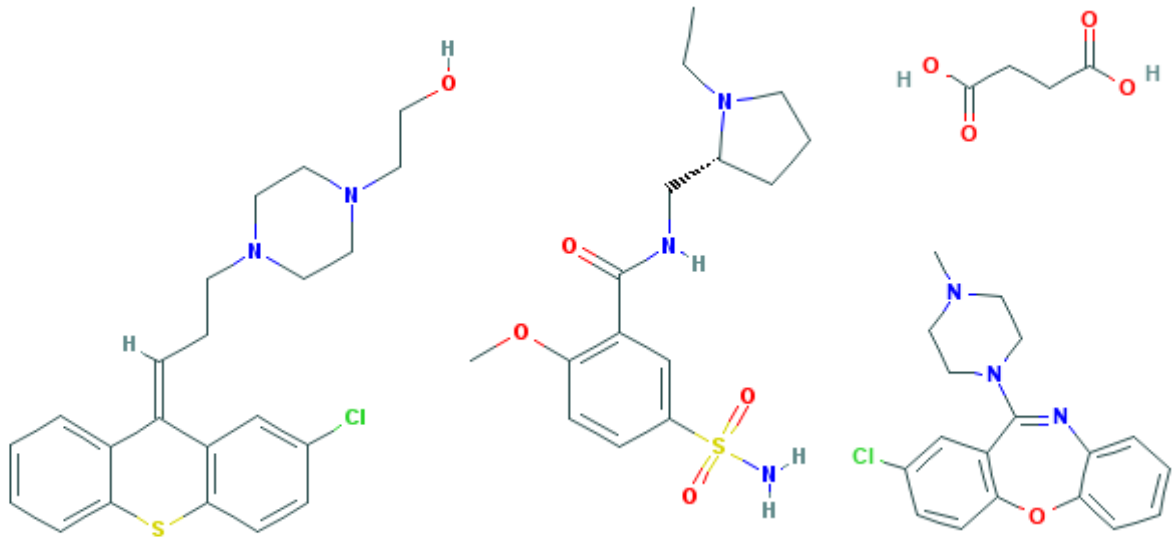


Figure 17 : Structure chimique du zuclopenthixol, du sulpiride et de la loxapine (de gauche à droite) (92)

De nos jours, la réserpine n'est plus classifiée comme un antipsychotique mais comme un antihypertenseur (Code ATC : C02AA02) (101).

4. Définition des « neuroleptiques »

Delay J et Deniker P caractérisèrent l'utilisation de la chlorpromazine comme à l'origine d'un ralentissement de l'activité moteur, d'une indifférence affective et d'une neutralité émotionnelle (102). Leurs recherches marquèrent la genèse de la proposition des cinq critères de Delay J et Deniker P en Janvier 1957 auprès de l'académie française de médecine (103), listés ci-dessous :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice
- Diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Réduction des psychoses
- Production d'effets neurologiques et végétatifs
- Action sous corticale dominante

Ils proposèrent ainsi la dénomination de « neuroleptique » (issue du grec « νεῦρον » pour le « nerf » et « ληπτικός » pour « de prise, disposé à prendre ») pour caractériser tout médicament répondant à ces critères. Ils correspondent, de nos jours, aux antipsychotiques ou neuroleptiques dits typiques. Cette dénomination d'AP émana des psychiatres américains qui ne voulaient pas définir un médicament par ses effets indésirables mais bien par ses effets pharmacodynamiques, ainsi ils les nommèrent, tout d'abord, « tranquillisants » puis « tranquillisants majeurs » avant de retenir le terme « antipsychotiques » (104).

Par la suite, le terme « antipsychotique » (AP) sera préférentiellement utilisé pour uniformiser le discours.

5. Mécanisme d'action des neuroleptiques typiques

De nombreuses hypothèses successives ont vu le jour au cours des années 1950. Les premières recherches ont eu lieu avec la chlorpromazine en 1954 qui agirait au niveau du tronc cérébral avec une activité préférentielle sur la formation réticulée activatrice ascendante et descendante (105,106) mais également en inversant l'action périphérique de l'adrénaline ou au niveau de l'axe hypothalamique-hypophysaire (107).

Winkelman a défendu le mécanisme d'action proposé par Laborit H. stipulant une modification des transmissions synaptiques au niveau de la jonction entre le diencéphale et les aires corticales (108).

Il fallut attendre les travaux de deux psychopharmacologistes suédois en 1963, Carlsson A et Lindqvist M, pour voir apparaître l'hypothèse d'un mécanisme dopaminergique. Ils étudièrent la faculté de la chlorpromazine et de l'halopéridol à se lier aux récepteurs dopaminergiques postsynaptiques et de prévenir le relargage de dopamine au niveau présynaptique (109). Ils furent récompensés par le prix Nobel de Médecine en 2000, associés à 2 autres chercheurs, pour leurs travaux.

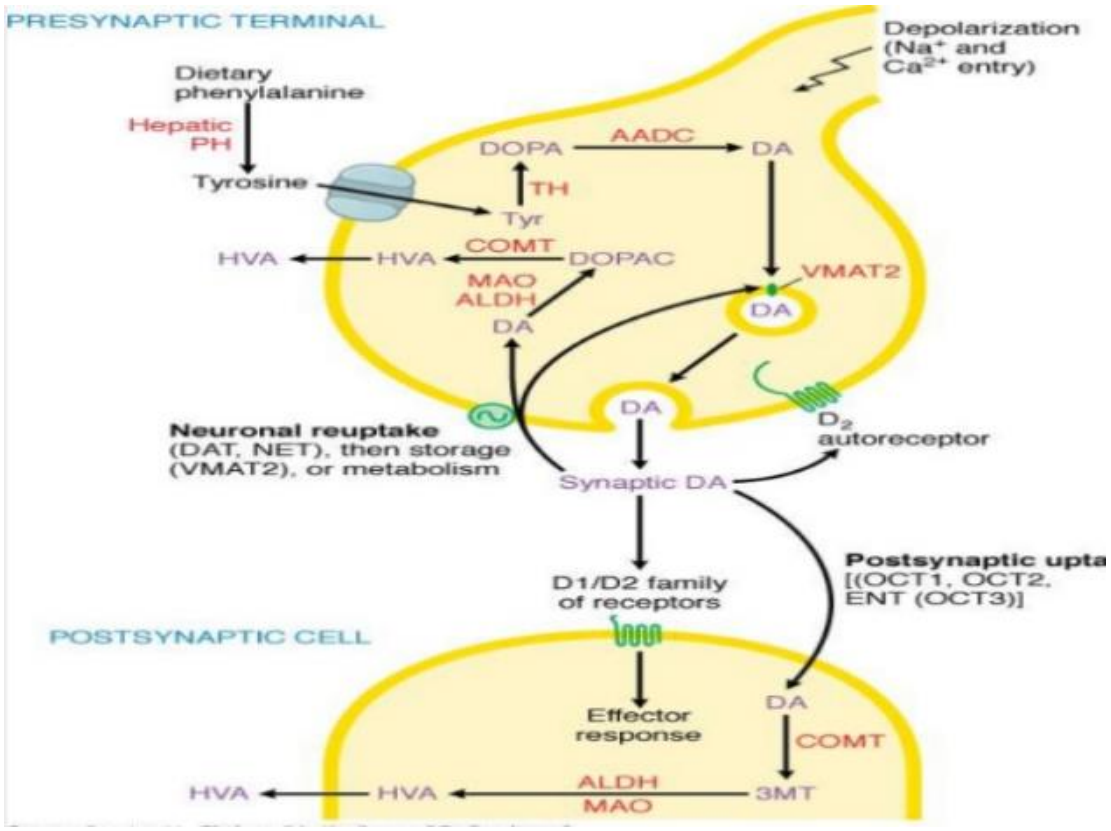


Figure 18 : Représentation schématique du cycle de la dopamine au niveau de la fente synaptique (110)

Ils ont ainsi permis à plusieurs auteurs de formuler ladite hypothèse d'un mécanisme dopaminergique dans la schizophrénie (6) en se basant également sur les effets rapportés de différentes substances illicites (LSD, Cocaïne, Amphétamines) à l'origine de manifestations proches d'un état psychotique (111).

Les neuroleptiques typiques se caractérisent donc par une action d'antagoniste central des récepteurs dopaminergiques de type 2 (récepteurs D2, D3 et D4) pour lesquels leurs affinités aux différents sous-types varient selon les molécules. La figure N°19 illustre ainsi la corrélation entre l'affinité aux récepteurs D2-like des différents neuroleptiques et leur efficacité clinique contrairement aux récepteurs D1-like (récepteurs D1 et D5).

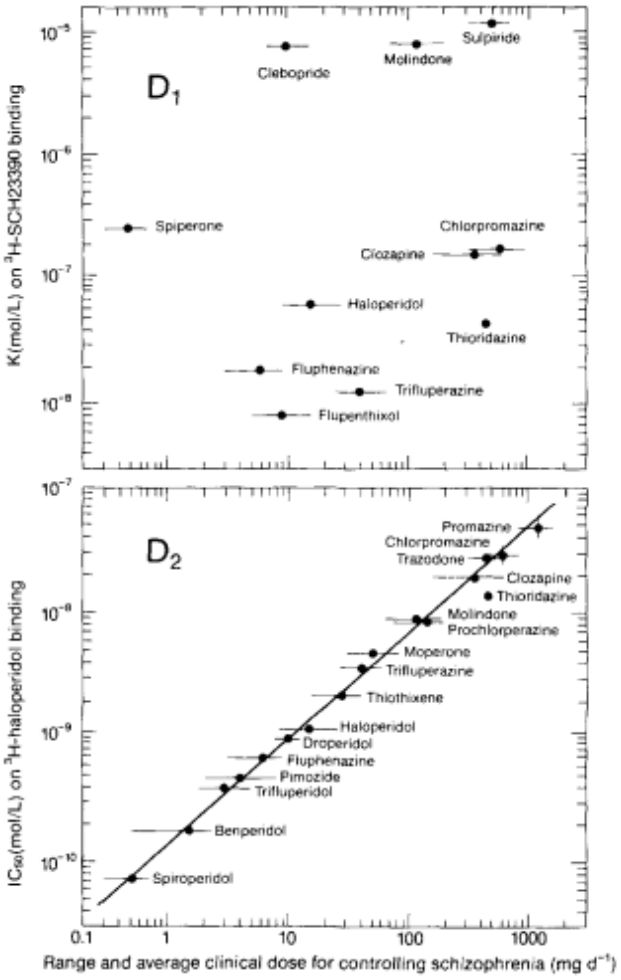


Figure 19 : Expression de la constante de dissociation pour le récepteur D_1 des neuroleptiques versus Expression de la capacité des neuroleptiques à inhiber 50% de la liaison spécifique du [^{3}H] Halopéridol au récepteur D_2 (6)

Ils agissent sur différents sites du système dopaminergique tels que l'illustre la figure N°20 à l'origine de différents effets thérapeutiques mais également indésirables.

Au niveau de la voie dopaminergique méso-limbique (qui gère les émotions et contrôle la motivation), les neuroleptiques affectent l'hyperactivité dopaminergique sous corticale permettant une diminution de l'agressivité et de l'agitation. Cette voie est également impliquée dans les troubles liés à l'usage de substances (TLUS) illicites au niveau du nucleus accumbens (112).

Au niveau de la voie dopaminergique méso-corticale (siège de la planification), les neuroleptiques favorisent la création d'un état d'indifférence psychomotrice bien qu'ils puissent également favoriser l'apparition de symptômes négatifs, et des déficits attentionnels et/ou exécutifs (113).

Le blocage de la voie dopaminergique nigro-striée est à l'origine des syndromes extrapyramidaux (SEP), rapidement observés lors des premiers essais chez l'homme dès 1954 (4), affectant 38.9% des patients traités d'après la première étude épidémiologique en 1961 (114).

Ils peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome parkinsonien, de dyskinésies aiguës ou d'une akathisie, dose-dépendants. L'utilisation à long terme des neuroleptiques peut entraîner une hypersensibilisation de ces récepteurs, à l'origine de dyskinésies tardives (115).

Au niveau de la voie tubéro-infundibulaire, l'effet des neuroleptiques entraîne une diminution de l'effet inhibiteur sur la sécrétion de prolactine normalement exercée par la dopamine au niveau de l'hypophyse.

Cet effet peut donc conduire à l'apparition d'une hyperprolactinémie (116) avec pour conséquences possibles une aménorrhée et/ou galactorrhée chez la femme et d'une impuissance chez l'homme.

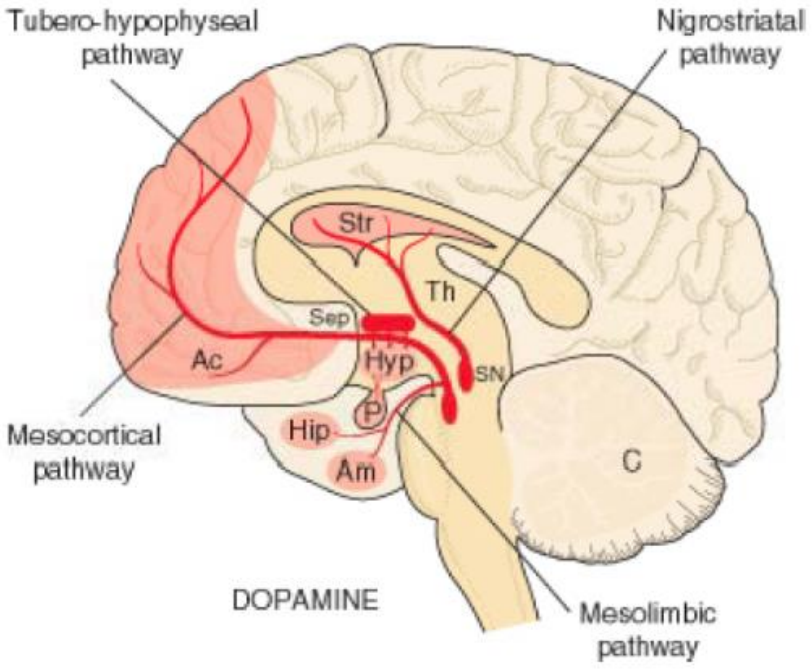


Figure 20 :Les différentes voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie (113)

Il a été établi qu'un taux d'occupation des récepteurs D2 bloqués de l'ordre de 65% au niveau du striatum est associé avec une efficacité clinique pour l'ensemble des neuroleptiques (117).

Les neuroleptiques typiques ont ainsi démontré le rôle de l'antagonisme des récepteurs type D2-like dans l'effet antipsychotique observé (118).

6. Une Action sur le système dopaminergique mais pas que…

Ces molécules disposent également d'affinité à divers niveaux pour différents récepteurs notamment pour les récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrénergiques (α_1, α_2), histaminergiques (H_1) et cholinergiques (M_1, M_2, M_3 et M_4) tels qu'illustrés ci-dessous sur la figure N°8 pour deux FGAPs, tous deux chefs de file de leur famille chimique.

Receptor affinities										
Medications	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	alpha1	alpha2	H1	M1	M3	M4
Haloperidol	2.6	1800	61	4700	17	600	260	10000	10000	10000
Chlorpromazine	3	3115	5.4	30	2.6	750	9	25	215	40

Tableau 7 : Expression de l'affinité des neuroleptiques (Ki) en fonction des récepteurs(119)

L'affinité pharmacologique des AP est associée à divers EI. Ainsi, une affinité pour les récepteurs M_1 et M_4 est associée à un risque majoré de sédation. De la même façon, une affinité pour les récepteurs H_1, 5-HT_{2C}, M_1 et M_3 est lié à un risque augmenté de prise de poids. Tandis qu'une affinité moindre pour les récepteurs M_1 et M_4 est corrélée avec un risque d'hyperprolactinémie (119). Il est à noter que cette relation n'est pas vérifiée, à l'heure actuelle, pour tous les effets indésirables tels que l'allongement de l'intervalle QT (119).

B. Les Neuroleptiques ou antipsychotiques de 2nde génération (SGAPs)

1. Découverte de la Clozapine

La clozapine, chef de file des dibenzodiazépines (Figure N°21), est le résultat de la recherche de psychiatres allemands associés à Stille G, dans le début des années 1960, afin de défaire le corolaire, jusque-là admis, que l'efficacité des AP était directement associée à l'apparition de SEP (120). Les premières études cliniques ont eu lieu en 1966 en Autriche (121) et en Allemagne (122), puis confirmées lors d'étude en double aveugle en Suisse en 1971 (123).

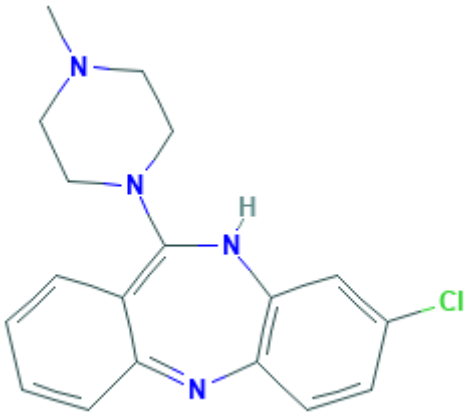


Figure 21 :Structure chimique de la clozapine (92)

Les résultats des études ont bien démontré une absence de SEP (124) mais également l'apparition d'agranulocytose pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient (125). L'analyse des études révéla l'existence d'un sous-groupe constitué de patients jusqu'ici résistants aux traitements pharmacologiques pour lesquels la clozapine présentait un intérêt thérapeutique. Le succès d'une étude clinique en double aveugle dans une population présentant une schizophrénie pharmaco-résistante avec un monitorage précis de la Numération Formule Sanguine (NFS) (126) a permis à la clozapine d'être commercialisée aux USA en 1990.

2. Développement des autres familles chimiques

La famille des benzamides a généré la découverte de plusieurs AP dérivés du sulpiride (Dogmatil®) en 1967 (127) et l'un des derniers fut l'amisulpride (Solian®) en 1990 par Sanofi-Aventis (128) très largement utilisé en Europe contrairement aux Etats-Unis. *A contrario* de nombreux SGAPs, il ne dispose pas d'affinité pour le récepteur 5-HT_{2A} mais pour le récepteur 5-HT_7.

En 1993, Johnson & Johnson commercialisa la risperidone (Risperdal®) (129), dérivé chimique des butyrophénones (Figure N°22) sur la base de la structure de l'halopéridol. Elle dispose d'une affinité de type antagoniste prépondérante pour les récepteurs 5-HT_{2A} et D_2, avec une affinité plus faible pour les récepteurs 5-HT_7, α_1, α_2 et H_1 (130).

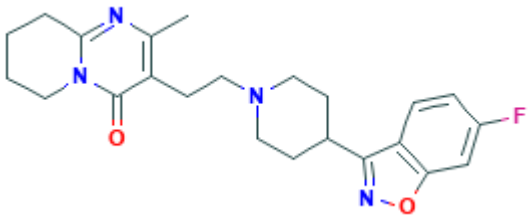


Figure 22 :Structure chimique de la rispéridone (92)

L'olanzapine (Zyprexa®) a été développé par les laboratoires Eli Lilly en 1996 (131). Il s'agit d'un dérivé de la structure tricyclique de la clozapine avec incorporation d'une fonction thiophène à la place d'un des cycles benzéniques, créant ainsi la famille chimique des thiénobenzodiazépines (Figure N°23). L'olanzapine dispose également d'une affinité antagoniste pour les récepteurs 5-HT_{2A}/D_2 et dans une moindre mesure pour les récepteurs H_1, 5-HT_{2C}, 5-HT_3, 5-HT_6, α_1 et M_1 à M_5. Elle dispose, en France, d'indications élargies à la prise en charge des épisodes maniaques modérés à sévères ainsi qu'à la prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

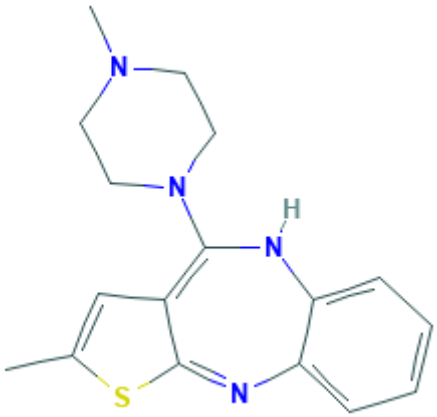


Figure 23 :Structure chimique de l'olanzapine (92)

En 1997, la quétiapine (Xeroquel®) est mise sur le marché par les laboratoires AstraZeneca. Similaire à la clozapine et à l'olanzapine, elle présente une structure tricyclique de la famille des thiénobenzodiazépines avec un groupement ethoxyéthanol sur le groupement pipérazine (Figure N°24). La quétiapine bénéficie d'une affinité antagoniste pour les récepteurs 5-HT_{2A} et, de manière relativement faible, pour le récepteur D_2, mais également pour les récepteurs 5-HT_{1A}, α_1, $\alpha 2$, M_1 et H_1 à un niveau élevé. Elle bénéficie d'indications élargies aux troubles

bipolaires et dépressifs sévères (11) pour lesquels son principal métabolite, la norquétiapine, semble jouer un rôle prépondérant pour son action antidépressive et anxiolytiques par son affinité pour les récepteurs $5HT_{1A}$ en tant qu'agoniste partiel (132). Sous forme de fumarate, la quétiapine dispose d'une forme pharmaceutique à libération prolongée permettant une seule administration journalière (au lieu de deux prises par jour) avec des paramètres pharmacocinétiques conservés tout en diminuant l'effet sédatif liée à la prise (133).

L'aripiprazole a été introduit sur le marché en 2002 par Bristol-Myers Squibb sous le nom d'Abilify®. Celui-ci offre la particularité de combiner une activité d'agoniste partiel D_2 et agoniste 5-HT_{1A}, qui lui a valu un temps d'appartenir à une hypothétique 3ème génération d'AP (134). L'aripiprazole s'accommode également d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{2C}, 5-HT_7, α_1 et H_1 tout en agissant en tant qu'inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine (ISRS) (Figure N°24). Il dispose d'indications élargies en France, dans les épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adulte ou l'adolescent de plus de 13 ans et dans la prévention de récidives d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.

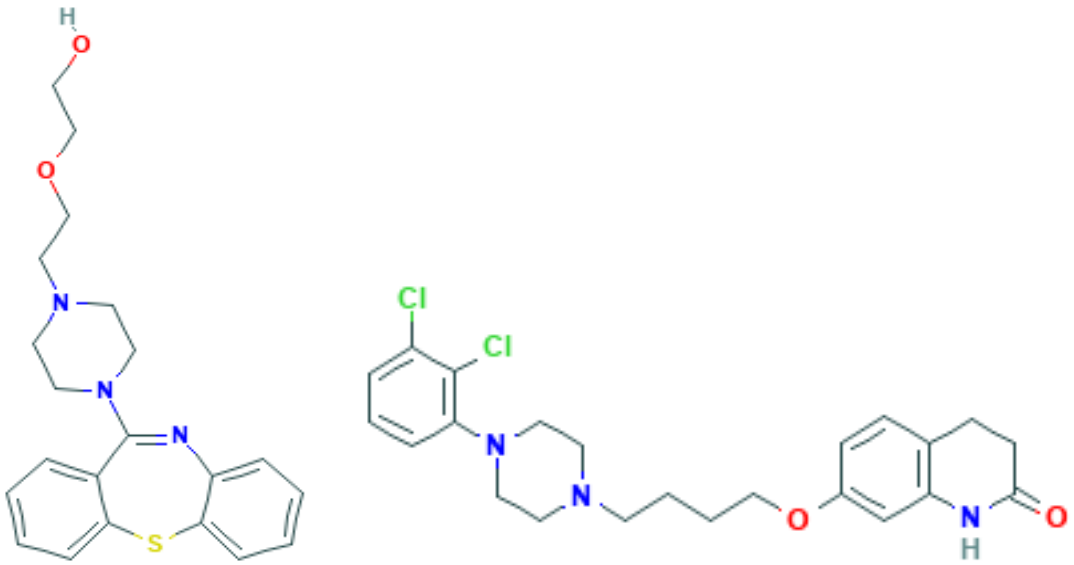


Figure 24 : Structure chimique de la quétiapine (à gauche) et l'aripiprazole (à droite) (92)

Le développement de ces grandes familles d'AP a été accompagné par la découverte du sertindole en 1996 qui se distinguait par sa structure chimique le classant comme dérivé phénylindole (Figure N°25). Son profil pharmacologique, en dehors de l'activité antagoniste pour les récepteurs 5-HT_{2A}/D_2 se démarquait par son activité très faible pour les récepteurs 5-

HT_{1A}, H_1 et M_1 jusqu'à M_5 lui conférant un potentiel sédatif faible et une absence d'effets indésirables de type anticholinergique (135). Il a cependant vu son autorisation de mise sur le marché suspendue du fait de nombreux cas d'allongement significatif de l'intervalle QT deux ans après sa commercialisation (136).

De la même façon, l'asénapine appartient de la famille des Oxépines (Figure N°25), proche structurellement de la clozapine et l'olanzapine, dont l'originalité vient d'une forte affinité pour les récepteurs 5-HT_6, α_1 et H_1 en complément de son affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} et D_2 (137).

Enfin, le zuclopenthixol est un dérivé thioxanthène (Figure N°25) associé à un antagonisme pour les récepteurs D1 et D2 mais aussi une forte affinité pour les récepteurs α_1 et la famille des récepteurs 5-HT_2 ainsi que, dans une faible mesure, pour les récepteurs H_1, α_2 et muscariniques (138).

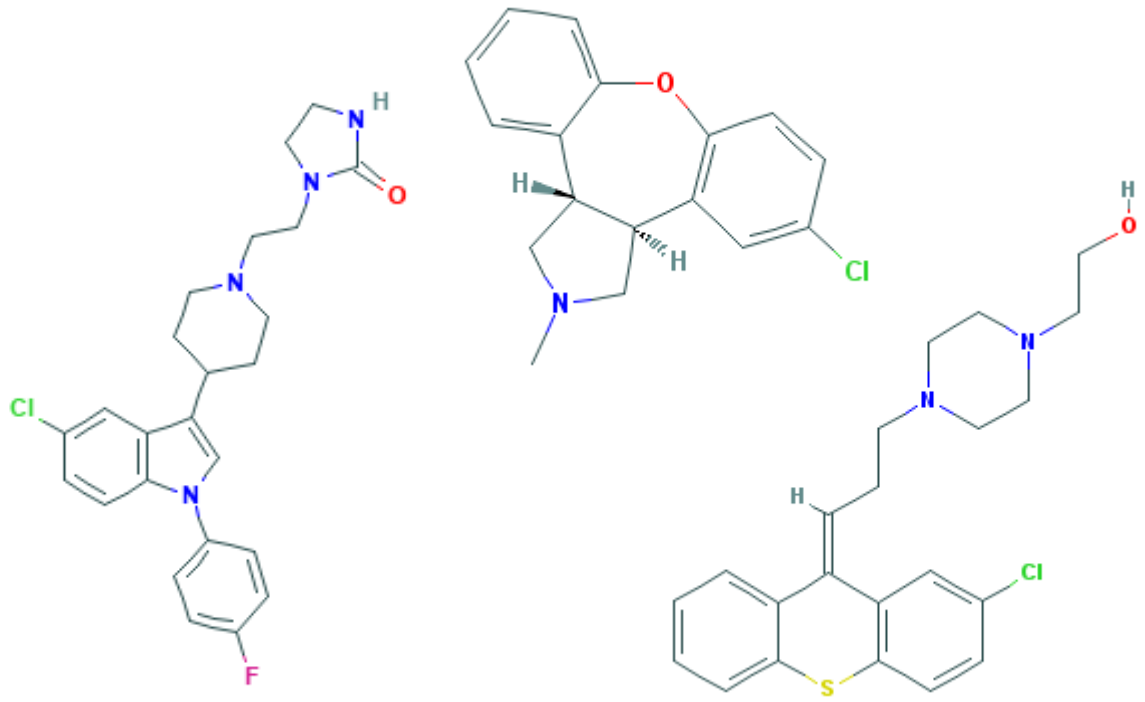


Figure 25 :Structure chimique de respectivement le Sertindole, l'Asénapine et le Zuclopenthixol (92)

Le brexpiprazole ou Rxulti®, développé par Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd, est l'un des derniers AP actuellement commercialisé depuis 2015 aux Etats-Unis, disposant d'un avis positif du « Committee for Medicinal Products for Human Use » (CHMP) à sa demande d'AMM européenne centralisée (139). C'est un dérivé de l'aripiprazole (Figure N°14) qui agit

en tant qu'agoniste partiel des récepteurs de la sérotonine 5-HT_{1A} et de la dopamine D_2 ainsi qu'antagoniste des récepteurs $\alpha_{1B/2C}$, de la 5-HT_{2A}. Il disposerait d'une activité intrinsèque plus faible que l'aripiprazole vis-à-vis du récepteur D_2. Ses indications seraient élargies aux épisodes dépressifs majeurs (EDM).

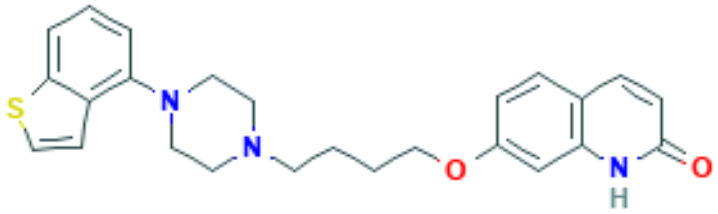


Figure 26 :Structure chimique du Brexpiprazole (92)

Chaque SGAPs dispose donc de profils pharmacologiques différents, ils sont résumés dans les tableaux ci-dessous en termes d'occupation des récepteurs et d'affinités.

Table 1 Receptor occupancy for the 15 antipsychotics of interest.

Antipsychotics	Adrenergic α_1 (%)	Adrenergic α_2 (%)	Dopamine D_2 (%)	Dopamine D_3 (%)	Histamine H_1 (%)	Muscarinic M_3 (%)	Serotonin 5-HT_{1A} (%)	Serotonin 5-HT_{2A} (%)	Serotonin 5-HT_{2C} (%)
Amisulpride	0.72	5.46	97.33	96.66	0.72	0.72	0.72	0.91	0.72
Aripiprazole	3.56	1.48	42.98	24.76	3.81	0.02	16.55	7.47	1.86
Asenapine	6.50	6.50	2.25	18.02	35.57	0.00	1.09	25.84	73.45
Chlorpromazine	68.85	0.74	3.62	43.96	37.31	3.24	0.14	33.11	13.00
Clozapine	68.27	7.89	5.97	3.77	86.40	26.31	4.30	62.55	49.01
Fluphenazine	1.42	0.02	18.58	18.58	0.72	0.01	0.01	0.07	0.03
Haloperidol	2.08	0.02	14.46	5.08	0.02	0.00	0.01	0.27	0.00
Olanzapine	2.21	0.60	6.24	5.48	64.19	3.61	0.11	44.47	19.84
Paliperidone	53.63	12.71	42.19	26.78	6.80	0.04	0.58	82.16	5.48
Perphenazine	0.06	0.00	1.17	1.84	0.07	0.00	0.00	0.12	0.00
Pimozide	0.03	0.00	2.66	4.15	0.01	0.00	0.01	0.14	0.00
Quetiapine	58.31	0.27	5.63	7.77	73.62	1.62	5.63	10.00	1.73
Risperidone	28.30	4.53	39.03	22.23	11.10	0.00	0.45	87.78	5.28
Sertindole	4.13	0.03	3.70	2.48	0.06	0.00	0.03	18.45	18.11
Sulpiride	0.35	5.26	52.58	87.49	0.02	1.73	21.78	0.14	0.18

Degrees of receptor occupancy were calculated according to an equation derived from the pharmacological receptor theory's model (Kenakin, 2004; Yamada et al., 2002).

Tableau 8 : Taux d'occupation des récepteurs pour 15 antipsychotiques d'intérêt: (140)

Receptor affinities

Medications	D2	5HT1A	5HT2A	5HT2C	alpha1	alpha2	H1	M1	M3	M4
Clozapine	210	160	2.59	4.8	6.8	158	3.1	1.4	204	27
Amisulpride	1.3	10000	2000	10000	7100	1600	10000	n/A	n/A	n/A
Olanzapine	20	610	1.5	4.1	44	280	0.08	2.5	622	350
Risperidone	3.77	190	0.15	32	2.7	8	5.2	10000	10000	10000
Paliperidone	2.8	480	1.2	48	10	80	3.4	10000	10000	10000
Zotepine	11	330	2.7	3.2	3.4	180	0.62	18	140	77
Haloperidol	2.6	1800	61	4700	17	600	260	10000	10000	10000
Quetiapine	770	300	31	3500	8.1	80	19	120	630	660
Aripiprazole	0.66	5.5	8.7	22	26	74	30	6780	3510	1520
Sertindole	2.7	2200	0.14	6	3.9	190	440	5000	n/A	n/A
Ziprasidone	2.6	1.9	0.12	0.9	2.6	154	4.6	300	10000	10000
Chlorpromazine	3	3115	5.4	30	2.6	750	9	25	215	40
Asenapine	8.9	8.6	10.15	10.46	8.9	9.5	9	5.09	4.5	5.09
Lurasidone	1.7	6.8	2	415	48	11	10000	10000	10000	10000
Iloperidone	3.3	33	0.2	14	0.31	3	12.3	4.898	3.311	8318

Tableau 9 : Expression de l'affinité des neuroleptiques (Ki) en fonction des récepteurs (modifié de (119))

3. Définition des antipsychotiques atypiques

Selon la majorité des auteurs, les antipsychotiques atypiques (SGAPs) se définissent par une efficacité sur les symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie. Ils sont dépourvus ou présentent peu de SEP et dyskinésies tardives. De plus, en fonction des molécules, ils ont peu ou pas d'action sur la production de prolactine (141).

Cette définition générale est cependant encore un débat, non clos à ce jour, pour déterminer quels sont les critères nécessaires pour classifier les AP entre les FGAPs et les SGAPs.

La première hypothèse de l'atypie des SGAPs est illustrée par le tableau suivant :

1. Decrease or absence of acute EPSE and TD
2. Increase of therapeutic efficacy toward positive, negative,. nor cognitive symptoms
3. Decrease or absence of capacity to elevate prolactin

Tableau 10 : Définition fondamentale des SGAPs (142)

Bruce J. Kinon et Jeffrey A. Lieberman ont été les premiers à analyser les différents critères cités dans la littérature en 1996 (142). Ils ont proposé une nouvelle définition des SGAPs qui est résumé dans le tableau ci-après :

1. Dose-response separation between pharmacologic functions
   - A. Acute EPSE vs. antipsychotic efficacy
   - B. Catalepsy induction
   - C. Inhibition of conditioned avoidance response vs. catalepsy
   - D. Inhibition of DA-induced locomotion vs. stereotypy
   - E. Treatment of psychosis in idiopathic parkinson's disease
   - F. Superior antipsychotic efficacy at typical dose range
2. Anatomic specificity of pharmacologic activities
   - A. Specific effect on limbic motor behaviors
   - B. Specific mesocorticolimbic effect on DA turnover and cell activity
   - C. Specific mesocorticolimbic effect on gene expression
   - D. Efficacy to reduce clinical symptoms of hypofrontality
3. Neurotransmitter receptor interactions and pharmacodynamics
   - A. Selectivity within D_1 and D_2 receptor subfamilies
   - B. Increased $5HT_2/D_2$ receptor affinity profile
   - C. Unique 5HT influence on DA mechanisms
   - D. Selectivity within the 5HT receptor subfamily
   - E. Significant adrenergic interaction
   - F. Significant muscarinic cholinergic interaction
   - G. Selective interaction with glutamatergic pathways
   - H. Neuroprotective effects mediated by NMDA receptor
   - I. Selective GABA interactions in prefrontal cortex

Tableau 11 : Bases conceptuelles de l'activité des SGAPs (142)

Ils ont émis l'hypothèse du rôle de la pharmacodynamie complexe des SGAPs dans leurs effets thérapeutiques et indésirables. Et ainsi, ils se sont défaits d'une définition basée sur des observations cliniques en termes d'efficacité et de sécurité de prescription.

Pour les auteurs, les SGAPs se distinguent par une séparation de la relation dose-dépendante nécessaire à induire une efficacité et un effet extrapyramidal.

Ensuite, une affinité supérieure pour la voie mésolimbique contrairement à la voie nigro-striée serait à l'origine de la différence dans la survenue de SEP du fait d'affinités pharmacologiques

différentes par aires anatomiques. Les profils d'affinité pour différents récepteurs (sérotoninergiques, adrénergiques, histaminergiques, et cholinergiques) sont, dans un troisième temps, à l'origine d'interaction avec les voies dopaminergiques modulant l'efficacité et les effets indésirables des SGAPs (142).

Gary Remington *et al* (143) ont réalisé une revue de la littérature sur un ensemble de 24 études en double aveugle sur les SGAPs en comparaison à un FGAPs en étudiant les 4 critères définissant les SGAPS à savoir la survenue de SEP, la prolactinémie, l'efficacité dans les schizophrénies réfractaires et enfin l'amélioration des symptômes négatifs.

Les résultats (Annexe 2 à 6) ont dévoilé un certain nombre de biais rendant toute comparaison limitée que ce soit par la taille des échantillons, les posologies prescrites des différents AP ou la durée des études (seules 4 études dépassèrent 10 semaines de suivi).

Mais également, un biais de sélection de population a été fréquemment rapporté en sélectionnant des participants en rémission partielle ou en échec de réponse aux FGAPs. Ils rendent l'interprétation d'une efficacité supérieure des SGAPs sur différents symptômes, toute relative. De même que l'inclusion de patients pour lesquels un anticholinergique antiparkinsonien est prescrit, faussant l'appréciation de la survenue de SEP.

Si l'interprétation est limitée, elle permet néanmoins d'en déduire devant l'hétérogénéité des résultats que le caractère d'atypie ne semble pas uniquement lié à des paramètres cliniques. Partant de ce constat, les auteurs font état de modèles pharmacologiques basés sur les profils d'affinité aux récepteurs.

Ces modèles (144–147) permettent effectivement de classifier les nouveaux AP en tant qu'atypique ou non mais ne permet d'expliquer les différences observées entre chaque molécule. Ainsi le ratio de Meltzer ne permet pas de prendre en compte toutes les subtilités pharmacologiques en plaçant la rispéridone et la clozapine au même niveau. Tout comme celui de Waddington JL suggère que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine présentent des caractéristiques identiques que les essais cliniques n'ont pas démontré (Annexe 6).

La notion d'antipsychotique atypique est donc un concept multidimensionnel que les modèles pharmacologiques et cliniques ne peuvent indépendamment vérifier pour expliciter les points communs mais également les spécificités de chacun d'entre eux.

Ces modèles permettent néanmoins de mettre à mal l'hypothèse d'un mécanisme d'action uniquement médié par un antagonisme dopaminergique D_2. Définir les SGAPs n'est pas chose

aisée, il a même été question pour certains auteurs d'arrêter de réaliser cette dichotomie des AP (148).

Ces modèles se basent sur différents paramètres listés dans le tableau ci-après :

Table 3 Three models for the categorization of novel antipsychotics based on receptor occupancy profiles

A Serotonin 5-HT_2/dopamine D_2 ratio model
Clozapine
Olanzapine
Quetiapine
Risperidone
Sertindole
Ziprasidone
B Multiple receptor model
D_2-5-HT_2-α_1 antagonists
Risperidone
Sertindole
Ziprasidone
Multireceptor antagonists D_2-5-HT_2-α_1+others e.g., cholinergic, histaminergic
Clozapine
Olanzapine
Quetiapine
C Combined serotonin 5-HT_2/Dopamine D_2 threshold model
High 5-HT_2/High D_2
Olanzapine
Risperidone
? Sertindole
? Ziprasidone
High 5-HT_2/Low D_2
Clozapine
Low 5-HT_2/Low D_2
Quetiapine

Tableau 12 : 3 modèles pharmacologiques pour caractériser les SGAPs(143)

4. Mécanisme d'action

a) Schizophrénie

Si, pour l'instant, aucun médicament n'a encore été décrit avec une activité antipsychotique sans une affinité particulière pour le récepteur D_2 (149), il n'en demeure pas moins que les différences observées avec les FGAPs en terme de profil de sécurité et de tolérance ont nécessairement un rationnel basé sur le mécanisme d'action de ses molécules.

Plusieurs théories ont été formulées (144,150,151) qui ont eu le mérite de favoriser la recherche à ce sujet au cours du temps, une seule théorie se détache à l'heure actuelle et elle sera développée ci-après.

(1) Théorie « Fast-off-D2 »

Suite à de nombreuses études menées lors de la mise sur le marché des FGAPs, il a été mis en avant l'existence de 5 types de récepteurs à la dopamine regroupé en deux groupes (152). Les types 1 et 5 forment le groupe « D_1-like » tandis que les types 2, 3, 4 sont regroupés sous le

terme de « D_2-like ». Le type 2 est le seul directement lié à l'activité clinique des AP (153) pouvant exister à un état d'affinité élevée pour la dopamine ou un état d'affinité faible (154), l'état d'affinité élevée ou « D_2 high » est physiologique.

Un taux d'occupation des récepteurs D_2 de 60 à 80% dans le striatum, mesuré à l'aide d'une tomographie par émission de positons (PET-scan) est associé à une efficacité clinique chez les FGAPs (155). A partir de la constante de dissociation (Ki) de la dopamine pour le récepteur « D_2 high », il a pu être déterminé les concentrations théoriques des différents AP pour occuper 50% et 75% des récepteurs.

Les concentrations théoriques à 75% d'occupation des récepteurs coïncident virtuellement avec les concentrations thérapeutiques retrouvées au niveau du liquide cérébrospinal pour une majorité d'AP à l'exception notable de 2 SGAPs, la clozapine (117) et la quetiapine (156).

Ces observations donnèrent lieu à la théorie de la dissociation rapide des SGAPs dit « Fast-off-D_2 » (157) qui se basent sur l'affinité plus faible des SGAPs et leur dissociation plus rapide comparées aux FGAPs vis-à-vis du récepteur D_2 tels qu'elles sont listées dans le tableau ci-après.

A la question de savoir comment une affinité plus faible et une dissociation plus rapide est responsable du caractère atypique des SGAPs, les auteurs avancèrent l'hypothèse que les médicaments ayant une dissociation plus rapide sont beaucoup plus sensibles aux poussées phasiques de la transmission de la dopamine, essentielles afin que la dopamine exerce ses effets physiologiques. Les SGAPs atténueraient la transmission de la dopamine tout en réduisant la distorsion de la signalisation physiologique séquentielle. Cela pourrait expliquer le fait que les SGAPs peuvent entraîner un effet antipsychotique avec un nombre faible de SEP ou d'hyperprolactinémie, une diminution des troubles cognitifs et une amélioration des symptômes négatifs secondaires (158).

Egalement, cette théorie justifie l'usage des SGAPs dans les psychoses induites par L-dopa chez les patients parkinsoniens, en se basant sur une déplétion de 90% de la dopamine chez les parkinsoniens. L'utilisatiopn de faibles doses (10% des doses usuelles thérapeutiques) permettrait ainsi à la dopamine déplacer du récepteur le SGAPs de manière compétitive, ce que ne permettrait pas les FGAPs, même à faible dose, du fait de leur haute affinité pour le récepteur D_2.

Table 1. Antipsychotic dissociation constants at doapmine and serotonin receptors

	K value, nM Dopamine D_2 receptor[a]	K value, nM 5-HT_{2A} receptor[b]	Ratio: D_2 K / 5-HT_{2A} K	K value, nM 5-HT_{2A} receptor[c]
M100,907 (not antipsychotic)	9000	0.2	45,000	0.3
Melperone (atypical)	152	180	0.84	110
Perlapine (atypical)	138	22	6.3	30
Quetiapine (atypical)	122[d]	135	0.9	270
Remoxipride (atypical)	67	6600	0.01	no effect
Clozapine (atypical)	63[e]	3.7[m]	17	6.4
Amoxapine (atypical)	21	0.6	35	3.6
Sulpiride-S (atypical)	9.9			no effect
Loxapine (typical)	9.6	2	4.8	4.2
Iloperidone (atypical)	5.4	0.2	27	
Olanzapine (atypical)	5.1[f]	2.5[m]	2	6.8
Molindone (typical)	4.9	5200	0.001	no effect
Ziprasidone (atypical)	2.7	3	0.9	
Sertindole (atypical)	2.3[g]	0.28[m]	8.2	0.1
Amisulpride-S (atypical)	1.8[h]			
Dopamine at D_2high	1.75[n]			
Raclopride (typical)	1.7[i]	4400	4E-04	
Prochlorperazine (typical)	1.7			
Moperone (typical)	1.6			87
Pimozide (typical)	1.4			2.2
Trifluperazine (typical)	1.4	8.8	0.16	130
Risperidone (atypical?)	1.1	0.2	5.5	1.8
Thioridazine (typical)	1.1	1.3	0.85	100
Chlorpromazine (typical)	0.99[j]	2	0.5	16
Chlorprothixene (typical)	0.7			
Haloperidol (typical)	0.55[k]	60	0.009	210
Fluphenazine (typical)	0.55	3.8	0.15	17
Droperidol (typical)	0.54			
Flupentixol-cis (typical)	0.38			7
Perphenazine (typical)	0.27			
Thiothixene-cis (typical)	0.15			320
Butaclamol-(+)(typical)	0.14			14
Spiperone (typical)	0.04[l]	0.57	0.07	1.6
Epidepride (typical)	0.036			
Nemonapride (typical)	0.014			

Tableau 13 : Expression des Ki des AP pour les récepteurs à la dopamine et à la sérotonine (157)

Cette hypothèse repose sur un paramètre et elle permet de discrimier la quasi-totalité des AP à quelques exceptions. La rispéridone, dont la position dans le tableau la rapproche des FGAPs, est connue pour être le SGAPs le moins atypique avec l'apparition de SEP dose dépendant dès 6mg par jour, dose qui peut être insuffisante pour une efficacité clinique (159). Mais la loxapine et la molindone sont présentes dans la partie haute du tableau alors qu'ils s'agissent de FGAPs. Les auteurs s'accordent à dire qu'il ne s'agit pas d'une frontière nette et précise mais que plus les AP sont de plus en plus atypiques à mesure que leur Ki augmente.

Si cette théorie ne permet d'expliciter l'efficacité de la clozapine seule dans les formes réfractaires de schizophrénie ou les différences de profils des SGAPs entre eux, elle semble, à ce jour, l'une des théories les plus aboutis sur le mécanisme médié par le récepteur D_2.

(2) Une théorie avec des limites

La théorie du « Fast-off-D_2 » semble être celle qui souffre le moins de contradiction et/ou d'exceptions et répondrait à la définition générale des SGAPs illustrée plus en amont dans le tableau N°10.

Elle n'est cependant pas suffisante tout comme la définition générale souffre de raccourcis et ses détracteurs continuent la recherche sur le sujet (160). Bien que les auteurs de la théorie du « Fast-off-D_2 » stipulent qu'un profil d'affinité pour de multiples récepteurs n'est ni nécessaire ni suffisant pour disposer d'une activité antipsychotique sans qu'il soit relié à une activité antagoniste D_2, ils reconnaissent volontiers que le caractère atypique des SGAPs est plus complexe que la première définition qu'il en a était faite.

Si les études pharmacologiques n'ont pas réussi, à ce jour, à mettre en avant de manière significative le profil d'affinité pour de multiples récepteurs dans le mécanisme d'action des SGAPs, il est possible que ces récepteurs tels que les récerteurs $5HT_{1A}$ ou NMDA, disposent d'un rôle dans d'autres mécanismes tels que dans la neuroprotection et la neurogénèse (161) dans le traitement de la schizophrénie, dont les épisodes psychotiques n'en sont, *in fine*, qu'un symptôme clinique.

b) TLUS

L'utilisation des SGAPs dans le cadre d'un co-diagnostic d'affections psychiatriques (schizophrénies et/ou troubles de l'humeur) et de TLUS a été tardivement étudiée (162), ces patients étant majoritairement exclus des essais cliniques (163). Par ailleurs, les effets secondaires extrapyramidaux et dysphoriques importants des FGAPs peuvent favoriser l'utilisation de drogues illicites dans le but de contrecarrer ces effets. Cette notion s'accorde avec l'hypothèse de l'automédication liée à l'abus de substance (164). Il est reconnu que les sujets présentant un TLUS sont plus sensibles aux effets secondaires des médicaments neuroleptiques, en particulier l'akathisie (165).

Des études précliniques ont montré que les SGAPs bloquent la libération de dopamine et de sérotonine induite par la cocaïne dans le noyau accumbens du cerveau du rat et réduit la

locomotion et le comportement stéréotypé chez le rat (166). Chez l'humain, le traitement par des SGAPs qui agissent de manière antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques, peut se traduire par une réduction des réponses conditionnées telles que le craving lié au circuit de la récompense. Cela peut être un des mécanismes entraînant une diminution de la consommation de substances (167–169).

Les études de neuro-imagerie chez les personnes atteints de TLUS ont montré des concentrations plus faibles de récepteurs dopaminergiques (170). Une concentration plus faible en récepteurs de dopamine est due à une augmentation persistante de la libération de dopamine dans le noyau accumbens induite par l'abus de substances par phénomène de tolérance (112). De plus, l'augmentation du craving a été associée à des taux de récepteurs dopaminergiques plus faibles pendant les périodes de sevrage prolongées (47).

Par conséquent, les médicaments à forte affinité pour les récepteurs de la dopamine, tels que les FGAPs, peuvent exacerber ou prolonger les états hypodopaminergiques du fait d'une occupation plus importante des récepteurs, entraînant une augmentation du craving (171) au contraire des SGAPs répondant à la théorie du « Fast-off-D2 » qui se dissocie rapidement des récepteurs D_2.

Le mécanisme d'action supposé des AP dans les TLUS est à ce jour peu étudié. Seules quelques hypothèses suggèrent à ce jour que les SGAPs, du fait de leur faible affinité et rapide dissociation des récepteurs D_2, disposent d'une efficacité en courcircuitant le circuit de la récompense du fait de leur occupation séquentielle des récepteurs et de leur profil d'antagoniste sérotoninergique (5-HT_{2A} mais également 5-TH_6, 5-TH_7) et/ou agoniste partiel (5-HT_{1A}).

1. Efficacité thérapeutique

a) Schizophrénie

Si la commercialisation des premiers FGAPs a été une révolution dans la prise en charge de la schizophrénie, 20-40% de patients ne répondaient pas à ces traitements (172). L'avènement des SGAPs a considérablement étendu le panel des thérapeutiques disponibles en termes de prise en charge. Si la promotion d'un profil de sécurité plus favorable avec moins d'effets indésirables a été à l'origine du développement des SGAPs, qu'en est-il d'un point de vue d'efficacité ?

(1) Clozapine, le « gold standard » des schizophrénies pharmaco-résistantes

La clozapine dispose d'un statut particulier au sein même des SGAPs, étant le premier membre à l'origine de cette dénomination (173). Dans un premier temps, vantée pour son absence de SEP puis décriée du fait d'un grand nombre d'effets indésirables dont certains mortels (5), elle a été finalement réintroduite suite à une étude démontrant sa supériorité aux FGAPs dans une sous-population, les schizophrénies pharmacorésistantes avec un taux de réponses à 6 semaines de 30% et de 60-70% à 6 mois (126), maintes fois redémontrés (174).

Elle reste, à ce jour, le seul antipsychotique à avoir démontré, dans une étude pharmacoépidémiologique de plus de 66.000 patients en Finlande, une diminution de la mortalité, toutes causes confondues (175), bien qu'elle soit principalement due à la prévention du risque suicidaire (176).

Enfin, la clozapine est efficace dans le traitement des psychoses induites par la L-dopa chez les parkinsoniens (177) et réduirait les TLUS chez les personnes ayant des pathologies psychiatriques (178).

Malgré un risque d'effets indésirables sévères voir mortels toujours présents avec notamment 0.8% d'agranulocytose au cours de la première année de traitement (5), une surveillance rigoureuse et régulière permet à cette SGAPs de garder une place de choix dans la schizophrénie pharmacorésistante (173).

(2) SGAPs et shizophrénies non pharmacorésistantes

(a) Etudes Coût-Efficacité

Du fait du coût élevé des SGAPs et de l'émergence des effets indésirables métaboliques, deux études, non financées par des laboratoires pharmaceutiques, ont analysé le rapport coût efficacité des SGAPs. L'étude en double aveugle CATIE (the US Clinical Antipsychotic Trials in Interventions Effectiveness) a inclue 1493 patients, durant 18 mois comparant plusieurs SGAPs (olanzapine, quetiapine, risperidone et ziprasidone) avec un FGAPs, la perphenazine (179). L'étude CUtLASS (the Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Study) dura 12 mois en ouvert et inclua 277 patients randomisés pour recevoir un FGAPs ou un SGAPs (180).

CATIE et CUtLASS ont conlut à aucune différence significative entre les FGAPs et les SGAPs en termes d'efficacité ou de tolérance. Ces 2 études ont cependant fait l'objet de nombreuses critiques (181) du fait de nombreux biais notamment de sélection avec l'inclusion de patients dont la gravité des symptômes psychotiques était modérée et qui étaient au moins partiellement résistants au traitement. De plus, 74% des patients de l'étude CATIE inclus ont été exclus de l'analyse du fait de rupture de suivi. De même, le concept d'inclure treize FGAPs différents et quatre SGAPs uniquement était problématique dans CUtLASS et ce d'autant plus que le sulpiride était le FGAPs le plus prescrit, or sa classification en tant que SGAPs ou FGAPs fait toujours débat (182,183). Pour l'ensemble de ses divers critères et en l'absence d'une analyse pertinente du vécu des patients et médecins dans l'utilisation des SGAPs, ces 2 études ne permirent pas de clôre le débat.

(b) Méta-analyses

En 2013 déjà, plus de 2500 essais cliniques contrôlés randomisés ont été menés sur les AP (184) dont une majorité avec une durée d'études de 6 semaines avec des patients généralement non représentatifs de la population. Plusieurs méta-analyses ont donc été réalisées pour comparer les SGAPs aux FGAPs. Si la première méta-analyse a dévoilé une supériorité des SGAPs vis-à-vis de l'halopéridol (185), et ce, sans tenir compte des doses employées d'halopéridol, les méta-analyses suivantes ne démontrèrent aucune différence entre les FGAPs et SGAPs (8,186).

De même, s'il a été rapporté que les FGAPs sont inefficaces contre le déficit coginitif induit par la schizophrénie voir néfastes dans le cadre d'une association à des anticholinergiques pour contrôler l'apparition de SEP (187), les SGAPs ont des résultats contradictoires. Là où des études cliniques avec les SGAPs démontrent des améliorations conséquentes (188) en accord aux modèles animaliers, les méta-analyses échouent à décrire une différence significative entre SGAPs et FGAPs.

Leutch S. *et al* (8) suggèrent une hétérogénéité trop importante des SGAPs entre eux, comme l'illustre la figure ci-dessous, pour conclure à une supériorité. Ils associent les précédents résultats de supériorité des SGAPs dans la survenue de SEP au choix du comparateur majoritaire, l'halopéridol qui dispose d'un potentiel élevé de SEP. Ils évoquent une nouvelle fois la possibilité de l'abandon de cette classification. Ils suggèrent qu'en tenant compte de leur profil, les SGAPs disposent d'un potentiel plus intéressant pour individualiser la prise en charge de la schizophrénie qu'en tant que SGAPs.

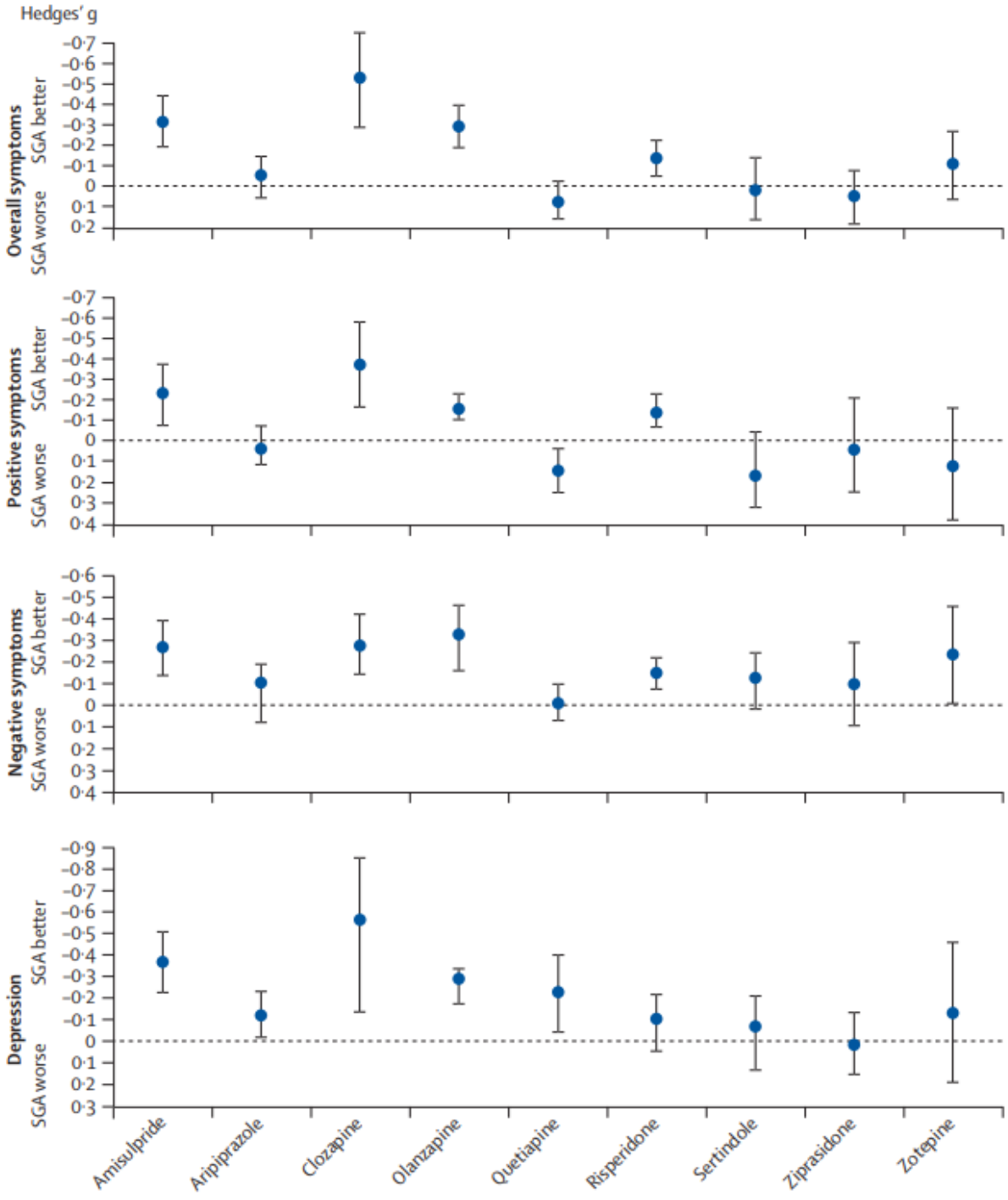


Figure 27 : FGAPs versus SGAPs dans divers domaines (8) (Les résultats sont significatifs à p <0,05 si les IC à 95% ne chevauchent pas l'axe des x. SGA = médicament antipsychotique de deuxième génération)

Si les méta-analyses décrivent une différence moins importante de SEP à dose efficiente et une efficacité similaire entre FGAPs et SGAPs, il n'en demeure pas moins en vie réelle que les

FGAPs sont utilisés à des doses élevées (189), dans un contexte de polymédication (190). Ce contexte est propice à une plus grande fréquence de SEP et autres effets indésirables ainsi, les SGAPs, à dose efficiente, pourraient améliorer la compliance en limitant les ruptures thérapeutiques. Des études prolongées sur le déficit cognitif chez le schizophrène à la suite d'un premier traitement par SGAPs seraient intéressantes à mener.

b) SGAPs & TLUS

Les premières études sur les FGAPs ont montré peu de résultats dans la prise en charge des patients schizophrènes atteints de TLUS (191) à l'exception du flupenthixol qui aurait un intérêt thérapeutique mineur (192). La mauvaise réponse aux FGAPs serait liée à l'hyperactivité du circuit de la récompense dans les TLUS avec pour conséquence des effets indésirables majorés (193).

(1) La clozapine

Suite aux premiers cas rapportés (194) suggérant une efficacité de la clozapine dans les TLUS associés à une schizophrénie, plusieurs études rétrospectives ou prospectives, ont été conduites (195,196). Elles ont montré une réduction de la sévérité des abus, du nombre de verres par jour dans le cadre de l'alcoolisme ou encore une amélioration les chances de sevrage à 6 mois.

Cependant, l'absence d'études randomisées contrôlées n'a pas permis pas de confirmer cette efficacité. De plus, les effets indésirables de la clozapine nécessitant une surveillance accrue sont peu propices à favoriser une plus grande utilisation dans cette population particulière souffrant de problèmes motivationnels importants (197).

(2) Les autres SGAPs

La rispéridone a été le second SGAPs le plus étudié dans le cadre d'un TLUS associé à un trouble psychotique dans plusieurs essais ciblant différentes substances illicites et/ou licites. La première étude pilote a suggéré une diminution du craving et du nombre de rechutes chez les patients dépendants à la cocaïne (198) tandis que d'autres auteurs ont démontré une réduction des abus d'opiacés associés à une amélioration des symptômes psychotiques (199).

L'olanzapine a connu un premier échec avec la cocaïne (200) où elle sembla aggraver le craving chez les patients dépendants avant le succès dans deux études en double aveugle en termes de sevrage à 12 mois (201) pour de nombreuses substances (dont alcool, cocaïne, cannabis) et de diminution du craving à 6 semaines pour la cocaïne (202).

D’autres études ont étudié, plus tardivement, la quétiapine (203) et l’aripiprazole (204) avec des résultats encourageants en terme d’amélioration de l’humeur et des troubles dépressifs. La relative bonne tolérance de la quétiapine conduisit à plusieurs essais pour différentes substances que ce soit l’alcool (205), la cocaïne (206), les opioïdes (207) ou en cas de TLUS multiples (208). La quétiapine a démontré des résultats positifs pour l’ensemble de ces indications sauf pour la cocaïne en tant que traitement de la dépendance.

Ces résultats encourageants souffrent cependant de nombreuses limites pour l’ensemble de ces molécules. La majorité des études ont inclu un faible nombre de patient (de 8 à 30 patients) lors d’essais en ouvert et en l’absence de comparateur. Qu’en est-il lors d’essais en double aveugle randomisés ?

(3) Les études comparatives

Une première étude rétrospective a comparé plusieurs SGAPs et FGAPs sur une période de 3 ans chez 55 patients (209). Elle a démontré une différence significative pour la rispéridone et la ziprasidone versus les autres antypsychotiques avec une durée de maintenance du traitement doublé, suggérant un succès du programme d’accompagnement au sevrage chez les personnes schizophrènes. Cette étude met également en avant le rôle de l’abstinence en cigarettes imposée comme un biais possible du fait d’un arrêt de l’induction enzymatique du CYP1A2 lié à ses constituants. L’olanzapine, l’halopéridol et la fluphénazine sont métabolisés par ce cytochrome et donc après sevrage tabagique, une élévation des concentrations plasmatiques pour une même dose prescrite pourrait avoir occasionné des EI potentiellement à l’origine d’un nombre de rupture du traitement plus important.

Pour l’olanzapine, Sayers et al. (210) n’ont pas mis en évidence de différence significative entre l’halopéridol et l’olanzapine lors d’un essai randomisé contrôlé prospectif, que ce soit en termes de dépistage urinaire toxicologique ou de décompensation psychotique.

Une méta-analyse a été publiée sur l’effet de la rispéridone en comparaison avec des FGAPs ou SGAPs (211,212), elle échoua à démontrer la supériorité de la rispéridone du fait de nombreux biais dont des biais de performance, d'attrition.

L’arrivée des formes injectable LP a également donné lieu à l’étude de leur utilisation dans le cadre des TLUS du fait des problèmes d’observance des patients schizophrènes, estimé de 25 à 60% des patients selon les études (213,214). Une revue de la littérature (215) suggère que la

forme injectable est supérieure à la forme orale tout en tempérant leurs propos du fait d'un nombre réduit d'essais cliniques de qualité méthodologique.

Si les premières données ont été stimulantes pour définir comme thérapeutique de choix les SGAPs dans le cadre de schizophrénies associées à des TLUS, les études plus robustes méthologiquement n'ont pas permis de confirmer, en l'état, cette tendance. Si les formes injectables semblent apporter un avantage dans la prise en charge de cette pathologie complexe, l'ensemble des auteurs (212,216) s'accordent à souhaiter l'émergence d'études suffisamment robustes en terme d'effectifs, de durée, d'études et de design pour confirmer cette indication pour une population souvent exclue des études pour obtention de l'AMM.

2. Effets indésirables & toxicités des SGAPs

Le profil de sécurité plus fiable des SGAPs a été l'un des premiers arguments développés par les laboratoires pharmaceutiques pour caractériser la nouvelle génération d'AP. Il a donc été étudié dans de nombreuses études la survenue d'EI en aiguë ainsi qu'en cas d'intoxication.

a) Effets indésirables

Les SGAPs présentent des profils d'EI différents des FGAPs, ils sont résumés dans le tableau ci-dessous et seront illustrés dans les paragraphes suivants.

Tableau VIII. Effets indésirables des principaux NL (d'après 126).

Effets indésirables	Halopéridol	Amisulpride	Aripiprazole	Clozapine	Olanzapine	Palipéridone	Quétiapine	Rispéridone
Akathisie* / Syndrome parkinsonien	+++	0/+	+	0	0/(+)	0/++	0/(+)	0/++
Dyskinésie* tardive	+++	(+)	(+)	0	(+)	(+)	?	(+)
Epilepsie	+	0	(+)	++	0	0	0	0
Allongement de l'intervalle QTc	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Hyperglycémies	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++
Dyslipidémies	(+)	(+)	0	+++	+++	++	++	++
Constipation	+	++	0	+++	++	++	+	++
Hypotension	++	0	+	(+)	(+)	++	++	++
Agranulocytose	0/(+)	0/(+)	0/(+)	+	0/(+)	0/(+)	0/(+)	0/(+)
Prise de poids	+	+	(+)	+++	+++	++	++	++
Hyperprolactinémie	+++	+++	0	0	(+)	++	(+)	++
Galactorrhée	++	++	0	0	+	++	0	++
Dysménorrhée	++	++	0	0	+	++	(+)	++
Sédation	+	0/(+)	0	+++	+/++	+	++	+
Syndrome malin des NL	+	?	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

0 : pas de risque ; (+) : rare ou pas différent du placebo ; + : peu fréquent (<1%) ; ++ : fréquent (<10%) ; +++ : très fréquent (>10%) ; ? : données insuffisantes pour conclure ; prise de poids sur 6 à 10 semaines : + : faible (0-1,5kg) ; ++ : modérée (1,5 – 3 kg) ; +++ : importante (>3kg)

Tableau 14 : Effets indésirables des différents AP (7)

(1) Syndromes Extrapyramidaux & Dyskinésies tardives

Malgré l'existence de critiques sur les différences entre les FGAPs et les SGAPs, la survenue de SEP a été largement décrite dans la littérature (179,180) comme étant significativement moins importante.

Le système sérotoninergique est supposé inhiber la transmission dopaminergique dans la voie nigro-striatale et le cortex pré-frontal en stimulant les récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A}. Par ce mécanisme, il a été suggéré que les AP ayant une plus grande affinité pour 5-HT_{2C} et 5-HT_{2A} inhibent la libération de dopamine, les SGAPs seraient donc moins susceptibles de provoquer des SEP (217).

Une méta-analyse de plusieurs méta-analyses a classé le risque relatif de SEP, d'après les études versus placebo, à partir des données de prescription d'antiparkinsoniens, comme l'illustre la figure ci-dessous.

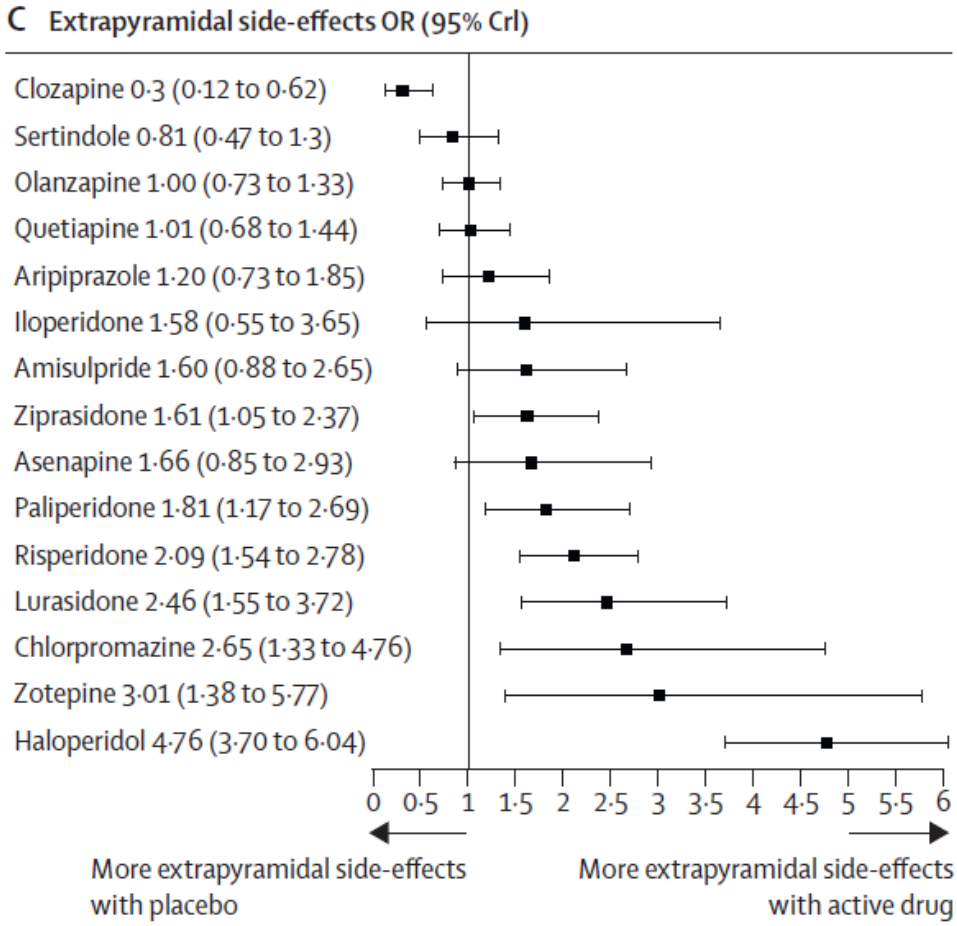


Figure 28 : Expression de la propension des différents AP à induire des SEP (218)

Si les FGAPs présentent le plus grand risque relatif de SEP, la chlorpromazine ne diffère pas de manière significative par rapport que la plupart des SGAPs. Le fait que plusieurs SGAPs induisent de manière significative plus de SEP que le placebo a conduit les auteurs à exclure la survenue de SEP comme un argument justifiant la classification des AP en deux générations (218).

La survenue de SEP aiguës et subaiguës prédit le risque du développement de dyskinésies tardives (219). Une revue de la littérature sur des études d'un an a conclu à un risque moindre de survenue de dyskinésies tardives pour les SGAPs (220). En tenant compte que la mortalité est augmentée chez les patients ayant un antécédent de dyskinésie tardive (221), l'utilisation des SGAPs serait en faveur d'une mortalité, liée aux dyskinésies tardives, diminuée (187).

(2) Troubles métaboliques

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies du métabolisme du glucose pendant le traitement par SGAPs, en particulier l'olanzapine (222). De plus, un nombre croissant d'études ont signalé un risque accru d'hyperglycémie, de diabète, de dérèglement lipidiques et d'acidocétose chez les patients traités par SGAPs (223). Ces EI graves ont progressivement suscité des inquiétudes quant à une association possible entre ces effets métaboliques et les SGAPs (224), pouvant nuire à la compliance des patients du fait d'une augmentation de poids.

De grandes études épidémiologiques ont fourni des preuves contradictoires concernant le risque relatif de diabète observé en association avec l'utilisation de différents antipsychotiques (225,226). Leurs auteurs s'accordent à dire que leurs études se basent sur des preuves indirectes (peu d'entre elles ont évalué directement les variations de la glycémie), généralement en l'absence de comparateur ou présentent bias de sélection de population.

Une méta-analyse (227) sur les 12 AP les plus prescrits parmi 47 études a démontré que l'olanzapine expose le patient à un risque d'augmentation de la glycémie plus important comparé à un placebo (illustré ci-dessous) ou comparé à la ziprasidone, la lurasidone ou la rispéridone.

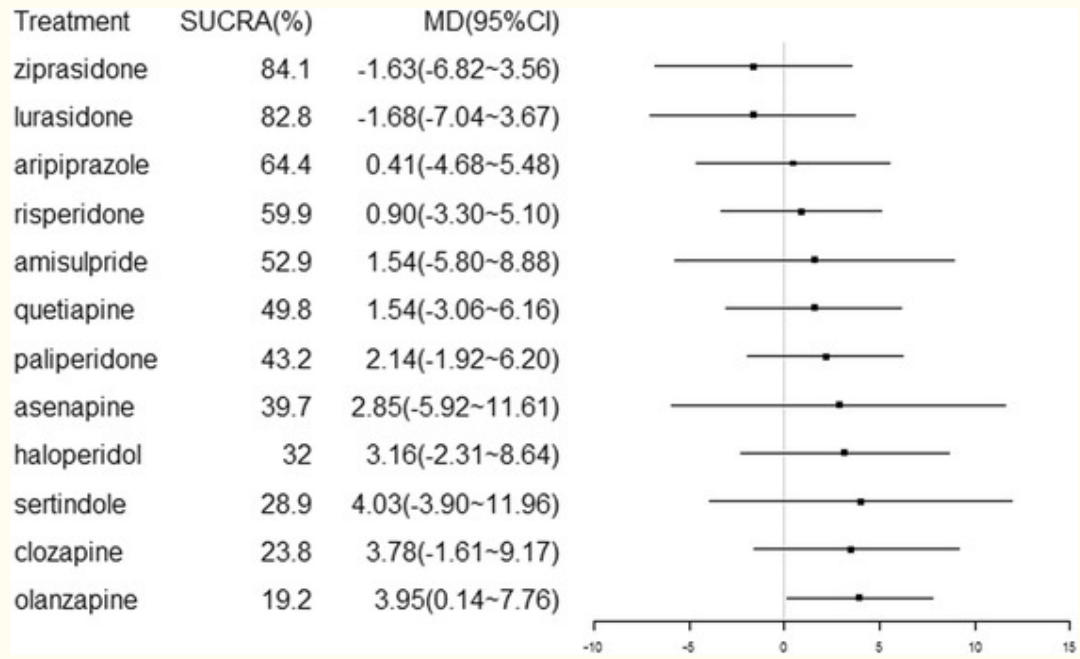


Figure 29 : Expression des variations des concentrations de glucose pour les différents AP à l'aide de l'outil « SUCRA » (surface under the cumulative ranking) (227)

La ziprasidone et la lurasidone étaient associées à des modifications minimales de la glycémie par rapport aux autres antipsychotiques.

Si cette étude permet d'étayer un risque majoré de diabète et de prise en poids en lien avec l'olanzapine, elle ne met pas en avant de risque majoré pour les SGAPs, contrairement à ce qu'il a pu être avancé (228). Les FGAPs, à l'image de l'halopéridol, ne semblent pas disposer d'une supériorité par rapport aux SGAPs pris dans leur ensemble, bien que les auteurs reconnaissent que le faible nombre de FGAPs ne permet pas de conclure à ce sujet.

(3) Allongement de l'espace QT

L'allongement de l'espace QT corrigé (QTc) peut être à l'origine d'arythmies ventriculaires et de torsade de pointes (229), pouvant engager le pronostic vital des patients (230).

Le premier AP pour lequel ont été rapportés des allongements de l'intervalle QTc est la thioridazine (231). Les phénothiazines sont surreprésentées parmi les cas rapportés de mort subite en lien avec des AP (232).

Le mécanisme d'action de cet allongement de l'intervalle QTc ne semble pas lié à la pharmacologie des antipsychotiques (233). Cette théorie a été appuyée par les résultats d'une

méta-analyse qui n'a pas permis de démontrer un lien significatif entre les différents profils pharmacologiques des AP et l'allongement de l'intervalle QTc (119).

Le mécanisme à l'origine d'une prolongation l'intervalle QT serait lié aux canaux potassiques hERG qui sont principalement responsables de la repolarisation ventriculaire (234).

L'analyse des données de méta-analyse a suggéré un risque majoré pour le sertindole par rapport aux autres AP (218). Les données disponibles pour plusieurs AP sont présentées dans le graphique ci-dessous.

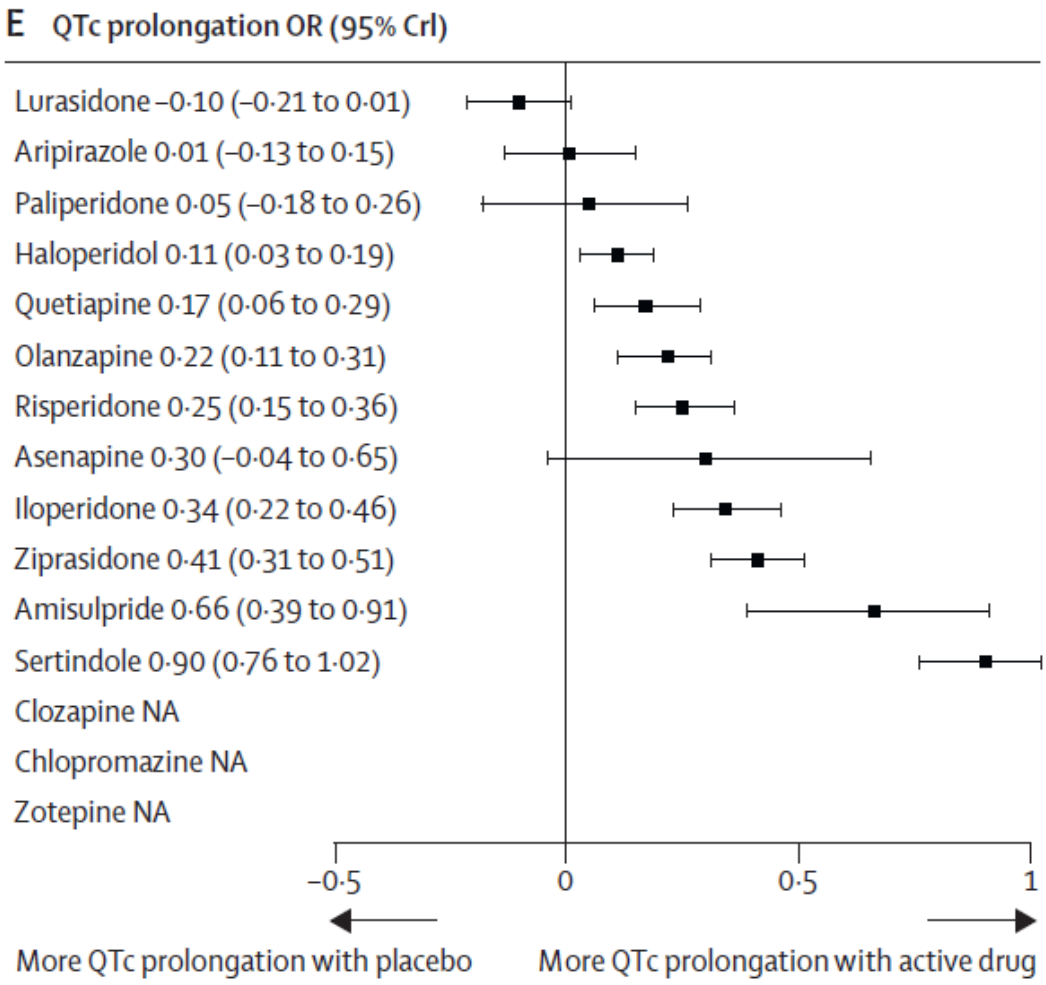


Figure 30 : Expression de la propension des différents AP à induire une prolongation de l'intervalle QTc (218)

Lors d'une large étude (n=9858) randomisée contrôlée, le sertindole a été associé à une augmentation de la mortalité cardiaque versus rispéridone (235).

Les données de littérature s'accordent à dire que si les SGAPs sont associés à un risque augmentée d'allongement de l'espace QTc, ils semblent moins à risque que les FGAPs

d'induire des conséquences cliniques à type de torsades de pointes, à l'exception du sertindole (234). Ils s'appuient également sur la faible prévalence dans les bases de pharmacovigilance de cas rapportés pour ses SGAPs (236). Pour conclure, une stratification du risque de l'allongement de l'espace QT et du risque de torsades de pointes a été proposée par les auteurs dans le tableau ci-après.

	Association with QTc Prolongation	Association with Torsades de Pointes
High risk		
Thioridazine	+++	+++
Haloperidol (IV)	+++	+++
Ziprasidone	+++	+
Moderate risk		
Fluphenazine	++	–
Haloperidol (PO/IM)	++	++
Iloperidone	++	–
Paliperidone	++	–
Risperidone	+	+
Low risk		
Asenapine	+	–
Lurasidone	+	–
Olanzapine	+	+
Quetiapine	+	+
Minimal risk		
Aripiprazole	–	–

IV = intravenous; PO = orally; IM = intramuscularly.

Tableau 15 : Stratification du risque d'allongement de l'intervalle QTc pour les médicaments antipsychotiques couramment utilisés (234)

(4) Formes LP injectables, des risques différents

Par suite de la commercialisation de différentes formes injectables LP de SGAPs (SGAPLPs), plusieurs études ont étudié la sécurité de ces médicaments. Les méta-analyses n'ont pas mis en

évidence de différence significative dans les décès toutes causes confondues et les décès dus au suicide entre les AP injectable LP versus placebo ou versus formes orales (237).

Une première méta-analyse des SGAPLPs en termes d'EI a révélé un taux d'incidence significativement plus important de SEP comparés au placebo (RR (Risque Relatif) = 2.037, P < 0.001) ou aux formes orales (RR = 1.451, P = 0.048) (238). Une seconde méta-analyse n'a pas montré pas de différence significative dans plus de 90% des EI rapportés entre les formes orales et les SGAPLPs (239). Concernant les SEP, le nombre de cas d'akinésie était augmenté pour les SGAPLPs. Les auteurs estiment possible une augmentation des cas de SEP pour les SGAPLPs mais de sévérité mineure à modérée.

Un EI potentiellement grave a été identifié pour la forme SGAPLPs d'olanzapine ZYPADHERA®, olanzapine pamoate monohydraté): il s'agit du syndrome de délire / sédation post-injection (PDSS) (240). Il se caractérise par des symptômes liés à une sédation excessive et/ou à un délire. Ils se produisent peu de temps après l'injection et ressemblent à certains des symptômes du surdosage oral d'olanzapine (241).

Les études ont suggéré que le PDSS est lié à un passage d'olanzapine dans la voie sanguine. Cette exposition serait le résultat d'une injection intravasculaire partielle non intentionnelle ou d'une lésion des vaisseaux sanguins pendant l'injection (survenant même avec une technique d'injection appropriée) (241).

Des études ont été menées pour les autres SGAPLPs (242,243) mais aucune n'a mis en évidence de PDSS. Leurs auteurs suggèrent de rester vigilants, ce risque pourrait être mieux étudié dans le cadre d'une étude comparative entre SGAPLPs ou lors d'études observationnelles sur des populations plus larges.

(5) Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) a été décrit pour la première fois par les français Delay et Deniker en 1968 (244). Son incidence globale, bien qu'encore sous-estimée, varie entre 0,02% et 3,23% (245).

Les principaux symptômes du SMN sont l'hyperthermie (>38°) de cause inconnue, une rigidité insensible aux médicaments anticholinergiques, des modifications de l'état mental allant de la confusion au coma et des dysfonctionnements du système nerveux autonome à l'origine de tachycardie, diaphorèse profuse, hypertension et incontinence urinaire (245).

Les complications du SMN peuvent inclure plusieurs défaillances d'organes dont des défaillances rénales (insuffisance rénale myoglobinurique), pulmonaires (pneumonie, une embolie pulmonaire) et cardiaques (insuffisance cardiaque) voire une coagulation intravasculaire disséminée et des séquelles cognitives persistantes à long terme causées par une hypoxie et une hyperthermie prolongée (246).

Dans le cadre des SGAPs, une présentation atypique a été suggérée. Certains cas en lien avec la clozapine ont suggéré une incidence plus faible de la rigidité musculaire (247) tandis que les cas en lien avec la rispéridone ont présenté une incidence plus faible de l'hyperthermie (248).

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à une présentation atypique des SMN induits par des SGAPs mais plusieurs auteurs demandent une révision des critères diagnostiques du DSM-V avec l'utilisation d'une classification incluant différents sous-types de SMN (246).

(6) Cas particulier de la clozapine

Les nombreux EI de la clozapine sont à l'origine de la limitation de son utilisation.

En effet, la clozapine est à l'origine d'agranulocytose, éosinophilie, de sédation, d'effets secondaires métaboliques (diabète de type II et prise de poids), de crises myocloniques majeures ou encore de myocardite, hypersalivation, incontinence urinaire, transpiration et constipation (5).

Si la plupart d'entre-eux peuvent être pris en charge sans arrêt du traitement en prenant des mesures préventives ou correctrices dès leur apparition, il n'en est pas de même pour l'agranulocytose ou la myocardite (184).

Le risque d'agranulocytose est, durant le traitement, de 0,7 à 1% (249), la plupart du temps durant les six premiers mois, dès 6 semaines de traitement. Il décroit dans le temps durant les 6 prochains mois avec un risque de 0.7/1000 patients-années et après un an de 0.39/1,000 patients-années (250). La mortalité est estimée à 1/10.000 grâce aux mesures de suivi régulier de la N.F.S et à l'utilisation de facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF pour Granulocyte Colony-Stimulating Factor) et d'antibiotiques le cas échéant (173). En tenant compte de la réduction de la mortalité, notamment en termes de risque suicidaire (176), la clozapine dispose d'un bénéfice clinique important pour les schizophrénies pharmacorésistantes. Schulte avance même que la mortalité après 6 mois de traitement en lien avec l'agranulocytose semble comparable aux autres médicaments sans suivi spécifique (250).

Le risque de myocardite associé à un traitement par clozapine est estimé inférieur 0.1% (de 0.015% to 0.188%) dans la population mondiale, apparaissant principalement dans les 17 premiers jours (251) bien que la prévalence semble plus élevée en Australie, 0.7-1.2% (252). Ces différences peuvent s'expliquer par l'absence de symptomatologie spécifique des myocardites, certaines pouvant être sans conséquence clinique, entraînant une sous-déclaration. De plus, une tachycardie est présente jusqu'à 85% des cas lors de l'initiation, rendant difficile son interprétation (253). Si certains auteurs suspectent une incidence plus importante de myocardite jusqu'à 3% (254), il s'agirait principalement de formes modérées qu'une surveillance plus systématique durant le 1er mois d'initiation de la clozapine permettrait de mieux estimer pour mettre en place les mesures nécessaires et prévenir les cas les plus graves.

En conclusion, une meilleure surveillance de l'initiation de ce traitement semble être essentielle pour garantir la survenue d'EI graves et permettre à des patients d'accéder un traitement de choix dans la prise en charge de la schizophrénie pharmacorésistante.

(7) Risque suicidaire & Aripiprazole

Suite à la médiatisation de cas de suicides chez des jeunes adolescents autistes traités par aripiprazole, une alerte a été lancée à l'ANSM (255). Celle-ci a identifié une utilisation hors AMM de l'aripiprazole notamment dans les troubles autistiques, en particulier chez l'adolescent.

L'évaluation du risque suicidaire avait été menée uniquement chez l'adulte dans une étude américaine multicentrique épidémiologique incluant 20 489 patients (256). Elle n'avait conclu à aucune différence significative en terme de risque suicidaire pour l'aripiprazole (HR ajustée = 0.69, CI 95% [0.42–1.14]).

Une analyse des données internationales de pharmacovigilance a relevé 7 cas de suicides et 137 cas de comportements / idées suicidaires ou de tentatives de suicide chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, toujours selon l'ANSM.

L'utilisation hors-AMM de l'aripiprazole a été estimé en France (257) à l'origine de 35 déclarations de pharmacovigilance depuis 2002. Ces enfants/adolescents ont présentés des troubles neurologiques, psychiatriques et endocrinologiques. Il semblerait que la sévérité des EI rapportés soit plus importante chez les enfants les plus jeunes (258).

b) Intoxication aiguë et SGAPs

Les intoxications par AP sont rarement mortelles lorsqu'ils ne sont pas associés à d'autres molécules (259). La symptomatologie présente lors d'une intoxication est habituellement une amplification des effets pharmacologiques des SGAPs et est reliée à l'affinité pour les différents récepteurs.

Il a été démontré dans une étude de cohorte rétrospective que les SGAPs ne sont pas plus sécuritaires que les FGAPs lors d'une intoxication aiguë (260) avec des effets majeurs et létaux significativement plus élevés tels que la dépression respiratoire, le coma et l'hypotension. Les auteurs avancent qu'ils sont liés au profil pharmacologique des SGAPs agissant sur de multiples récepteurs.

III. Mésusage des antipsychotiques de seconde génération : Revue de littérature

A. Les débuts du mésusage d'antipsychotiques de seconde génération

1. La quétiapine, principale antipsychotique de seconde génération mésusée

a) Les premiers cas rapportés

Les premiers cas de mésusage d'antipsychotiques de seconde génération (SGAPs) faisant l'objet d'une publication datent de l'année 2004 où il est rapporté par *Joseph M. Pierre et al* (12) l'existence d'un usage détourné de quétiapine. Elle est détournée par voie intranasale en milieu carcéral, dénommée « Quell » par les usagers. Ils l'obtiennent en simulant des symptômes en lien avec la schizophrénie à type d'hallucinations auditives induisant une prise en charge et une prescription. L'auteur fait également état d'un trafic entre codétenus, accordant ainsi une valeur marchande à la quétiapine, ces usagers avaient des antécédents de troubles liés à l'usage de substances.

L'année suivante, un second cas de détournement de la voie d'administration de la quétiapine, par voie intraveineuse a été décrit (13). Il s'agissait d'une femme, 34 ans, avec également des antécédents de mésusages multiples (alcool, cannabis et cocaïne) et d'incarcérations en lien avec des actes commis sous l'influence de substances. Elle déclare avoir consommé la quétiapine à visée hypnotique avec obtention d'un effet rapide l'ayant empêché de retirer la

seringue de son bras. Elle a également admis en avoir consommé par voie nasale. La quétiapine lui était prescrite dans le cadre d'un trouble bipolaire à hauteur de 600 mg par jour.

D'autres cas ont été par la suite publiés (14,232) toujours dans un contexte d'antécédent(s) de trouble lié à l'usage de substance (alcool, benzodiazépines, opiacés), majoritairement à la recherche d'un effet sédatif ou anxiolytique, dans le cadre de syndrome de sevrage, avec des doses allant jusqu'à 2400 mg par jour.

L'utilisation de la quétiapine combinée à d'autre(s) substance(s) illicites a également été décrite, chez un homme s'administrant de manière concomitante de la cocaïne et de la quétiapine à des doses de 400 à 800 mg par voie intraveineuse à visée hallucinatoire (261). A la manière d'une association plus connue sous la dénomination de « Speedball » (262) contenant usuellement de la cocaïne et de l'héroïne, l'emploi du terme « Q-ball » par le patient pour qualifier cette association en est vraisemblablement dérivé.

b) Une molécule aux multiples indications et usages hors AMM

L'émergence de ce mésusage, associé ou non à d'autres médicaments (263) a obligé les professionnels de santé à s'interroger sur le risque d'abus de ce médicament alors que plusieurs études, bien que de faible puissance, suggéraient un bénéfice dans la prise en charge des patients présentant un trouble lié à l'usage de substance concernant les troubles du sommeil (264) à de faible dose (50 mg par jour) ou que ce soit dans le cadre de la prise en charge de l'alcoolisme (205), de la dépendance à la cocaïne (206), de l'usage du cannabis (203), de la dépendance aux opioïdes (207) ou des troubles liées à l'usage multiple de substances (208).

Depuis son introduction en 1997 aux Etats Unis, la quétiapine a reçu l'autorisation de commercialisation dans de nombreux pays et pour plusieurs indications (schizophrénie, trouble bipolaire et dépression) et enregistre des ventes à hauteur de 4.5 milliards d'euros (9). Certains auteurs suggèrent que l'usage hors-AMM de la quétiapine comme anxiolytique ou dans le cadre de troubles du sommeil serait à l'origine de la survenue de ce mésusage (265).

2. Uniquement la quétiapine ?

La quétiapine n'est pas l'unique membre de sa famille thérapeutique et, bien qu'elle possède un profil pharmacologique atypique parmi les SGAPs, elle présente de nombreuses similarités de structure avec la clozapine, chef de file de sa famille chimique. Dès lors, la question est de savoir s'il existe des cas de mésusage avec d'autres antipsychotiques dans la littérature.

Il est établi que l'existence sur le marché noir de médicaments, disposant d'un « nom de rue » et d'une « valeur de rue » à l'origine d'un processus marchand est associé à l'émergence plus que probable d'un mésusage. Ainsi la quétiapine dispose de nombreux noms tels que « Quell », « Susie-Q », « baby Heroin » et « Q-ball » sur le territoire nord-américain (9).

Une des premières études à mentionner un autre antipsychotique est celle de Tarasoff G. (266). Il a étudié les substances achetés et/ou revendues sur le marché noir américain dans le Nevada à Las Vegas auprès de 61 acheteurs et/ou revendeurs. Il dresse ainsi l'ensemble des prix des antidépresseurs, hypnotiques et antipsychotiques disponibles. Deux molécules de SGAPs sont signalées, la quétiapine revendue autour de 3–8 $ l'unité et l'olanzapine à 5-12$.

3. L'olanzapine

a) Les premières données de mésusage

Le premier cas de mésusage d'olanzapine a été publié en 2007 par Roy R. Reeves (21). Il rapporte le cas d'un homme de 25 ans, connu des services juridiques pour trafic de substances illicites, et présentant un TLUS multiple (alcool et cannabis à partir de 14 ans mais aussi cocaïne, méthamphétamine, opioïdes dont l'oxycodone à partir de 21 ans). Un diagnostic de trouble bipolaire a également été formulé, à l'âge de 20 ans, à l'origine d'une prescription de l'olanzapine, débuté à 10 mg par jour jusqu'à 40 mg par jour.

Le patient a rapporté que l'effet sédatif de l'olanzapine était « très relaxant » à l'origine d'un mésusage en termes de dose pouvant excéder 40 mg par prise. Il a admis avoir exagéré ses symptômes pour augmenter la posologie tout en déclarant à plusieurs reprises avoir perdu sa prescription afin d'acquérir le médicament en quantité suffisante pour sa consommation. Son mésusage avait également pour but de booster les effets de substances illicites tels que l'apparition d'une sensation d'euphorie lors de l'association avec de l'alcool ou des benzodiazépines, ou bien l'altération des effets en lien avec le phénomène de « descente », notamment dans le cadre de sa consommation de cocaïne.

Bien qu'il ait toujours consommé par l'olanzapine voie orale, il rapporte l'existence dans son entourage de consommation par voie intraveineuse après dissolution d'un comprimé de ZYDIS® (lyophilisat oral d'olanzapine) dans de l'eau. De même, il décrit ce médicament comme populaire lors d'évènements festifs, souvent dénommé « Zy » et pouvant être vendu à hauteur de 4 à 6$.

Un second cas a fait l'objet d'une publication en 2010 par Romika Dhar (267). De la même façon, il s'agit d'un homme avec des antécédents multiples de TLUS au cours des 5 dernières années (alcool, opioïdes, zolpidem, benzodiazépines) qui a démarré l'usage d'olanzapine à hauteur de 10 milligrammes à visée sédative cette fois-ci, suite à un sevrage brutal en benzodiazépines sans assistance médicale. L'apparition d'une inefficacité progressive a été à l'origine d'une majoration des doses jusqu'à 50 mg pour obtenir un effet identique. Ce patient a cherché à intégrer un programme de sevrage d'une durée de 15 jours où il a, à plusieurs reprises, présenté des sensations de manque associées à une recherche compulsive de consommation du médicament que ce soit par falsification d'ordonnance ou par vol. Fait intéressant, il ne connaissait pas l'indication première de ce médicament dans la schizophrénie qu'il décrivait uniquement comme un « hypnotique ». Il n'est pas décrit les moyens employés pour se procurer avant son programme de sevrage le médicament. Ce cas est l'un des premiers à documenter des comportements de dépendance vis-à-vis d'un SGAPs.

De nombreuses similitudes sont identifiables, tant entre ces deux cas, qu'avec les précédents cas liés à la quétiapine, que ce soit d'un point de vue sociodémographique, ou en termes d'effet recherché ou d'antécédents de polytoxicomanie.

b) Vers une diversification des profils de mésusage ?

Une évolution des origines démographiques et des modes de consommations a été observé au fur et à mesure. Tout d'abord, Chien-Han Lai a rapporté le cas (268) d'une taiwanaise de 53 ans souffrant de dépression chronique associée à un délire de persécution. Elle ne présente aucun antécédent de TLUS licites comme illicites. L'augmentation progressive de doses d'olanzapine de 5 milligrammes jusqu'à 20 mg (en association à la duloxétine à hauteur de 120 mg par jour) s'est vue majorée par la patiente elle-même jusqu'à 40 milligrammes avec des sensations d'anxiété brutale et généralisée en l'absence de celui-ci.

Neslihan Akkişi Kumsar (269) témoigne d'un cas de mésusage d'olanzapine chez une femme de 48 ans, turque, qui s'est présentée à leur clinique psychiatrique (Turquie) pour renouveler ses traitements sans diagnostic établi pour une pathologie psychiatrique. Elle mentionne être traitée depuis trois ans par citalopram 40 mg par jour et olanzapine 50 mg par jour pour des anxiétés associées à des sensations de tachycardie, nervosité, asthénie et insomnie, symptômes définis comme intermittents au cours des quinze dernières années. La patiente décrit des symptômes de manque à chaque arrêt du traitement par olanzapine avec reprise rapide du

traitement par la patiente de sa propre initiative. Elle décrit s'opposer à l'arrêt de ce traitement grâce auquel elle se sent en forme, détendue voir euphorique lors de la prise.

Ces 2 cas se démarquent de l'ensemble des premiers cas décrits de SGAPs. Il s'agit de femmes, qui ne présentent pas de TLUS et ne sont pas institutionnalisées (milieu carcéral). De plus, elle rapporte plusieurs symptômes évoquant l'apparition de syndrome de sevrage, renforçant la poursuite du mésusage. En outre, il est intéressant de préciser que ces deux cas sont géographiquement éloignés des premiers cas décrits. L'environnement des patients étant un facteur important dans le développement d'un mésusage, cet éloignement géographique pourrait ici expliquer les différences citées ci-avant.

Alors que les antipsychotiques se caractérisent par leur activité anti dopaminergique tandis que le circuit de la récompense à l'origine de comportements de dépendance se définit principalement par un mécanisme dopaminergique, comment peut-on expliciter l'apparition de ses mésusages et dépendances (sensation de manque, suspicion de syndrome de sevrage) ?

B. Quels mécanismes pour ce mésusage grandissant ?

1. La quétiapine

Une première tentative d'explication de ce phénomène a été formulée par Paparrigopoulos *et al*. (270). L'auteur suggère un rôle potentiel des propriétés dose-dépendantes anti-histaminergiques et anti-α1-adrénergiques de la quétiapine.

L'hypothèse d'un rôle des propriétés anticholinergiques de la quétiapine, mises en avant lors d'étude à haute dose chez les patients présentant une schizophrénie réfractaire aux traitements (271), a également été développé mais rapidement abandonné. En effet, les mésusages d'anticholinergiques rapportés dans la littérature font état de la recherche d'effets euphorisants et stimulants (56,272).

D'autres auteurs ont avancé le rôle des propriétés anti-histaminergiques de la quétiapine dans l'apparition de ce mésusage (273). Le mésusage de substances et/ou médicament disposant d'effet anti-histaminergique à la recherche d'effet sédatif est reconnu (274). L'hypothèse formulée s'établit, d'une part, sur l'affinité antagoniste histaminergique importante de la quetiapine (275) et d'autre part, sur l'affinité relativement faible de la quétiapine pour les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_2, pour un antipsychotique, et de sa dissociation rapide des récepteurs dopaminergiques (276). La quétiapine ne possédant qu'une faible affinité pour les

récepteurs D1, celle-ci ne pourrait abolir l'effet renforçateur des antihistaminiques comme il a été démontré chez des rongeurs (273).

Du fait du rôle supposé de l'histamine dans le circuit de la récompense (277), les antihistaminiques désinhiberaient un circuit de la récompense amorcé. Les patients disposant d'antécédent TLUS serait donc plus à risque de mésusage de la quétiapine du fait de l'hyperactivité dopaminergique de leur circuit de la récompense.

Cette hypothèse est, toutefois, à mettre en parallèle avec l'existence d'étude comportementale chez les primates non humains où les antagonistes histaminergiques ont conduit à des troubles du comportement et ont reproduit les effets de la cocaïne chez des singes préalablement sensibilisés à celle-ci (278), permettant d'émettre des limites quant à la reproductibilité des données animales chez l'être humain.

2. L'olanzapine

Dans le cadre du mésusage de l'olanzapine, Chien-Han Lai (268) a avancé une première hypothèse, elle aussi en lien avec le circuit de la récompense.

Au niveau du système mésolimbique, de nombreuses substances addictives détournent ce circuit par un mécanisme d'apprentissage inadapté, contribuant à une plasticité synaptique à l'origine d'un comportement, à long terme, de recherche persistante de leurs consommations (279). Ce comportement d'abus de substance est associé à une stimulation de l'activité glutamatergique des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens qui favoriseraient des conduites addictives en produisant davantage de dopamine.

Cette augmentation de la dopamine dans la zone tegmentale ventrale serait à l'origine d'une activation du noyau accumbens qui diminueraient la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs du circuit de la récompense (280).

Une étude sur l'effet stimulant de l'olanzapine sur le système glutamatergique renforce cette hypothèse (281) En effet, l'olanzapine régulerait à la hausse l'expression des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal.

Abler *et al*. (282) ont également constaté que l'administration aiguë d'olanzapine chez des volontaires sains pourrait modifier l'activité cérébrale dans le striatum ventral.

Ces résultats pourraient confirmer le rôle modulateur de l'olanzapine dans le système de récompense.

3. Qu'en déduire ?

Un mécanisme en lien avec le circuit de la récompense semble être la principale piste à la suite de ces premiers signalements. Cependant, les hypothèses réalisées par les différents auteurs pour mettre en lumière les mécanismes neurobiologiques des SGAPs dans l'apparition de conduites addictives sont difficiles à interpréter en l'état.

Il est intéressant de noter qu'il n'est pas fait allusion dans le cadre des travaux sur l'olanzapine de son effet anti-histaminergique important ce qui corrélerait l'hypothèse formulée par Bernard A. Fischer et Douglas L. Boggs (273).

De plus, ces hypothèses ayant été formulées à la lumière de cas rapportés ou de séries de cas, des véritables études sur des populations plus importantes seraient nécessaires pour mieux en décrire les différents aspects, tant au niveau de l'impact auprès de la population des usagers de drogues, dont le circuit de la récompense hyperactif favoriserait le mésusage des antipsychotiques à activité anti-histaminergique importante, de que pour en étudier le mécanisme qui le sous-tend.

C. Les premières études sur le mésusage des SGAPs

1. La quétiapine

a) Les études chez l'animal

Bien que l'évaluation du potentiel d'abus de substance est réalisée lors d'études précliniques, de manière préalable à chaque demande de commercialisation auprès de la FDA pour toute médicament disposant d'effet psychotrope comme le rappelle justement Oleg V. Tcheremissine (283), il n'avait pas été conclu à l'époque à un risque d'abus particulier.

Deux études ont été menées depuis chez les rongeurs, la première visant à établir, à l'aide d'une étude comportementale pharmacologique chez des rongeurs (rats et souris), le potentiel d'abus de la quétiapine à l'aide de plusieurs tests à savoir le test de comportement d'escalade, le test du saut ou en étudiant la réponse de contraction de la tête ou le test de préférence de place conditionnée et enfin le test d'auto-administration (284). Les trois groupes d'animaux ont présenté une augmentation de l'auto-administration (d'après la figure ci-dessous), significativement différente du groupe témoin, ce qui indiquerait un potentiel de dépendance psychique.

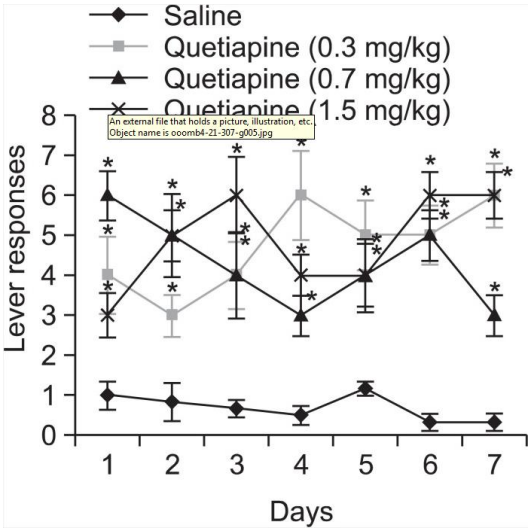


Figure 31 : Test de l'auto-administration - Administration de la quétiapine (à raison de 0,3, 0,7 ou 1,5 mg / kg / 0,1 ml par perfusion) pendant 6 s, suivie d'une période de temps d'arrêt de 20 secondes dans la voie de l'auto-administration. Les réponses à levier ont été effectuées tous les jours pendant plus de 7 jours. Les données sont exprimées en moyenne ± écart type (n = 6 ou 8) (* p <0,05 par rapport au groupe traité avec une solution saline). (284)

De même, les animaux recevant la quétiapine ont montré un schéma de préférence de place dépendant de la dose dans la figure ci-dessous, et bien que non-statistiquement significatif, il est possible qu'à une dose plus importante, ce résultat soit significatif. Les résultats obtenus concernant les tests d'auto-administration et de préférence de place conditionnée ont amené les auteurs, en tenant compte des limites de leur étude, à mettre en avant un potentiel d'abus pour la quétiapine.

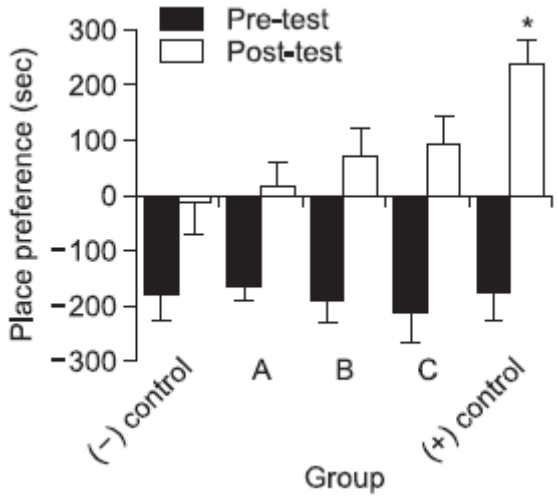


Figure 32 : Test du placement préférentiel - Les souris ont été pré-conditionnées durant 2 jours sans substance. Puis, soit de la quétiapine (à 0.1 mg/kg (A), à 0.5 mg/kg (B) ou à (C) 1.0 mg/kg),

soit une solution saline de contrôle ((-) control, 1 ml), soit de la méthamphétamine ((+) control, 1 mg/kg) a été administrée une fois par jour durant 8 jours. *p<0.05 (284)

Angela E. McLelland étudia de manière intéressante chez le rat les comportements de co-administration à d'autres substances illicites (285). Cette étude a permis de mettre en évidence que la co-administration de quétiapine et d'amphétamine potentialiserait les effets anxiolytiques de la quétiapine notamment par son métabolite principal la norquétiapine (ou N-désalkyl-quétiapine) et qu'ainsi, sous réserve des limites de la transposition chez l'homme, cela expliquerait la tendance des usagers de le co-administrer avec d'autres substances illicites.

Enfin, Robert E. Brutcher a mené une étude chez les singes sur l'effet de la quétiapine sur l'auto-administration de cocaïne (286). A l'aide de 2 expériences de conditionnement, il étudia le potentiel d'abus de la quétiapine seule et de la quétiapine en association avec la cocaïne chez dix singes ayant un circuit de la récompense activée par conditionnement. Il a démontré ainsi que la quétiapine seule n'entraînerait pas d'activation du circuit de la récompense mais qu'en association avec de la cocaïne, la quétiapine augmenterait le « craving » pour la cocaïne.

Les singes disposaient d'une longue expérience dans d'autres études précliniques associés à de la cocaïne. Ils formaient ainsi un modèle animal plus représentatif des consommateurs mésusant la quétiapine qui présentent des antécédents de TLUS majoritairement. D'une part, cette étude permet de mieux comprendre l'association de la quétiapine avec d'autres substances psychoactives tels qu'il a été décrit plus tôt (262) et d'autre part, l'existence de résultats similaires chez des singes sur la cocaïne en association à des antihistaminiques (287,288) penchent en faveur de l'affinité importante de la quétiapine pour les récepteurs H1 comme élément de réponse au mécanisme de mésusage.

Cette étude présente quelques limites. Le rôle de la quétiapine comme potentialisateur du « craving » à la cocaïne n'est significatif qu'à faible dose de cocaïne. Bien qu'elle puisse expliquer l'entretien d'un mésusage concomitant à d'autres substances, le potentiel d'abus de la quétiapine n'a pas été mis directement en évidence, il ne permet pas non plus d'expliciter les effets recherchés d'anxiolyse et de sédation rapportés en amont.

Ces 3 études chez l'animal abordent le potentiel d'abus de la quétiapine de diverses façons et ont le mérite d'apporter des preuves indirectes de son mésusage et des pistes de recherches dont plusieurs rejoignent les hypothèses formulées chez l'homme par le corps médical.

b) Le développement des premières études rétrospectives

Une première étude rétrospective a été réalisée pour étudier les caractéristiques des patients mésusant la quétiapine parmi ceux suivant un programme de soins par méthadone au Canada en 2012 (289). Soixante-quatorze patients, majoritairement des hommes (69%), de 18 à 64 ans, ont été recrutés. Ils présentaient des faibles revenus annuels et un faible niveau d'éducation. Ils étaient suivis en moyenne depuis 44 ± 38.1 mois dans cet établissement pour un traitement substitutif aux opiacés (100% des patients) par de la méthadone à hauteur de 108.3 ± 45.6 mg/jour.

Chez ces patients ayant des antécédents de troubles multiples de l'usage de substance avec une consommation rapportée durant leur vie de 9 substances illicites ± 4.1, 80% (n=60) d'entre eux ont déjà consommé de la quétiapine. Et seulement 37% d'entre eux se sont procurés de la quétiapine dans le cadre d'une prescription médicale et 21% exclusivement sans en avoir eu une ; les 42% autres patients s'en procuraient avec ou sans ordonnance. Il est intéressant de constater que les indications de prescription pour les patients disposant d'une ordonnance valide étaient pour la majorité hors-AMM, avec en premier lieu, une indication pour l'insomnie et pour l'anxiété.

Un mésusage a été mis en évidence chez 75% des usagers que ce soit en le co-administrant avec d'autres substances à type d'hypnotiques ou d'anxiolytiques ou par une autre voie d'administration (nasale, principalement).

Les patients mésusant la quétiapine étaient significativement plus jeunes et ceux ayant un antécédent de mésusage d'anxiolytiques et ou médicaments hypnotiques étaient 8 fois plus susceptibles de déclarer un mésusage de quétiapine (χ^2= 6.42, P =0.03).

Bien que l'échantillon soit relativement faible et ne représentent pas la population globale, cette étude met en lumière de nombreuses caractéristiques communes aux premiers cas rapportés avec de nombreux antécédents de trouble de l'usage, des sujets issus de milieux sociaux fragilisés et à la recherche en premier lieu d'un effet sédatif et anxiolytique.

Elle semble conforter la crainte que le développement d'une prescription hors-AMM à visée sédative et/ou anxiolytique (290), pouvant atteindre selon les pays 70% des prescriptions, accentue le risque de mésusage. De même, les patients présentant des antécédents de mésusages médicamenteux seraient à plus haut risque de mésuser la quétiapine.

L'étude rétrospective non interventionnelle internationale HOME (291) (NCT01239589) entre les formulations LI et LP, n'a pas démontré de différence significative entre ces 2 formes en terme d'efficacité ou de durée jusqu'à résolution de l'épisode aigü dans le cadre d'un trouble bipolaire. A l'inverse, Lawrence Reccoppa (292) décrit dans une enquête auprès de détenus des effets moins puissants avec la forme LP, même lors d'un usage intranasal en écrasant le comprimé. La poudre ainsi obtenue se coagulerait lors de son passage par voie nasale. L'auteur suggère que, sous couvert d'une étude sur le mésusage de la forme LP versus forme LI avec une meilleure méthodologie et un échantillon plus important, la forme LP serait à moindre risque de mésusage et que sa diffusion limiterait celui-ci.

c) La diversification des sources d'un mésusage de Quétiapine, premier témoin de l'essor mondial du mésusage de la quétiapine

Par la suite, d'autres observations ont été publiées dans la littérature avec une diversification des populations. Par exemple, le cas d'un enfant de 13 ans, sans antécédent de TLUS a été rapporté. Ce jeune garçon a présenté des dyskinésies mais aussi des myoclonies et une akathisie à la suite de prise par voie nasale des doses prescrites de quétiapine dans le cadre de son trouble de l'humeur (293).

L'origine géographique des publications semble souligner l'expansion des mésusages de la quétiapine en lien avec la diffusion de ce médicament sur les marchés pharmaceutiques tels que des déclarations de cas de patients mésusant à visée hypnotique la quétiapine en Inde (294) ou en Australie (295). En Australie, la quétiapine s'est plus tardivement implantée sur le marché, longtemps devancée en termes de nombre de prescription par l'olanzapine et la rispéridone, avec une augmentation du nombre de ses prescriptions de 72% entre les périodes de 2007/2008 à 2009/2010.

Ces auteurs ont étudié les prises en charge pré-hospitalières en lien avec la quétiapine d'une part, et l'olanzapine et la rispéridone d'autre part, et ont mis en évidence des facteurs de risque d'hospitalisation lié à la quétiapine. La quétiapine étaient, de manière significative, plus souvent reliés à des antécédents d'alcoolisme (OR 1.68, P = 0.002, 95% CI 1.26–2.24), de dépendance à l'héroïne (OR 1.80, $P < 0.001$, 95% CI 1.25–2.60), de prise concomitante d'héroïne à l'évènement (OR 2.30, P = 0.001, 95% CI 1.41–3.75) ou de traitement opioïde de substitution (OR 1.88, P = 0.021, 95% CI 1.10–3.21). *A contrario*, la rispéridone et l'olanzapine sont significativement plus souvent reliés à un antécédent de schizophrénie (OR 0.49, P < 0.001, 95% CI 0.43–0.56), de tentative de suicide (OR 0.82, P = 0.005, 95% CI 0.71–0.84) ou de

toxicité d'antidépresseurs (OR 0.71, P < 0.001, 95% CI 0.63–0.81) et d'anticonvulsivants (OR 0.63, P < 0.001, 95% CI 0.52–0.75). Les 2 populations présentent des profils différents. Les cas en lien avec la quétiapine refléteraient une population plus à risque d'abus ou de mésusage de la quétiapine qui seraient consommés en association à des opioïdes que ceux concernant la rispéridone et l'olanzapine.

Les réseaux sociaux tels que Twitter sont également des sources d'information sur le potentiel d'abus et/ou mésusage d'un médicament ainsi que leur prévalence comme le démontra ainsi Abeed Sarker et al (296). Son étude porta sur 3 substances mésusées à savoir ADDERALL®, oxycodone et quétiapine avec pour témoin négatif la metformine. Ces 3 substances présentèrent des signaux de mésusage sur Twitter significativement différents du témoin avec pas moins de 5% des tweets citant la quétiapine dans un usage détourné (versus 0.3% des tweets pour la metformine). Bien que la méthode d'analyse employée soit perfectible et en tenant compte des limites actuelles de l'étude en terme de codification des informations, elle permettra à terme une analyse automatique de la recherche de signaux sur une base de données comprenant pas moins de 336 millions d'utilisateurs publiant chaque jour 500 millions de tweets dans le monde (297) dont 21,8 millions de personnes en France.

Un autre signal de l'essor du mésusage de la quétiapine est également visible dans le monde la musique et plus précisément du rap, domaine où plusieurs chansons témoignent de l'émergence d'un mésusage médicamenteux tels que le titre « Oxycotton » de Lil Wyte (298), il est fait allusion dans le texte d'une chanson de Lord Infamous (299) du mésusage de SEROQUEL® (nom de spécialité de la quétiapine aux Etats Unis) :

« Some people melt 'em down in a needle

And shoot 'em up(298)

But I pop 'em with Seroquel®

Like glue, I am stuck »

Ces différentes études et références dans la société dévoilent un mésusage grandissant de la quétiapine, d'une part, dans une population liée au milieu carcéral et des troubles liés à l'usage de substances et d'autre part, dans une population plus élargie lorsqu'elle est prescrite dans de nombreuses indications hors-AMM.

d) Toxicité liée au mésusage

En Australie, cette augmentation préoccupante de la consommation de la quétiapine avec et/ou sans prescription médicale corrobore les résultats obtenus par le centre national de recherche sur l'alcool et les drogues (the National Drugs & Alcohol Research Center) qui a estimé, en 2011, que 30% des usagers de substances illicites ont mésusé de la quétiapine (300).

A cet effet, une étude de cohorte sur les décès survenus dans la région de Victoria en Australie a été menée pour étudier la morbi-mortalité associée à l'usage et au mésusage de la quétiapine. Les auteurs ne concluent à aucun impact en termes de mortalité et de morbidité, ajoutant que le mésusage de la quétiapine ne représente qu'un nombre relativement faible des cas de décès liés à son usage. Cependant, ils soulignent que leur étude peut souffrir de biais de sélection en termes de population vu qu'aucun décès de prisonniers n'a été inclus dans l'étude, or il s'agit d'une des premières populations pour laquelle un mésusage a été rapporté (301).

Il faut ajouter à cela, l'absence de relation linéaire entre la dose ingérée, la concentration sérique et les effets observés en lien avec plusieurs mécanismes, une saturation de l'effet de premier passage hépatique (EPPH) (302), une absorption intestinale retardée en raison des effets anticholinergiques du medicament (303) et des phénomènes de redistribution (304). Il a été dépeint le cas d'intoxication mortelle à partir de 6 g ingérés avec, *a contrario*, un cas de survie pour des doses de 36 g bien qu'une tolérance à la quétiapine peut expliciter les différences de doses observées selon les cas (305).

Une étude rétrospective aux Etats Unis auprès des centres antipoison de 2005 à 2011 (306) a analysé les cas rapportés d'abus ou de mésusage de quétiapine seule. Elle ne rapporte aucun cas de décès mais, sur un total de 3116 cas rapportés, une hospitalisation a été observée dans 77% des cas dont 23.7% et 27.1% de toxicité majeure ou modérée pour, respectivement, les cas de mésusage et d'abus. Le fait d'avoir distingué dans cette étude les cas d'abus et de mésusage nous permet d'appréhender trois notions intéressantes, à savoir :

- Le mésusage concerne principalement les adultes tandis que l'abus est plus fréquemment reporté chez les adolescents
- Le ratio Homme/Femme pour l'abus est de 1.7 tandis qu'il est de 1 pour le mésusage
- La distribution des effets toxiques observés n'est pas significativement différente entre les cas d'abus et de mésusage

Bien qu'aucun décès faisant suite à un mésusage n'ait été à ce jour publié, comparé à ceux reliés à des intoxications à la quétiapine toute cause confondue (307), les auteurs recommandent de rester particulièrement vigilant dans des populations vulnérables présentant des troubles liés à l'usage de substances illicites ou d'antécédent de mésusage de psychotropes.

Plus récemment, une nouvelle étude a été menée en Australie par Julia Lee *et al* (18) à l'aide de plusieurs bases de données régionales d'un centre antipoison à savoir le VPIC (Victorian Poisons Information Centre), d'un registre de médecine légale soit le VIFM (Victoria Institute of Forensic Médecine) de 2006 à 2016 et des données de prescriptions régionales de 2000 à 2015, le PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme). Leurs études permirent de mettre en avant une nette tendance à l'augmentation de mésusage, overdoses fatales et non fatales en lien avec une augmentation rapide du taux de prescription tel que l'illustre la figure ci-dessous :

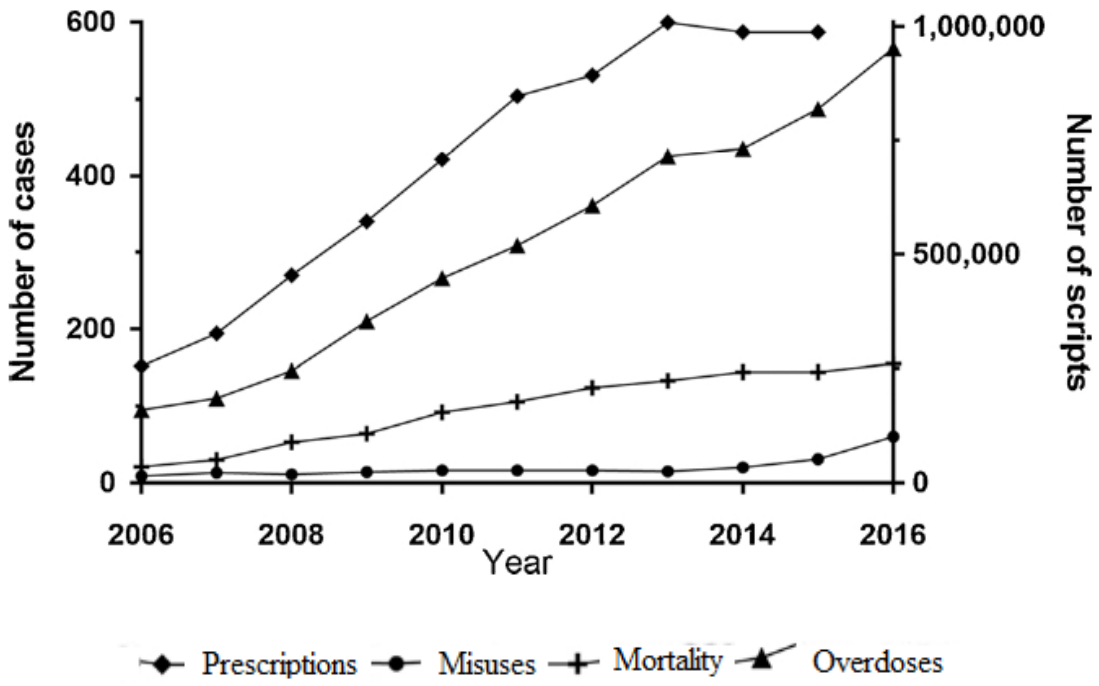


Figure 33 : Comparaison et évolution du nombre de cas d'overdoses, mésusages, décès et nombre de prescriptions (18)

Les données de médecine légale issues de mort suspecte par overdose (exclusion des morts naturelles et des homicides) soulignent de nombreux cas de co-administration de médicaments et/ou substances illicites dont le classement est effectué dans le tableau ci-dessous, validant les précédentes études sur le sujet. Seul 1.3% (n=13) des cas impliquaient la quétiapine seule, il n'est cependant pas possible de les imputer à des mésusages ou des suicides en l'état.

Top 10 co-ingestants in quetiapine-related overdoses	Number of calls (%)
Antidepressants (SSRIs, SNRIs, TCAs, melatonin)	827 (41.6%)
Benzodiazepines	800 (40%)
Ethanol	314 (15.7%)
Paracetamol	296 (14.8%)
Antiepileptics	248 (12.4%)
Antipsychotics other than quetiapine	240 (12%)
Opioids	155 (7.8%)
NSAIDs	116 (5.8%)
Hypnotics	104 (5.2%)
Mood stabilisers	87 (4.4%)

Tableau 16 : Le Top 10 de substances co-ingérées lors des appels auprès du centre antipoison (18)

De nouveau, les formes LI, normalement employées dans la phase de titration de la quétiapine chez la personne âgée, sont plus mésusés que les formes LP comme le suggère le graphique ci-dessous illustrant les formes galéniques en lien avec le mésusage.

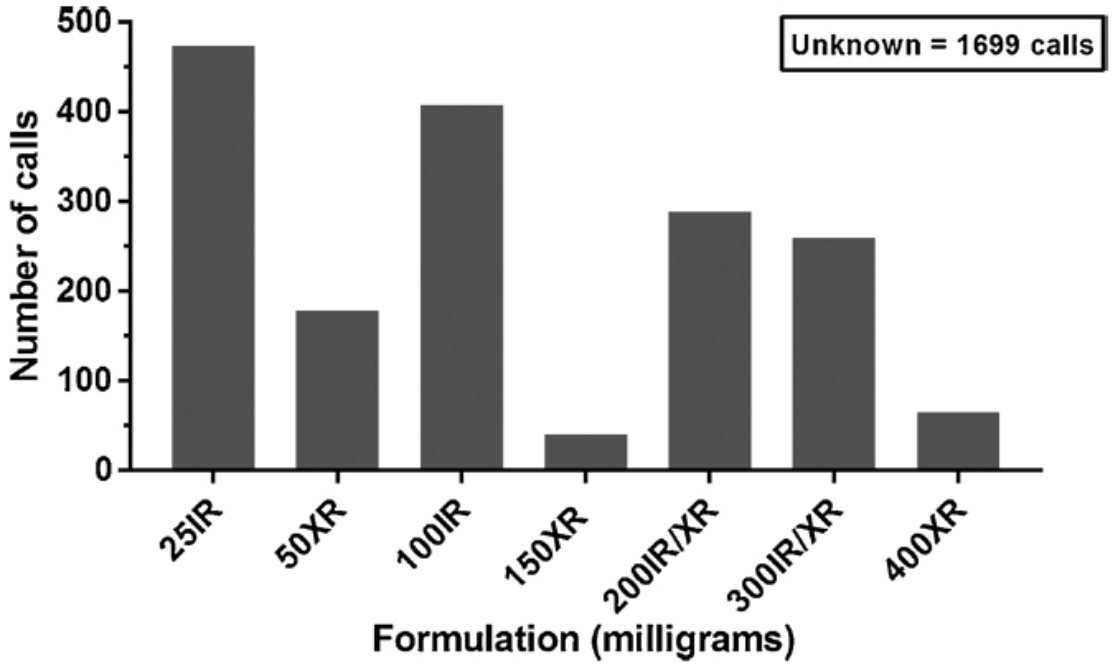


Figure 34 : Les différentes formulations impliquées dans les notifications au VPIC. Forme LI = IR (immédiate release) et Forme LP = XR (extended release) (18)

Cette étude apporte, une fois de plus, un argument de poids en faveur d'une évolution du mésusage de la quétiapine en lien avec l'essor des prescriptions hors-AMM notamment en lien avec des posologies subthérapeutiques.

e) Revue de cas & Réseaux d'addictovigilance

En France, le potentiel d'abus ou de mésusage de la quétiapine a été évalué par le réseau des centres d'addictovigilance (308), en recensant les cas notifiés à travers les différents outils pharmacoépidémiologiques du réseau des centres d'addictovigilance présentés ci-dessous entre 2011 et août 2014 :

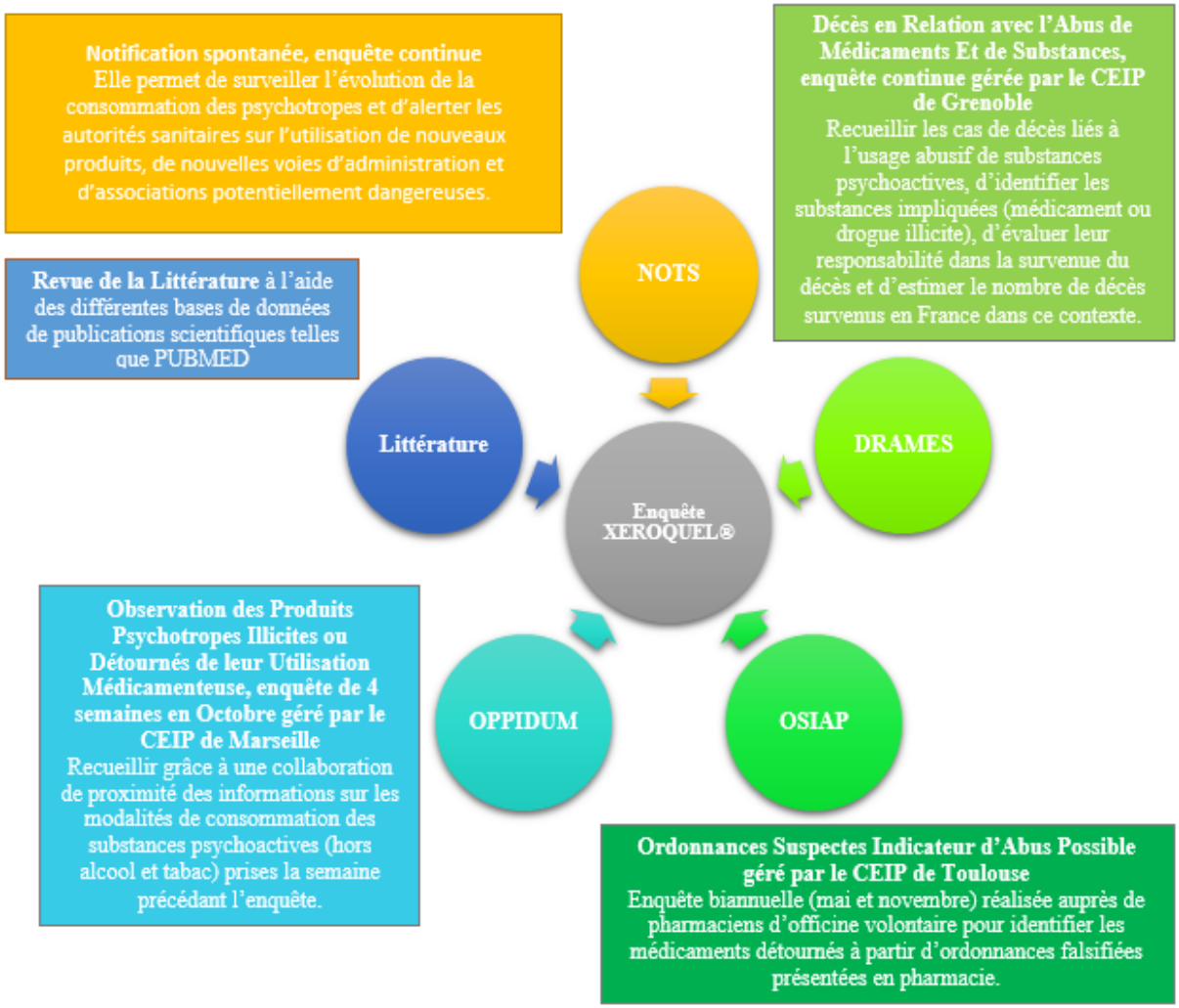


Figure 35 : Représentation des différentes sources de l'étude nationale sur le mésusage et l'abus de quétiapine en France

Les données rapportées sur l'ensemble du territoire à l'aide des outils NOTS (NOTification Spontanée) et OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible) sont peu contributives avec respectivement 4 notifications spontanées et 4 ordonnances suspectes. De même, les données issues de DRAMES font état de 5 observations de décès où la quétiapine a été détectée et quantifiée mais, pour 4 d'entre elles, la quétiapine n'a pas été considérée comme

responsable du décès, un seul cas fait état d'un décès d'origine toxique par association de la venlafaxine et de la quétiapine.

Les données disponibles via le dispositif OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) sont plus nombreuses avec respectivement, 28 et 41 cas recensés en 2012 et 2013. Il se dégage un profil d'homme majoritairement, d'une trentaine d'années avec des antécédents de trouble de l'usage, un nombre de 4 substances consommées en moyenne et avec une grande majorité de patient pour lesquels un traitement de substitution aux opiacés a été mis en place. Il est intéressant de rapporter le cas d'un patient qui fume la quétiapine (sans plus de précisions).

Le faible nombre d'abus en France peut s'expliciter d'un part par l'absence de quétiapine à libération immédiate sur le marché français.

Il peut être sous-estimé d'une part par le faible taux de signalement des professionnels de santé (309) d'autant plus pour les antipsychotiques dont la réputation de substances susceptibles d'abus n'est pas établie mais également par un biais de sélection de population car les prisons ne sont pas inclus directement dans ses outils pharmacoépidémiologiques, or comme il a été décrit précédemment dans différents pays, il s'agit d'un environnement propice au développement de ce mésusage (306).

L'étude du réseau d'alerte d'abus de drogues ou « Drug Abuse Warning Network » (DAWN) aux Etats Unis a étudié les passages aux urgences liés à la consommation de substances illicites, alcool, de médicaments sur liste ou OTC et les préparations à base de plantes de 2005 à 2011 (310). Ils font état d'une augmentation de 90% du nombre de passage aux urgences en lien avec la quétiapine, illustrée dans la figure ci-après. La proportion de passage en lien avec un mésusage et/ou abus a progressé de 67%.

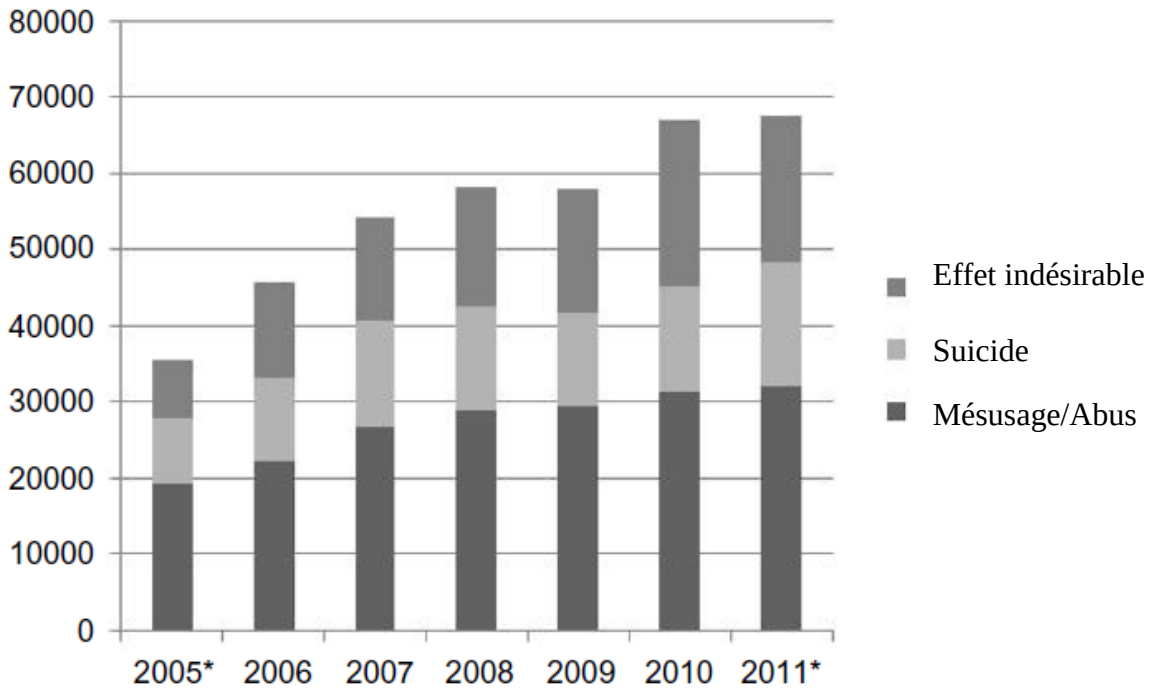


Figure 36 :Evolution du nombre de passage aux urgences en lien avec la quétiapine de 2005 à 2011 (310)

Il est également intéressant de noter que, parmi les données regroupant tous les AP, les SGAPs représentent 82% des visites en lien avec des mésusages et abus des AP dont la quétiapine représente 52% des passages aux urgences, statistiquement plus souvent en association que seule. Elle était le plus souvent associée à des hypnotiques et anxiolytiques dont les benzodiazépines (38%) puis les antidépresseurs (33%).

De manière intrinsèque, cette étude révèle un possible transfert de population des troubles liés à l'usage de quétiapine, qui était essentiellement mésusée en milieu carcéral et/ou institutionnelle.

2. L'olanzapine

Le mésusage d'olanzapine, est bien plus modestement représenté en termes de publication sur les différentes bases de données PubMed/MEDLINE/EMBASE lors de recherche incluant les termes MeSH « olanzapine », « misuse », « substance abuse » et « dependence ». L'une des méthodes employées pour la recherche de signaux concernant le mésusage d'une substance est l'analyse des forums et sites web spécialisés d'usagers et consommateurs de substances illicites (311).

L'équipe de Giuseppe Valeriani (20) analysa la gestion par les usagers de NPS des expériences psychotiques et a sélectionné 163 forums et/ou sites internet d'intérêt. Ils y ont répertorié 8 sites rassemblant une somme importante de données relatives au management des expériences psychotiques où l'olanzapine a été le plus souvent cité. Sou utilisation dans le but de lutter contre les aspects négatifs en cas de psychose induite par les NPS lui vaut le surnom de « trip terminator » ou encore « trip killer » en anglais courant. L'analyse de ses différents sites a mis en avant l'existence d'un système de marché noir en ligne autour de 0.5 à 2€ l'unité, bien qu'également disponible dans les rues sous de nom de « Lilly » à 1£ au Royaume-Uni (312).

La littérature fait état de quelques cas rapportés d'utilisation de l'olanzapine dans le cadre de crises psychotiques induites par des substances illicites tels que les NPS (313) à hauteur de 15 mg/jr. Une seule étude fait état de son utilisation dans le cadre de la prise en charge des troubles psychiatriques induits par la méthamphétamine (314). Bien que réalisée sur un faible échantillon (n=58), cette étude randomisée, en double aveugle, a évalué l'intérêt de l'olanzapine et de l'halopéridol dans cette indication. Le critère principal d'évaluation a été atteint dans les deux bras pour des posologies de respectivement 7.5mg et 7.8mg/jr en moyenne. Ces résultats sont en désaccord avec les données de forums qui suggèrent des doses plus importantes jusqu'à 50 mg d'olanzapine. Bien que l'analyse des discussions/forums sur le web constitue un faible niveau de preuve, les auteurs alertent les autorités de santé sur le besoin d'étudier ce sujet émergent dans le paysage du mésusage.

L'olanzapine a fait pour la première fois l'objet d'une étude pour son potentiel d'abus dans le « National Drug Treatment Centre » de Dublin auprès de 92 individus (315). Dans cette population majoritairement constituée d'homme (65%), de 31 ans en moyenne, sous méthadone depuis une durée moyenne de 5 ans, 28 d'entre eux (soit 30%) ont déclaré avoir déjà eu une expérience de mésusage d'olanzapine. Neuf personnes consommaient des doses de 30 mg ou plus par jour en moyenne, trois d'entre eux jusqu'à 100 mg. Les trois plus gros utilisateurs d'olanzapine ont déclaré une consommation totale de respectivement 900 mg, 1200 mg et 1800 mg, au cours du mois précédent l'étude.

De plus, parmi les onze personnes ayant une consommation dans les mois précédents l'étude ou concomitante et ayant complété le score ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) développé par l'OMS (316), quatre d'entre elles se révélèrent à haut risque de consommation et quatre autres à risque modéré. L'utilisation de cet outil validé

est cependant difficile à mettre en pratique du fait des nombreux items rendant fastidieux sa réalisation systématique lors de consultations médicales.

Les motifs de consommation les plus courants étaient respectivement à visée hypnotique (96%), anxiolytique (75%) ou pour augmenter l'appétit (62%) mais aussi à visée de défonce pour 25% (n=7).

Bien que réalisé auprès d'une population majoritairement dominée par le mésusage des opioïdes, il est intéressant de retrouver des caractéristiques communes avec les précédents cas rapportés que ce soit en termes d'effet recherché (à visée sédative), d'antécédent de trouble lié à l'usage de substance et de doses élevés. Les auteurs soulignent l'importance d'évaluer ce possible mésusage, à l'aide d'outils adaptés et validés, à une échelle multicentrique, dans une population d'héroïnomanes pour laquelle, le mésusage de substances psychotropes à visée d'automédication est un facteur précipitant et favorisant la perpétuation des consommations de substances illicites (317).

Enfin, il est intéressant de constater la recherche d'un effet généralement associé à un aspect indésirable de l'olanzapine, à savoir l'augmentation de l'appétit. Celle-ci est connue pour entraîner des prises de poids délétères pour les patients schizophrènes dans cette population particulière (318). Il met en exergue ainsi la prise de conscience quant à la nécessité de maintenir une alimentation, parfois difficile chez les patients avec des conduites addictives (319).

Cette première étude apporte plusieurs éléments de réponse sur le mésusage de cette substance bien qu'elle ne rapporte pas si les patients avaient expérimenté d'autres antipsychotiques en amont.

Le mésusage de quétiapine est donc désormais bien documenté de nos jours malgré plusieurs points non élucidés sur le mécanisme neurobiologique de son mésusage, abus ou dépendance. Il n'en est pas de même pour les autres antipsychotiques atypiques où, si nous disposons à l'heure actuelle de quelques données sur l'olanzapine, il n'existe pas de publications ou cas rapporté décrivant un mésusage des autres SGAPs tels que la clozapine qui possède des nombreuses similarités structurales avec la quétiapine ou encore la rispéridone et l'aripiprazole.

3. Signaux concernant les autres SGAPs

Les études réalisées sur les forums de discussion d'usagers de substances psychoactives font pourtant état d'un intérêt, bien que plus modeste, pour la rispéridone, l'aripiprazole et la clozapine (20) dans la gestion des troubles induits par les NPS, suggérant un mésusage.

La quétiapine n'est pas le seul SGAPs pour lequel le rapport DAWN relaie l'existence de cas de mésusage et d'abus, bien qu'il en soit le principal représentant. Ainsi, les autres SGAPs cités par DAWN sont listés dans le tableau ci-après.

		MISUSE/ABUSE	
	AGENT/CLASS	VISITS	%
a	All antipsychotics	52,635	100%
b	Atypical antipsychotics	43,409*	82%
c	Clozapine	608	1%
d	Olanzapine	4,528	9%
e	Quetiapine	27,114+^	52%
f	Risperidone	5,804	11%
g	All other atypical antipsychotics	7,106	14%
h	Phenothiazines	2,740	5%
i	All other typical antipsychotics	8,901	17%

Tableau 17 : Nombre de passage aux urgences par type de SGAPs de 2005 à 2011. Modifié de (310)

Tara Malekshahi a mené la première étude monocentrique non randomisée sur le mésusage de l'ensemble des SGAPs dans une unité spécialisée dans la prise en charge des troubles liées aux addictions à New York (320). Sur les 429 présélectionnés, seuls 25 patients ont complété l'ensemble des critères d'inclusion et réalisés l'ensemble des tests. Cette étude descriptive décrit, d'une part, les caractéristiques démographiques des usagers dont leurs antécédents de TLUS et, d'autre part, le mésusage des SGAPs.

La première remarque formulée par les auteurs concernant les sujets présélectionnés confirment les premières hypothèses du lien entre l'utilisation hors-AMM et le mésusage (265), seul 7% des sujets disposait d'une prescription en lien avec une pathologie psychiatrique.

Les données démographiques sont similaires aux données observées dans les études et les cas rapportés de mésusage de quétiapine et d'olanzapine. Il s'agit donc d'hommes, de moyenne d'âge 41 ans, avec un niveau d'éducation faible, un isolement social, sans emploi pour la majorité. Ils disposent de profil de troubles multiples liés à l'usage de substance pour 84% d'entre eux et des diagnostics associés de dépression (64%) et d'anxiété (64%).

Les données les plus pertinentes sont celles caractérisant le mésusage des SGAPs, répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Table 3
Characteristics of atypical antipsychotic use of the enrolled sample ($n = 25$).

	n	%
Motivations for antipsychotic use		
Enhance effects	6	25.00
Produce new effect	2	8.33
Recover from negative effects of drug/alcohol use	16	66.67
Experimenting	5	20.83
Number of atypical/drug or alcohol combinations		
1	19	76.00
2	2	8.00
3 or more	4	16.00
Preferred antipsychotic combination		
With opiates	8	34.78
With cocaine	7	30.43
With alcohol	5	21.74
With alcohol and other substances	3	13.04
Timing of antipsychotic use with drugs/alcohol		
Before other substances	6	25.00
At the same time as other substances	6	25.00
After other substances	12	50.00
Source of antipsychotic		
Doctor	13	52.00
Friend/family	12	48.00
Dealer/atreet	7	28.00
Perceived likelihood of addiction		
Low	19	79.20
High	5	20.80
Used >1 antipsychotic (yes)	10	40.00
	Median	Range
Number of times mis-using antipsychotics	50.00	3.0–1000

Tableau 18 : Caractéristiques du mésusage des SGAPS dans l'échantillon (320)

Son utilisation principale vise à masquer ou à diminuer les effets négatifs liés à l'usage d'une substance illicite ou de l'alcool. Cet usage fait écho aux hypothèses développées précédemment par Giuseppe Valeriani sur l'usage des SGAPs afin de contrôler les effets négatifs en lien avec

la consommation de substances illicites (20) et qui est corroboré par une consommation de SGAPs plus importante après la consommation de substances. Une part non négligeable de patients (25%) décrivent l'utiliser pour potentialiser les effets d'autres substances, les opiacés étant les plus cités.

Fait notable, pour la première fois, la perception des patients sur le potentiel de dépendance a été recherchée et une majorité les considère comme peu à risque de dépendance. Egalement, les usagers reconnaissent avoir déjà consommé des antipsychotiques différents (n=10), la quétiapine étant le premier SGAPs le plus cité (96%) suivi de l'olanzapine (28.0%), la rispéridone (20.0%) et enfin l'aripiprazole (20.0%).

Une seconde étude rétrospective, toujours sur le territoire américain mais à l'échelle nationale, a été menée par Lauren Klein en analysant sur 10 ans les données recueillies par les centres antipoison américains « National Poison Data System » (NPDS) de 2003 à 2013 (321). Bien qu'elle se concentre uniquement sur les cas dit d'abus se référant à l'absence d'indication médicale en lien l'utilisation de ce médicament par les usagers, cette étude permet de mettre en lumière, que la quétiapine se détache très largement des autres SGAPs, représentant plus de 60% (n=2118) des cas signalés. D'autre part, elle confirme un abus existant d'autres SGAPS avec dans l'ordre la rispéridone (n=530), suivie de l'olanzapine (n=246), de l'aripiprazole (n=229), mais aussi de la ziprasadone (n=229) et enfin de la clozapine (n=101).

Bien qu'il ne permette pas de décrire les raisons de ces abus, ce travail offre l'occasion de s'intéresser aux effets rapportés à l'origine des déclarations aux centres antipoison, présentés dans le tableau ci-après, et d'en apprécier l'impact sur la santé des patients.

Les effets liés au SNC sont les plus déclarés notamment la sensation de somnolence voire de léthargie. Les auteurs avancent l'hypothèse, devant des pourcentages plus élevés d'effets neurologiques rapportés pour l'olanzapine et la clozapine, du rôle de leur activité antagoniste muscarinique (M_1), plus faible pour la quétiapine.

Les troubles cardiovasculaires arrivent en seconde position avec notamment des épisodes de tachycardie et d'hypotension. Bien que les SGAPs disposent d'une activité antagoniste α_1 adrénergique pouvant justifier ces symptômes, l'absence de corrélation entre les profils d'affinité des SGAPs et les pourcentages relevés dans l'étude met en avant une cause surement multifactorielle. Les auteurs excluent ainsi la présence de ces troubles cardiovasculaires comme signe révélateur d'un abus de SGAPs.

Table 5. Clinical effects seen with intentional abuse of second-generation antipsychotics.

Clinical effects	Quetiapine n = 1446	All other SGAs n = 919	Aripiprazole n = 142	Clozapine n = 72	Olanzapine n = 167	Risperidone n = 361	Ziprasidone n = 149
CNS effects							
Drowsy/lethargy	54.5%	39.4%	16.9%	62.5%	59.3%	31.6%	47.0%
Slurred speech	7.8%	6.4%	0.7%	16.7%	12.6%	4.2%	4.7%
Agitated/Irritable	5.5%	8.1%	3.5%	23.6%	16.2%	5.3%	3.4%
Dizziness/vertigo	5.0%	4.9%	4.9%	0	5.4%	3.9%	8.7%
Ataxia	4.4%	2.7%	0.7%	4.2%	7.2%	1.7%	2.0%
Confusion	4.2%	6.2%	3.5%	26.4%	11.4%	3.3%	0.7%
Hallucinations	1.6%	2.8%	0.7%	9.7%	4.8%	2.5%	0.7%
Coma	1.2%	1.6%	0	9.7%	3.0%	0.3%	1.3%
Seizures	0.8%	1.0%	1.4%	4.2%	1.8%	0.3%	0
Dystonia	0.6%	12.5%	12.0%	0	3.0%	19.1%	10.1%
Cardiovascular effects							
Tachycardia	22.9%	20.3%	14.1%	34.7%	19.2%	23.5%	12.1%
Hypotension	5.9%	3.0%	0	5.6%	1.8%	3.9%	4.7%
Syncope	1.8%	0.3%	0.7%	1.4%	0	0.3%	0
Conduction disturbance	1.2%	1.2%	1.4%	1.4%	0.6%	1.7%	0.7%
ECG changes	0.9%	0.5%	0	1.4%	0	0.3%	1.3%
Dysrhythmia	0.1%	0.1%	0	0	0	0.3%	0
Other effects							
Respiratory depression	1.0%	0.2%	0	0	1.2%	0	0
Elevated CK/rhabdomyolysis	0.4%	0.4%	0.7%	0	0.6%	0.6%	0
Respiratory arrest	0.1%	0.2%	0	0	0.6%	0.3%	0

SGA, second-generation antipsychotics; *CNS*, central nervous system; *ECG, electrocardiogram; CK*, creatine kinase

Tableau 19 : Symptômes cliniques rapportés lors de l'abus de SGAPs (321)

Le dernier effet clinique d'intérêt est lié au nombre significativement plus faible pour la quétiapine de dystonies comparativement aux autres SGAPs. Probablement en lien avec son affinité plus modeste aux récepteurs dopaminergiques D2 par rapport aux autres SGAPs et à sa dissociation rapide de ses récepteurs, les auteurs attribuent ainsi à la quétiapine un profil de sécurité vis-à-vis de cet effet négatif handicapant qui favoriserait son mésusage.

4. Vers des études suprarégionales

Stefania Chiappini et Fabrizio Schifano ont été les premiers à étudier le mésusage d'antipsychotiques à l'échelle de l'Europe (19). A l'aide de la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance™, ils ont recueilli à l'aide de la requête standardisée MedDRA ou « Standardised MedDRA Queries » (SMQ) nommé « drug abuse, dependence, and withdrawal » l'ensemble des effets rapportés pour la quétiapine et l'olanzapine son comparateur de référence. Ci-dessous, le nombre d'effets rapportés ou « Adverse drug reactions » (ADR) pour les 2 molécules d'intérêt sont illustrés par année.

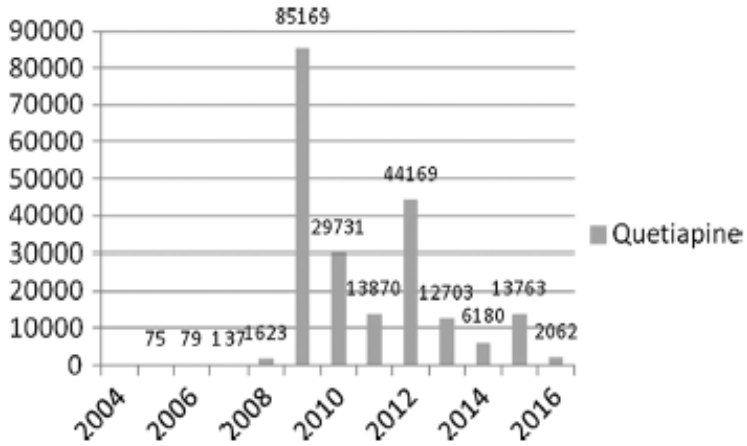


FIGURE 1. Number of quetiapine misuse/abuse–, dependence-, and withdrawal-related ADRs during the 2005–2016 time frame.

Figure 37 : Nombre d'effet rapportés (ADR) à la quétiapine correspondant à la SMQ « drug abuse, dependence, and withdrawal » de 2005 à 2016 (19)

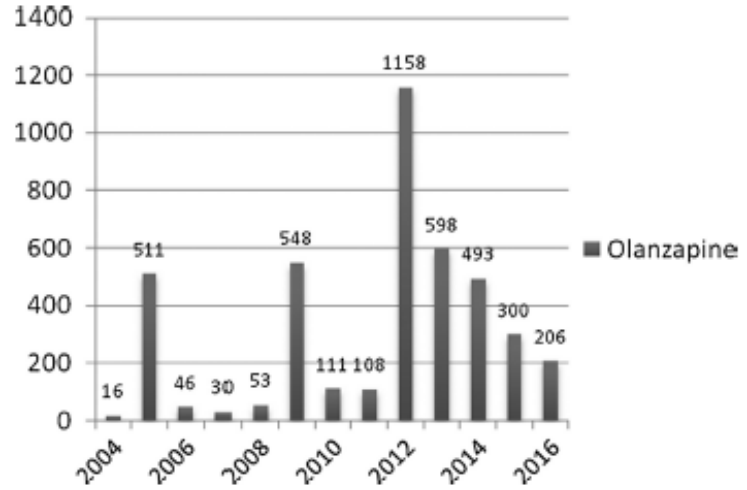


FIGURE 2. Number of olanzapine misuse/abuse–, dependence-, and withdrawal-related ADRs, 2004–2016.

Figure 38 : Nombre d'effet rapportés (ADR) à l'olanzapine correspondant à la SMQ « drug abuse, dependence, and withdrawal » de 2005 à 2016 (19)

Les premiers EI rapportés pour la quétiapine sont concomitants aux premiers cas rapportés dans la littérature avec une augmentation massive des notifications en 2009, cohérente elle aussi à l'augmentation du nombre de publications.

L'analyse de disproportionnalité employée pour comparer la quétiapine et l'olanzapine a été basée sur le « proportional reporting ratio » (PRR) se définissant par le rapport entre la fréquence à laquelle un événement indésirable spécifique est rapporté pour le médicament d'intérêt et la fréquence à laquelle le même événement indésirable est rapporté pour le

médicament témoin. Ainsi tout PPR > 1 suggère un signal de rapports disproportionnés ou « Signals of Disproportionate reporting » (SDR).

Les valeurs de PRR qui en résultent suggèrent que l'abus/mésusage, la dépendance et les syndromes de sevrage sont plus fréquemment rapportés pour la quétiapine (1,07, 1,01 et 5,25 respectivement) en comparaison à l'olanzapine.

La voie d'administration est statistiquement plus souvent détournée pour la quétiapine par rapport à l'olanzapine et la formulation LP de la quétiapine est plus faiblement représentée dans les cas de mésusage (6.3% versus 93.7% pour la forme à LI).

Le fait que les EI soient plus fréquemment associés à des doses suprathérapeutiques mais également sub-thérapeutiques pour les deux molécules est un autre signal auprès des praticiens pour être particulièrement vigilant aux patients quel que soit le dosage prescrit.

L'analyse des substances co-rapportées met en avant les anxiolytiques, les antidépresseurs (ISRS et Trazodone en particulier) et les opioïdes suggérant une nouvelle fois, des TLUS associés à des troubles de l'humeur.

Malgré les limitations de la codification en pharmacovigilance et en tenant compte de la sous-déclaration latente, les auteurs définissent le mésusage de la quétiapine comme une source de préoccupation de santé publique.

5. Synthèse

Après avoir décrit l'émergence du mésusage des SGAPs, plusieurs hypothèses semblent s'être vérifiées au fur et à mesure des différentes publications sur le profil d'usagers et les médicaments mésusés. Depuis les premiers cas rapportés jusqu'aux études à l'échelle d'un territoire national, le mésusage de la quétiapine est à ce jour bien établi, notamment aux Etats Unis et en Australie. Le profil de sécurité et la bonne tolérance de la quétiapine associés à de nombreuses indications thérapeutiques et au développement de nombreuses autres indications hors-AMM en a, hélas, fait un excellent candidat au mésusage.

Tout d'abord débuté dans le milieu carcéral, le mésusage de cette molécule tend à se développer majoritairement chez les patients ayant des antécédents de troubles liés à l'usage de substance. Bien que le mécanisme de ce mésusage ne soit pas encore clairement défini à ce jour, l'émergence de cas rapportés dans la population générale, probablement en lien avec le développement de ces indications hors-AMM mais aussi d'hospitalisation en service de

réanimations et/ou soins intensifs, semblent se préciser et tendrait à croître dans les pays les plus documentés pour ce mésusage.

Devant les volumes importants de ventes des médicaments associés à cette classe thérapeutique et à la réputation de médicament ne pouvant induire de trouble lié à l'usage, il est possible que nous, professionnels de santé, passions à côté de l'émergence d'un nouveau mésusage en association ou non à d'autres médicaments ou substances illicites. Il est d'autant plus essentiel de nous approprier le sujet quand on sait que des études sur l'utilisation de la quétiapine chez les personnes souffrant de troubles liés à l'usage ont été réalisées et sont encourageantes, bien qu'il ait été démontré chez les patients sans autre comorbidité psychiatrique que l'utilisation de SGAPs ne montrent pas de bénéfice versus placebo (322).

Malgré l'encouragement unanime de l'ensemble des experts appelant à une plus grande mobilisation pour étudier ce phénomène et prévenir son développement, très peu d'études à grande échelle ont été menées à ce jour et la majorité d'entre elles cible la quétiapine. Or les dernières publications tendraient montrer l'émergence du mésusage de plusieurs antipsychotiques parfois même en association (323) dont l'olanzapine.

La recherche de signaux en pharmacovigilance ou « Signals of Disproportionate reporting » (SDR) à l'aide d'études cas-non cas a déjà démontré son intérêt dans la détection précoce de risques médicamenteux à type de risque iatrogène (56) mais également de mésusage (57) en termes de santé publique. Ce modèle d'étude, à l'aide de méthodes de disproportionnalité, a également été utilisé pour caractériser le mésusage de plusieurs médicaments. Il n'existe, à ce jour, qu'une seule étude à l'échelle européenne ayant étudié le mésusage de la quétiapine à l'aide d'Eudravigilance™ (19).

IV. Objectifs de l'étude

L'objectif de notre étude est d'étudier, à l'échelle mondiale, le mésusage des SGAPs à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase™ du centre collaborateur pour la surveillance internationale des drogues sous tutelle de l'OMS, situé en Suède, à Uppsala, également désigné « the Upsalla Monitoring Centre » (UMC).

L'objectif principal est, à l'aide de méthode de disproportionnalité, de déterminer l'incidence de signaux de mésusage pour les différents SGAPs ainsi que pour leurs différentes familles chimiques et également en comparaison aux FGAPs.

L'objectif secondaire est de décrire les différentes caractéristiques des patients à travers les données récoltées par les différents pays partenaires représentant 90% de la population mondiale. Une stratification des données nous permettra de donner une dimension géographique et temporelle de l'émergence de ce mésusage.

V. Originalité de l'étude

Dans ce domaine d'étude relativement jeune concernant le mésusage des SGAPs, l'originalité de cette étude réside dans le fait qu'il s'agira de la première étude, à portée internationale, visant à étudier le mésusage de l'ensemble des SGAPs.

D'un part, cette étude sera réalisée à l'aide d'une méthode de disproportionnalité à la recherche de SDR dont à ce jour, une seule autre étude a été réalisée à l'échelle européenne pour uniquement un seul SGAP, à savoir la quétiapine.

D'autre part, elle sera la première à étudier à une échelle mondiale, les caractéristiques de patients mésusant ces antipsychotiques, dans le temps et l'espace et également en terme de données sociodémographiques et de pathologies/comorbidités associées.

VI. Article

Le Mésusage des antipsychotiques de seconde génération, une approche à l'aide de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase™

Titre courant : Le Mésusage des antipsychotiques de 2nde génération : A la recherche de signaux sur VigiBase®

Mots clés : antipsychotiques atypiques, mésusage, dépendance, VigiBase, addictovigilance

Keywords: antipsychotic agents, misuse, dependence, VigiBase, addictovigilance

Introduction

La prescription de médicaments psychotropes a largement augmenté au cours des dernières décennies (324). Depuis l'avènement des antipsychotiques de seconde génération (SGAPs) et la commercialisation des formes injectables dit « long acting », les ventes de ses médicaments ont continuellement augmenté (325) et sont estimées à plusieurs milliards de dollars par an pour certains (3).

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer à l'augmentation de l'usage des SGAPs.

Tout d'abord, plusieurs recommandations de société savante ont préconisé le switch des antipsychotiques de première génération (FGAPs) vers les SGAPs (326,327). Ces derniers médicaments ont vu également leurs indications s'élargir au trouble bipolaire (olanzapine, aripiprazole) (6) et/ou aux épisodes dépressifs (quétiapine) (328).

Cela ne permet cependant d'expliquer que partiellement cette augmentation. D'autres phénomènes sont impliqués : l'augmentation du mésusage de ces médicaments avec en premier lieu une prescription hors-autorisation de mise sur le marché (AMM).

Chez l'adulte, du fait d'un profil de tolérance supposé favorable des SGAPs, plusieurs études ont été conduites pour étudier leur efficacité dans l'insomnie (329), l'anxiolyse ou encore les troubles liés à l'usage de substances (TLUS)(9,10). Les méta-analyses n'ont pas permis de démontrer un intérêt significatif dans le cadre de l'insomnie (330). Il est cependant possible

que les SGAPs « long acting » disposent d'une efficacité chez les patients schizophrènes et atteints d'un TLUS (12) sous réserve d'études plus robustes (13).

Parallèlement à cette utilisation hors-AMM, un usage abusif des SGAPs, réputés sans risque du fait de leur effet dysphorique (3), a émergé (14). Certains auteurs y ont vu d'ailleurs, la conséquence d'une importante prescription hors-AMM (265,290,329) et une publicité agressive des laboratoires promouvant des indications hors-AMM (331).

Les premiers cas rapportés ont concerné la quétiapine (14). Elle dispose d'un prix sur le marché noir (18) et de plusieurs noms de rue tels que « Quell », « Susie-Q », « baby Heroin », « Maq-ball » et « Q-ball » (3). Elle est consommée par voie intranasale (14), intraveineuse (19) ou bien inhalé (332). La quétiapine peut être consommé seule, en association à d'autres substances psychoactives (21,22) ou à la suite de ceux-ci pour pallier leurs effets ou aux symptômes de sevrage. Concernant les consommateurs, il s'agit majoritairement d'hommes, avec des antécédents de TLUS, issus du milieu carcéral, ayant de faibles revenus annuels et un faible niveau d'éducation (23). Le motif principal de mésusage serait à visée hypnotique et anxiolytique plutôt que récréatif.

Par suite de l'émergence de ces cas, des études du potentiel d'abus et de dépendance ont été menées chez l'animal. Elles ont démontré un risque d'abus (24,25) là où les études précliniques du dossier d'AMM, obligatoire pour toute substance disposant d'une action sur le système nerveux central (26), ne montraient pas de risque particulier.

Les signaux de mésusage ont continué à se multiplier que ce soit en termes de cas rapportés notamment chez des jeunes (333), sur le web (28) ou dans les textes de chansons de rappeurs (29,30). Plusieurs études rétrospectives ont été menées, d'abord en Amérique du Nord (23) et en Australie (31). Elles semblent confirmer le profil type d'un homme avec des antécédents de TLUS mais également la co-administration avec des substances anxiolytiques et sédatives. La formulation de la quétiapine à libération immédiate (LI) semble être la plus mésusée, à de faibles doses (32). La forme à libération prolongée (LP) serait moins à risque d'abus d'après les expériences rapportées (33). Les pays où les formes LI ne sont pas commercialisées, comme en France, déclarent peu de cas (34).

L'olanzapine a également fait l'objet de plusieurs signalements (35,36). Si leur nombre est plus modeste, ils décrivent également des hommes avec des antécédents de TLUS (329) mais pas exclusivement (37). L'olanzapine est consommé à visée hypnotique et anxiolytique majoritairement (37,38) mais aussi à visée récréative (35). Elle peut être consommé seule ou en

association à d'autres substances pour en majorer les effets ou pour les atténuer (21,334). Elle dispose également d'un nom de rue tel que « Zy » (35), d'un prix sur le marché noir (18) et elle est décrite sur différents forums spécialisées comme le « trip terminator » idéale dans le cadre d'automédication des usagers en cas de psychose induite par la consommation de nouveaux produits de synthèse (NPS)(40).

Le mésusage de ses 2 SGAPs présente plusieurs caractéristiques communes en termes de profil d'usagers avec de multiples antécédents de TLUS ou de mode de consommation à visée hypnotique ou sédative. Quels mécanismes pharmacologiques peuvent à la fois sous-tendre une utilisation pour traiter un TLUS et induire un mésusage voire une dépendance ?

La dépendance est un phénomène complexe impliquant une rupture d'équilibre entre le circuit de la récompense et les circuits de contrôle inhibiteurs qui est auto-entretenu par la motivation associée à la consommation de la substance (41). Cette dépendance est liée à un craving important (335). L'activation du circuit de la récompense est fortement associée à la libération de dopamine par l'activation de la voie mésolimbique (43). D'autres neurotransmetteurs sont impliqués dans ce phénomène tel que le glutamate , l'histamine (336) ou l'acide γ-aminobutyrique (GABA) (337).

L'olanzapine aurait un rôle modulateur sur les neurones glutamatergiques qui favoriserait la libération de dopamine et le maintien de l'activation du circuit de la récompense (37).

La Quétiapine est un antagoniste puissant du récepteur histaminergique H_1 (46). Du fait du rôle modulateur de l'histamine (336), elle pourrait également désinhiber le circuit de la récompense et favoriser l'apparition d'un abus et/ou dépendance (47).

Cependant, la quétiapine n'est pas la seule à disposer d'un profil d'affinité important pour les récepteurs H_1 (48). D'autres SGAPs seraient-ils potentiellement à risque également ? Les auteurs ayant étudié les forums web de discussion sur l'usage des SGAPs ont également signalé un possible mésusage de la rispéridone, l'aripiprazole et la clozapine (40). Pourraient-ils être utilisés conjointement à d'autres SGAPs comme le suggère un cas rapporté (49) ?

Les dernières études ont décrit une évolution du profil des consommateurs vers des patients sans antécédents de TLUS (50), venant de différentes zones géographiques (32,51). Est-ce en lien avec le développement d'une indication hors-AMM ? Ce mésusage est-il en train de gagner de l'ampleur au niveau mondial ? A ce jour, une seule étude a étudié le mésusage de la quétiapine au niveau européen (52).

La recherche de signaux d'émergence d'effets indésirables de médicament à l'aide de base de données de pharmacovigilance est un atout pour étudier leur impact, prévenir leur développement et justifier la mise en place d'action adaptée (57,338).

L'abus de médicaments est un phénomène largement documenté pour de nombreuses classes thérapeutiques (15,17,58–60,339–341). Il peut avoir des conséquences sociales et économiques importantes à l'image de l'épidémie de mésusage des opioïdes en Amérique du Nord (63). De nombreux pays disposent de systèmes d'alerte menés par des centres de pharmacovigilance (342), d'addictovigilance (343), ou des centres antipoison (66).

Aucune étude mondiale n'a été réalisée à notre connaissance, nous nous proposons d'étudier le mésusage des SGAPs à l'aide de la base de pharmacovigilance de l'OMS, VigiBase™, pour identifier des signaux de mésusage et les décrire.

Matériels & Méthodes

Le centre de surveillance d'Uppsala ou « Uppsala Monitoring Centre » (UMC) est chargé de la surveillance internationale des médicaments sous tutelle de l'organisation mondiale de la santé (OMS). L'UMC recueille, depuis 1978, l'ensemble des effets indésirables (EI) signalés par les pays membres de l'UMC, formant une base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase™ (344). Les données recueillies sont classées à l'aide du dictionnaire médical des affaires réglementaires (MedDRA) (68), de la classification internationale des maladies, dixième version (CIM-10) (345), du dictionnaire des substances de l'Organisation des Nations Unies (ONU) « WHO Drug Dictionary » ainsi que de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) (346).

Les déclarations sont majoritairement spontanées (>90%), rapportées par les différentes autorités de régulation nationale des pays membres ou par les ayant-droits titulaires de l'AMM des médicaments. Les autres déclarations font suite à des surveillances particulières dans le cadre d'étude ou d'autres conditions non spécifiées.

Les données recueillies sont en libre-accès pour les professionnels de santé des réseaux nationaux de pharmacovigilance dans les pays adhérents.

Dans notre étude, la recherche de signaux de disproportionnalité révélant un mésusage a été conduite en utilisant VigiLyze™ (347), une interface développée par l'UMC pour faciliter la détection de signaux.

Elle s'appuie sur un outil également développé par l'UMC, l'« Information component » ou IC (348,349) qui est une valeur indicative d'un signal de disproportionnalité. Il est calculé de la manière suivante :

$$IC = \log2 ((N_{observé} + 0.5) / (N_{attendu} + 0.5))$$

Où $N_{attendu} = (N_{médicament} * N_{effet}) / Ntotal$

$N_{attendu}$: le nombre de cas rapportés attendus pour la combinaison médicament-effet

$N_{observé}$: le nombre réel de rapports de cas pour la combinaison médicament-effet

$N_{médicament}$: le nombre de rapports de cas pour le médicament, indépendamment des effets

N_{effet} : le nombre de cas rapportés pour l'effet, indépendamment du médicament

IC_{025} est la limite inférieure d'un intervalle de confiance à 95% pour le composant d'IC. Une valeur IC_{025} positive est le seuil traditionnel utilisé dans la détection des signaux statistiques chez UMC.

Pour chaque SGAPs et FGAPs, l'existence d'un signal a été analysée pour chaque terme MedDRA PT rapporté à la SMQ « Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage » et pour l'ensemble des termes MedDRA PT de la SMQ.

Pour mieux analyser ce signal de mésusage en comparant les AP entre eux, une approche à l'aide du « proportional reporting ratio » (PRR) a été considérée.

Il se définit comme « le rapport entre la fréquence à laquelle un EI spécifique est rapporté pour le médicament en question (par rapport à tous EI signalés) et la fréquence à laquelle le même EI est signalé pour le ou les médicaments dans le groupe de comparaison (par rapport à tous les EI du/des médicament(s) dans le groupe de comparaison) ».

Un PRR supérieur à 1 suggère que l'EI est plus fréquemment rapporté chez les personnes prenant le médicament d'intérêt par rapport au médicament de référence, si le nombre d'EI est supérieur à 3 (57,350). Le PRR est calculé ainsi :

$$\frac{W/(W+X)}{Y/(Y+Z)}$$

Soit W est le nombre de cas d'un antipsychotique liés aux EI choisis.

X, le nombre de cas d'un antipsychotique impliquant d'autres EI.

Y, le nombre de cas de l'antipsychotique de référence liés à l'EI choisi.

Et pour finir Z, le nombre de l'antipsychotique de référence impliquant d'autres EI.

Ensuite, pour décrire cette population, une extraction de VigiBase™ des cas rapportés a été conduite à partir des données disponibles au 1er Juin 2018.

Cette extraction se base sur les critères d'inclusion suivants :

- Cas rapporté disposant d'au moins un AP considéré comme « suspect » et/ou en « interaction » vis-à-vis de l'effet étudié.
- Etait considéré comme AP, tout médicament disposant du code ATC de niveau 3 « N05A » à l'exception du lithium.
- Afin d'étudier l'existence d'un mésusage, les termes préférentiels MedDRA (MedDRA PT) suivants ont été utilisés pour identifier les cas rapportés : « Abus de médicament, Patient abusant de médicament, Abus de substance, Patient abusant de substance, mésusage intentionnelle, Dépendance à un médicament, Dépendance, Substance dépendance à une substance, Syndrome de sevrage, Syndrome de sevrage à un médicament, Troubles liés à l'usage de médicament, Troubles liés à l'usage d'une substance ». Ils correspondent à la question MedDRA normalisée (SMQ) « Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage » élargie.

À la suite de la publication de la dernière édition du DSM-5 les notions d'abus et de dépendance ont été regroupées dans les TLUS. Nous avons regroupé ces notions en deux groupes :

- Abus & dépendance : « Abus de médicament, Patient abusant de médicament, Abus de substance, Patient abusant de substance, mésusage intentionnelle, Dépendance à un médicament, Dépendance, Substance dépendance à une substance, Troubles liés à l'usage de médicament, Troubles liés à l'usage d'une substance »
- Sevrage : « Syndrome de sevrage, Syndrome de sevrage à un médicament »

A partir de ces critères d'inclusion, 9007 cas rapportés ont été extraits. Afin de nous concentrer sur le mésusage des AP, plusieurs critères d'exclusion ont été formulés. Ils sont résumés dans l'organigramme ci-dessous.

Organigramme de sélection des sujets avec un mésusage de Psychotropes

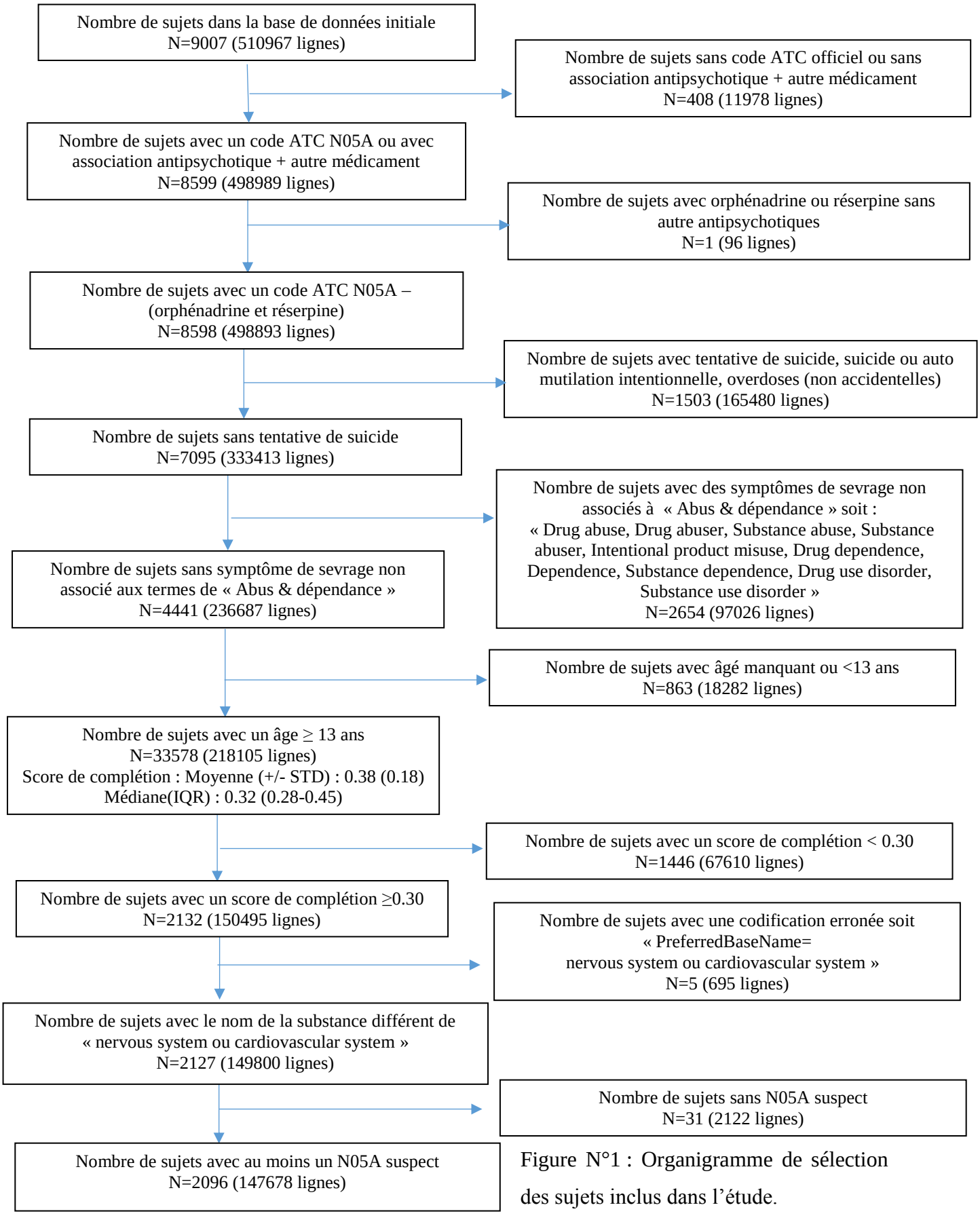


Figure N°1 : Organigramme de sélection des sujets inclus dans l'étude.

La classification ATC sur VigiBase™ comporte 2 aspects, la classification officielle mais également les codes ATC non officiels assignés par l'UMC pour les substances en attente de classification du fait de nouvelles utilisations ou propriétés.

De même, plusieurs médicaments disposent de plusieurs codes ATC. Cette possibilité fait référence à des propriétés ou utilisations multiples.

Cette étude se consacre aux médicaments de la classe des AP déjà commercialisés. En conséquence, il a été exclu tout cas impliquant uniquement :

- Une substance « suspecte » ne disposant pas d'un code ATC officiel « N05A »
- Une substance disposant d'une activité antipsychotique ne faisant pas partie de la classe des antipsychotiques (réserpine et orphénadrine)
- Une substance AP en « interaction » et non « suspecte »

Le mésusage se définit par « l'utilisation intentionnelle dans un but thérapeutique par un patient ou un consommateur du produit – en vente libre ou sur ordonnance – autrement que celle prescrite ou non-conforme avec l'information autorisée concernant le produit » d'après le dictionnaire MedDRA. Tandis que l'abus de substance se définit par « l'utilisation intentionnelle, non-thérapeutique, par un patient ou un consommateur d'un produit – en vente, libre ou sur prescription – pour un effet gratifiant ou non thérapeutique désiré incluant, mais ne se limitant pas à l'euphorie. L'abus peut être une utilisation unique, sporadique ou persistante de produit ». L'utilisation à visée suicidaire de ces médicaments ne se définit donc pas comme une forme de mésusage et/ou d'abus.

En conséquence, tout cas faisant référence à une notion de suicide, de volonté autodestructrice ou de mutilation intentionnelle a été exclu.

De même, le DSM-5 précise que les symptômes de sevrage ne sont ni nécessaires ni suffisants pour caractériser un TLUS. Plusieurs médicaments peuvent occasionner, à dose thérapeutique, des syndromes de sevrage à l'arrêt du traitement tels que chez les ISRS (351). Les cas où seul un syndrome de sevrage est déclaré comme effet parmi ceux listés plus haut ont été exclus.

Le mésusage et/ou l'abus d'un médicament est un comportement conscient de transgression qu'un enfant ne peut appréhender. Nous avons fait le choix d'exclure de l'analyse les déclarations dont l'âge n'est pas connu et les cas d'enfants d'âge < 13 ans, âge le plus jeune mentionné dans la littérature de mésusage (76).

Enfin, les données manquantes sont un des problèmes majeurs liés à l'analyse rétrospective de bases de données. Dans VigiBase™, le score de complétion VigiGrade, a été développé pour exprimer la qualité du cas rapporté sur une échelle de 0 à 1. Les cas disposant d'un indice supérieur à 0.8 sont considérés de bonne qualité (352). Les cas d'addictovigilance font l'objet d'une sous-déclaration plus importante que les cas classiques de pharmacovigilance (309,343,353). Le score de complétion médian lors de l'extraction de la base est de 0,32. Afin de garantir une certaine qualité des résultats et de décrire les différents types de mésusages, nous avons fait le choix d'exclure les cas dont le score de complétion est ≤ 0.3.

Enfin, il a été retrouvé dans des cas rapportés, en lieu et place de substances, des termes décrivant des systèmes d'organes et non des classes thérapeutiques, les cas concernés ont donc été exclus pour préserver la qualité des données.

Dans le cadre de la description de nos résultats, nous avons utilisé le logiciel d'analyse « Statistical Analysis System (SAS) enterprise guide 6.1 » et le logiciel Excel 2013 (Microsoft Office Professionnel Plus 2013) pour la réalisation des différents graphiques. Les données ayant une répartition suivant la loi normale seront exprimées en termes de moyenne et d'écart type. Les données dont la distribution ne suit pas la loi normale seront exprimées à l'aide de médiane des 1ers et 3èmes quartiles.

Le seuil de significativité des résultats est fixé à p-value < 0.05.

Résultats

1. Description du mésusage des SGAPs

a) Description de la population globale

Un total de 2096 cas rapportés uniques a été analysé. Les principales caractéristiques de cette population sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Variable	Modalités	N	%	IC95%
Genre	-	2	0.10	0.02 - 0.38
	Femme	1062	50.67	48.5 - 52.83
	Homme	1032	49.24	47.08 - 51.4
	TOTAL	2096	.	
Date de Notification	1971-2009	248	11.83	10.5 - 13.31
	2010-2018	1848	88.17	86.69 - 89.5
	TOTAL	2096	.	
Continent	Amérique du Nord	1374	65.55	63.47 - 67.58
	Amérique du Sud	2	0.10	0.02 - 0.38
	Asie	16	0.76	0.45 - 1.27
	Australie	13	0.62	0.35 - 1.09
	Europe	691	32.97	30.96 - 35.03
	TOTAL	2096	.	
Type de Notificateurs	Non spécifié	323	15.41	13.91 - 17.04
	Usager ou Professionnel en dehors de la santé	440	20.99	19.28 - 22.81
	Professionnel de la santé	1264	60.31	58.17 - 62.4
	Autres	69	3.29	2.59 - 4.17
	TOTAL	2096	.	
Type de notification	Non spécifié	17	0.81	0.49 - 1.32

Variable	Modalités	N	%	IC95%
	Autres	57	2.72	2.08 - 3.53
	Monitorage spécifique	5	0.24	0.09 - 0.59
	Issu d'étude clinique	126	6.01	5.05 - 7.14
	Spontané	1891	90.22	88.85 - 91.44
	TOTAL	2096	.	
Gravité du cas	Non spécifié	93	4.44	3.61 - 5.43
	Non	416	19.85	18.17 - 21.63
	Oui	1587	75.72	73.81 - 77.53
	TOTAL	2096	.	
Critères de gravité	Hospitalisation et/ou la prolongation d'hospitalisation	709	36%	-
	Mise en jeu du pronostic vital	48	2%	-
	Survenue de séquelles/incapacité	19	1%	-
	Décès	605	31%	-
	Autres	368	19%	-
	Non précisé	494	25%	-
	TOTAL	1967	.	

Tableau N°1.1 : Caractéristiques principales de la population

L'âge moyen rapporté est de 43.44 ± 14.97 ans ($p<0.01$). Les notificateurs étaient majoritairement des professionnels de santé 60.31% dont des médecins 27.19% (IC95% [25.31 - 29.16]) et des pharmaciens 18.18% (IC95% [16.56 - 19.91]). Le score de complétion était en moyenne de 0.479 ± 0.183 ($p<0.01$).

En moyenne, chaque déclaration est associée à une consommation de 1.2 ± 0.61 AP suspects. La médiane de consommation des médicaments autres que les AP est de 3.0 médicaments (IQR : 2.0-5.0). Parmi ces médicaments, la médiane de consommation de médicaments est respectivement de 3.0 médicaments suspects (IQR : 2.0-5.0), 2 médicaments en interaction (IQR : 2.0-3.0) et 4 médicaments concomitants (IQR : 2.0-7.0).

Dans 1142 cas déclarés (54.48% de la population totale), la consommation d'autres molécules « suspectes » en plus des AP est rapportée.

Parmi l'ensemble des médicaments suspects, 75.64% d'entre eux agissaient au niveau du système nerveux. Les médicaments agissant sur le système nerveux étaient également les plus représentés dans les médicaments concomitants à hauteur de 47.53% suivis des médicaments agissant sur les voies digestives et le métabolisme (15.77%) et des médicaments du système cardiovasculaire (12.61%). La médiane de consommation des classes médicamenteuses autres que celle des AP est de 1 (IQR : 1.0-3.0).

Parmi les molécules suspectes, les molécules les plus fréquemment associées aux AP sont représentées dans le graphe N°1.1.

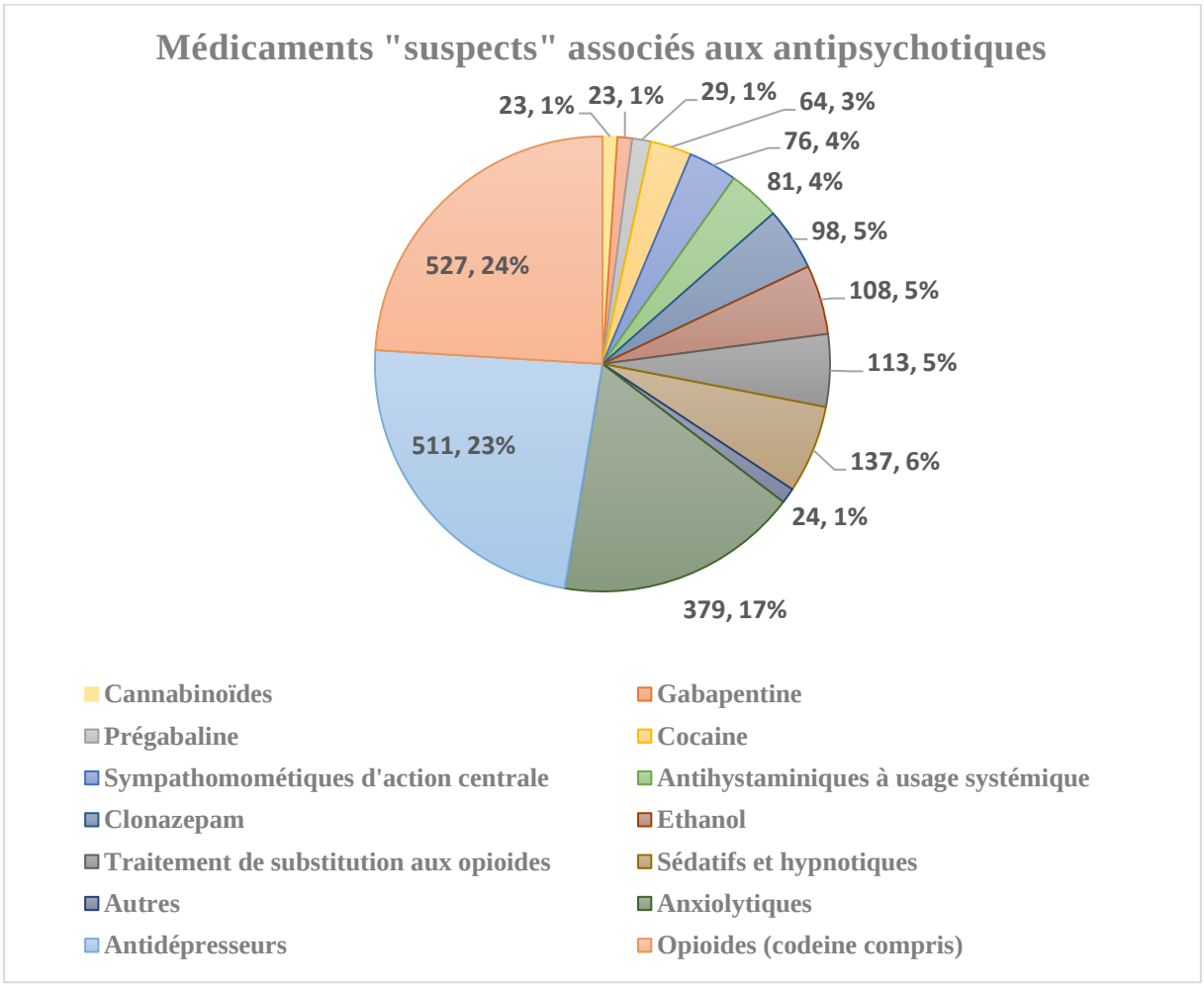


Figure N°1.1 : Répartition des différents médicaments suspects associés aux antipsychotiques

La consommation de dérivés opioïdes représente 24% des médicaments associées. Dans 46% des déclarations où un médicament « suspect » est associé, au moins 1 dérivé opioïde est associé à un AP. Les molécules les plus citées sont l'oxycodone (N=136)), l'héroïne (N=95) et la morphine (N=70). La méthadone est régulièrement citée en association aux AP (N=94).

La consommation d'antidépresseurs est associée à un AP dans 44.7% des déclarations, principalement le citalopram (N=153) et la trazodone (N= 111), tandis que les anxiolytiques sont associés dans 33.2% des cas, principalement l'alprazolam (N=153), et le diazépam (N=95).

Une substance psychoactive non médicamenteuse a été associée à un AP dans 16.4% des déclarations. Pour les substances illicites en plus de l'héroïne (N=95), la cocaïne est la seconde substance la plus citée (N=64) suivi des dérivés amphétaminiques avec 50 notifications. Le cannabis a été associé à 23 notifications et la kétamine à 3 cas rapportés. L'alcool a été associé aux AP dans 108 déclarations.

b) Description et comparaison des cas de mésusages de SGAPs versus FGAPs

Le nombre de déclarations pour lesquels un SGAPs est considéré « suspect » est de 1683 (80.30%) versus 284 associés à un FGAPs « suspect ». Les FGAPs et SGAPs sont considérés mutuellement « suspects » dans 129 déclarations.

Nous parlerons, par la suite, de groupe FGAPs et de groupe SGAPs pour faciliter la lecture.

L'âge est significativement plus élevé pour les déclarations du groupe SGAPs (44.08 ± 14.90 ans) versus FGAPs (39.96 ± 15.38 ans) (p-value <0.05).

Les cas rapportés de SGAPs sont significativement plus souvent originaires des Etats-Unis comparés aux FGAPs (73,8% versus 22.11%, p-value <0.05) tandis que les cas de FGAPs sont significativement plus souvent originaire d'Europe (71.13% versus 24.84%, p-value <0.05).

Il y a statistiquement plus de déclarations associées à un critère de gravité chez les cas associés à un FGAPs que ceux associés à un SGAPs, 92.34 % versus 76.38% (p-value <0.001).

La répartition des critères de gravité diffère statistiquement entre le groupe FGAPs et celui des SGAPs. Il y a statistiquement plus d'hospitalisations prolongées dans le groupe des FGAPs (49.4% contre 32.8% chez les SGAPs, p-value <0.001) alors qu'il y a plus de décès dans le groupe des SGAPs (38.2% contre 24.5% chez les FGAPs, p-value <0.001). La distribution n'est pas significativement différente pour les cas de mise en jeu du pronostic vital, de séquelles ou autres.

La répartition des molécules « suspectes » associées présente des différences entre le groupe des FGAPs et les SGAPs. Il y a statistiquement plus de traitement de substitution aux opioïdes associés aux SGAPs qu'aux FGAPs (p-value <0.05), plus de sédatifs et hypnotiques sont

statistiquement associés aux FGAPs (p-value <0.05) qu'aux SGAPs. De même, il y a significativement plus d'oxycodone, d'héroïne et de méthadone associés au groupe des SGAPs comparés aux FGAPs (p-value <0.05).

Il n'y a de différence significative de l'association aux anxiolytiques avec les SGAPs ou les FGAPs (p-value>0.48). Le nombre de traitements concomitants est significativement supérieur dans le groupe SGAPs par rapport au groupe FGAPs (p-value <0.05).

Notre travail se focalisera par la suite sur la description des cas liés aux SGAPs.

c) Description des SGAPs

Parmi les cas rapportés de mésusage aux SGAPs, plus de 93% des déclarations sont reliées à l'usage d'une seule famille de SGAPs, 248 déclarations (6.4%) font état d'une consommation de SGAPs de différentes familles. La principale famille rapportée parmi les SGAPs dans les cas est celles correspondant au code ATC « N05AH » soit les « diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines » dont les chefs de file sont la clozapine (historiquement), la quétiapine et l'olanzapine.

L'association la plus couramment rapportée (31.85%) est celle des médicaments issus de la classe ATC « N05AH » et ceux de la classe « N05AX » ou « autres antipsychotiques » dont la rispéridone et l'aripiprazole.

Un total de 12 SGAPs ont fait l'objet d'un signalement de mésusage potentiel (Tableau 1.2).

SGAPs	Nombre de déclarations liés au MedDRA-PT étudiés	Pourcentage	Nombre total de déclarations par molécule	Pourcentage
Amisulpride	9	0.52	5239	1,10
Aripiprazole	82	4.72	52648	11,03
Asenapine	15	0.86	6284	1,32
Brexpiprazole	2	0.12	4241	0,89
Clozapine	154	8.86	128559	26,93
Levosulpiride	2	0.12	2635	0,55
Lurasidone	9	0.52	5414	1,13
Olanzapine	209	12.02	58040	12,16
Paliperidone	42	2.42	36134	7,57
Quetiapine	1089	62.62	71605	15,00
Risperidone	95	5.46	93424	19,57
Ziprasidone	31	1.78	13243	2,77
Total	1739	100	477466	100

Tableau N°1.2 : Pourcentage et nombre de déclarations par molécule de SGAPs « suspects »

Les 5 SGAPs les plus cités sont donc la quétiapine, l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole et la clozapine. L'évolution au cours du temps des déclarations est marquée par un pic du nombre de cas rapportés en 2015 (Figure N°1.2).

Les données recueillies dans le cadre de notre description étant peu nombreuses et de faible qualité en lien avec des données manquantes pour la ziprasidone (N=31, Score moyen de complétion de 0,424 ± 0,132) et la lurasidone (N=9, Score moyen de complétion de 0,426 ± 0,117), leur description ne pourra être réalisée.

La voie d'administration la plus courante est la voie orale à 76,5% suivi de la voie intramusculaire à 2.5% du fait d'un nombre relativement important de données manquantes (19.4%) (Tableau N°1.3).

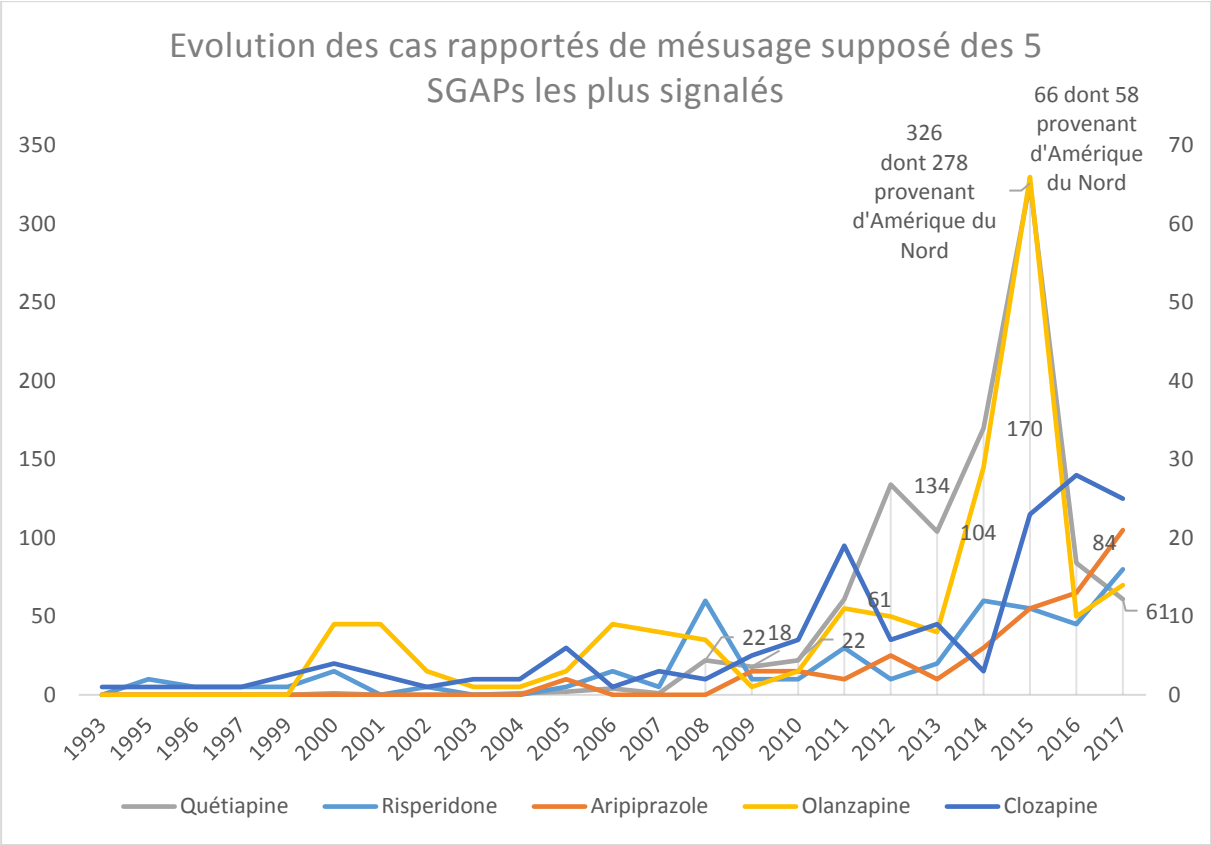


Figure N°1.2 : Evolution du nombre de cas associés aux 5 SGAPS les plus cités au cours du temps. Pic à 326 cas rapportés liés à la quétiapine et pic à 66 cas rapportés pour l'olanzapine

Une substance psychoactive non médicamenteuse a été associée aux SGAPs dans 14.3% des déclarations. Pour les substances illicites, l'héroïne (N=83) est encore la molécule la plus citée suivie de la cocaïne (N=49). Il vient ensuite les dérivés amphétaminiques avec 32 notifications puis le cannabis (N=7) et la kétamine (N=1). L'alcool a été associé aux SGAPs dans 69 déclarations.

Voie d'administration	SGAPs		Quétiapine		Olanzapine		Clozapine		Diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Non renseigné	393	11	129	5,2	34	12.1	.	.	294	10,3
Intraveineux	3	0,1	1	0,04	.	.	.	.	3	0,1
Intramusculaire	88	2,5	12	0,5	.	.	.	.	5	0,2
Nasale	7	0,2	5	0,2	.	.	.	.	7	0,2
Ophtalmique	4	0,2	1	0,04	1	0,4	1	0,8	3	0,2
Orale	2735	76,5	2140	85,7	249	86,5	118	93,6	2302	80,5
Autre	3	0,1	.	.	.		4	3.2	3	0,1
Parentérale	15	0,4	14	0,6	.	.	-	-	15	0,5
Respiratoire (inhalation)	6	0,2	.	.	.	.	.	.	.	.
Sous cutanée	3	0,1	.	.	.	.	.	.	.	.
Sublinguale	28	0,8	1	0,04	.	.	.	.	20	0,7
Inconnu	296	8,3	195	7,8	3	1,0	3	2,4	210	7,3
TOTAL	3576		2497		288		126		2859	

Tableau N°1.3 : Les différentes voies d'administration au sein des SGAPs

d) Famille des « diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines »

La famille des « diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines » représentent 84.4% des déclarations. La quétiapine, à elle seule, représente 62.6% des déclarations (Tableau 1.2).

Les cas déclarés sont significativement plus souvent de sexe féminin contrairement aux autres SGAPs (53,0% versus 42.8%, p-value <0.05). Un critère de gravité est statistiquement moins associé à un membre de cette famille par rapport aux autres SGAPs (71.1% vs 83.3%, p-value < 0.05). Ces déclarations sont statistiquement plus souvent originaires d'Amérique du Nord (78.1% vs 55%, p-value < 0.05) (Tableau 1.4).

De même, l'âge est significativement plus élevé pour les cas liés aux « diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines » avec en moyenne 45.23 ans (+/-14.55) versus 39.02 ans (+/-15.37) pour les autres SGAPs (p-value < 0.05).

Un seul AP est consommé dans chaque déclaration en moyenne (1.005 ± 0.0712) en association à un nombre médian de 3 médicaments suspects (IQR : 2-5) et 4 médicaments concomitants (IQR : 2-7). Ils sont issus en moyenne de 2 classes thérapeutiques différentes (2.06 ± 1.40) dont les plus représentées sont les médicaments du système nerveux (38.10%), suivis des médicaments des voies digestives et du métabolisme (24.62%) et ceux du système cardiovasculaire (17.27%).

La voie orale est la principale voie d'administration (81%) (Tableau N°1.3), suivi de la voie sublinguale (nombre important de déclarations incomplètes (10.3%) ou imprécises (7.3%)).

Nous analyserons plus en détail les 3 molécules les plus citées. Les caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau N°1.4.

Variable	Modalités	SGAPs		Diazépines, oxazépines, thiazépines, oxépines		Autres SGAPs		Quétiapine		Olanzapine		Clozapine	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Genre	-	1	0,06%	1	0,07%	.	.	.	.	.	.	1	.
	Femme	860	51,10%	727	53,00%	133	42,80%	627	57,60%	98	46,90%	38	24,70%
	Homme	822	48,80%	644	46,90%	178	57,20%	462	42,40%	111	53,10%	115	74,70%
	TOTAL	1683	.	1372		311		1089		209		154	
Continent	Amérique du Nord	1242	73,80%	1071	78,10%	171	55,00%	943	86.59%	149	71,30%	32	20,80%
	Amérique du Sud	1	0,10%	1	0,10%	.	.	.	.	1	0,50%	.	.
	Asie	10	0,60%	6	0,40%	4	1,30%	4	0.37%	3	1,40%	.	.
	Australie	12	0,70%	8	0,60%	4	1,30%	1	0.09%	.	.	7	4.5%
	Europe	418	24,80%	286	20,80%	132	42,40%	141	12.95%	56	26,80%	115	74,70%
	TOTAL	1683		1372		311		1089		209		154	
Gravité	Non renseigné	66	3.92%	51	3.7%	15	4.8%	5	0.46%	24	11.48%	23	14,90%
	Non	382	22.70%	345	25.1%	37	11.9%	323	29.66%	28	13.40%	.	.
	Oui	1235	73.38%	976	71.1%	259	83.3%	761	69.88%	157	75.12%	131	85,10%
	TOTAL	1683	.	1372		311		1089		209		154	
Critères de gravité	Hospitalisation et/ou la prolongation d'hospitalisation	404	24,00%	297	21,60%	107	34,40%	225	20,70%	50	23,90%	47	30,50%
	Mise en jeu du pronostic vital	30	1,80%	22	1,60%	8	2,60%	18	1,70%	3	1,40%	5	3,20%
	Survenue de séquelles/incapacité	13	0,80%	6	0,40%	7	2,30%	3	0,30%	2	1,00%	2	1,30%
	Décès	470	27,90%	445	32,40%	25	8,00%	367	33,70%	73	34,90%	20	13,00%
	Autres	315	18,70%	204	14,90%	111	35,70%	146	13,40%	29	13,90%	57	37,00%
	Non précisé	451	26,80%	398	29,00%	53	17,00%	330	30,30%	52	24,90%	23	14,90%
	TOTAL	1683	.	1372	.	311	.	1089	.	209	.	154	.

Tableau N°1.4 : Caractéristiques des différentes populations associées à des SGAPs

(1) Quétiapine

La quétiapine est le médicament le plus représenté des AP en totalisant 51.9% des déclarations de VigiBase™ en lien avec les différents termes MedDRA PT étudiés.

L'âge moyen est de 46.54 ± 14.54 ans. La quétiapine était prescrite dans diverses indications de l'AMM tels que la schizophrénie (6.4%), les troubles bipolaires (25%), la dépression (8.9%) et/ou hors-AMM tels que les troubles du sommeil (16.1%), et l'anxiété (8.2%). Les cas en lien avec ces 2 indications hors-AMM sont à 89% postérieurs à l'année 2009.

Les doses ingérées en lien avec les déclarations varient de 25mg à 6g. Les posologies rapportées les plus courantes sont 300mg/jr (N=144), 50mg/jr (N=133), 400mg/jr (N=124), 200mg/jr (N=101) et 25mg/jr (N=76).

La quétiapine est à l'origine de signalements dans 13 pays de l'Union Européenne (UE). L'Italie est le principal pays déclarant (61.7%) suivi de l'Allemagne (13.48%).

Par ailleurs, 620 cas déclarés (56.9% des cas en lien avec la quétiapine) recensent la consommation d'autres molécules « suspectes » en plus de la quétiapine. La consommation de dérivés opioïdes est associée dans 30.1% des déclarations où d'autres molécules sont suspectes. Ils représentent 26% des médicaments suspects associés (Figure N°1.3). Les molécules les plus citées sont l'oxycodone (N=99), l'héroïne (N=62) et l'hydrocodone (N=45).

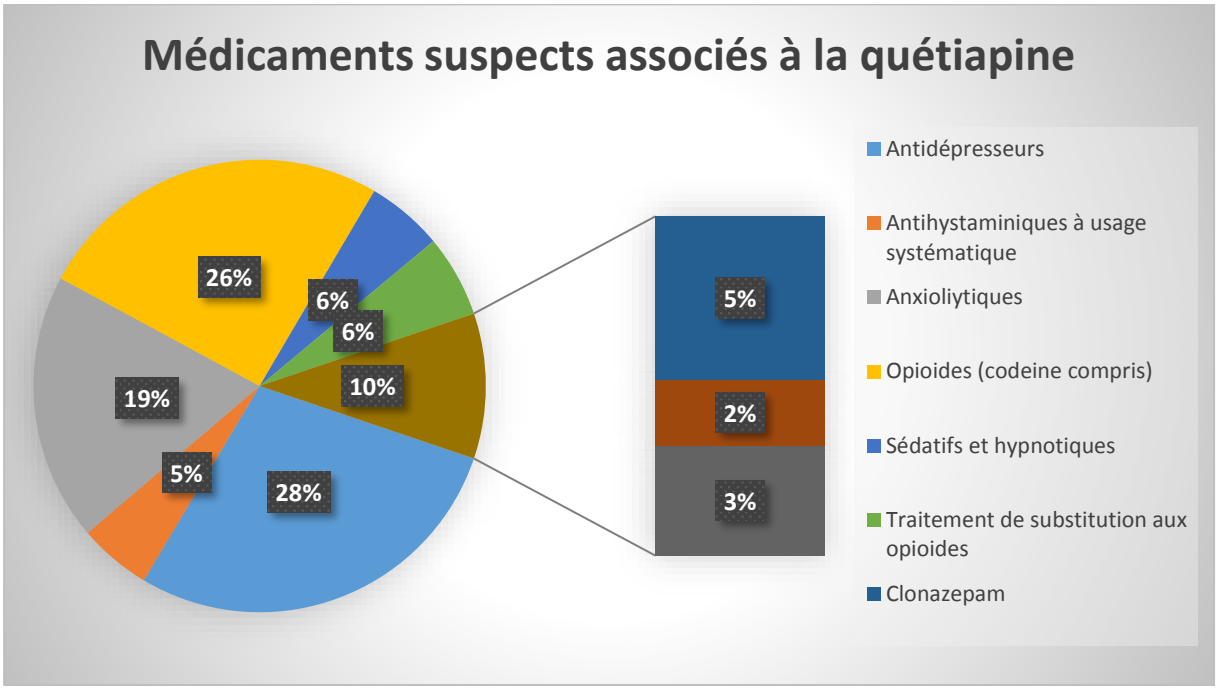


Figure N°1.3 : Médicaments suspects associés à la quétiapine dans les déclarations

Les autres molécules suspectes les plus citées sont l'alprazolam (N=97), le citalopram (N=78), la fluoxétine (N=58), le diazépam (N=53) et la méthadone (N=52).

Une substance psychoactive non médicamenteuse a été associée à la quétiapine dans 13.5% des notifications. Pour les substances illicites en plus de l'héroïne (N=62), la cocaïne est la seconde substance la plus citée avec 32 notifications. Le cannabis et/ou ses dérivés ont été signalés dans 3 déclarations et les amphétamines 2 fois. L'alcool a été associé à la quétiapine dans 48 déclarations.

(2) Olanzapine

L'Olanzapine est la seconde substance déclarée à risque de mésusage avec un total de 209 déclarations de mésusage suspecté. L'âge moyen est de 43.06 ± 14.29 ans.

La schizophrénie est la première indication retrouvée dans les déclarations à hauteur de 24.5% suivie des troubles bipolaires (7.7%). Des indications hors-AMM sont signalées dont l'anxiété (4.3%) et les troubles du sommeil (2.3%). La majorité des cas rapportant un usage hors-AMM sont postérieurs à l'année 2009 (73.3%).

Les doses varient de 3mg à 405mg. Les posologies les plus couramment rapportées sont 5mg/jr (N=21), 20mg/jr (N=16), 15mg/jr (N=9), 2.5mg/jr (N=9).

Des déclarations en lien avec l'olanzapine ont été retrouvées pour 15 pays de l'UE dont l'Italie (46.4%) est le principal déclarant suivi de la France (17.8%).

Par ailleurs, 118 cas déclarés (56.45% des cas en lien avec l'olanzapine) recensent la consommation d'autres molécules « suspectes » en plus des AP. La consommation de dérivés opioïdes est associée dans 35.1% des déclarations. Ils représentent 23% des médicaments suspects associés à l'olanzapine (Figure N°1.4).

Les opioïdes les plus cités sont l'héroïne (N=17) et l'hydrocodone (N=16). Les autres molécules suspectes les plus citées sont la méthadone (N=29), la fluoxétine (N=26), l'alprazolam (N=20) et l'hydroxyzine (N=17).

Une substance psychoactive non médicamenteuse a été associée à l'olanzapine dans 24.4% des déclarations. Pour les substances illicites en plus de l'héroïne (N=17), les dérivés amphétaminiques sont la seconde substance la plus citée avec 12 notifications, suivis de 10 notifications pour la cocaïne. L'alcool a été associé à l'olanzapine dans 12 déclarations.

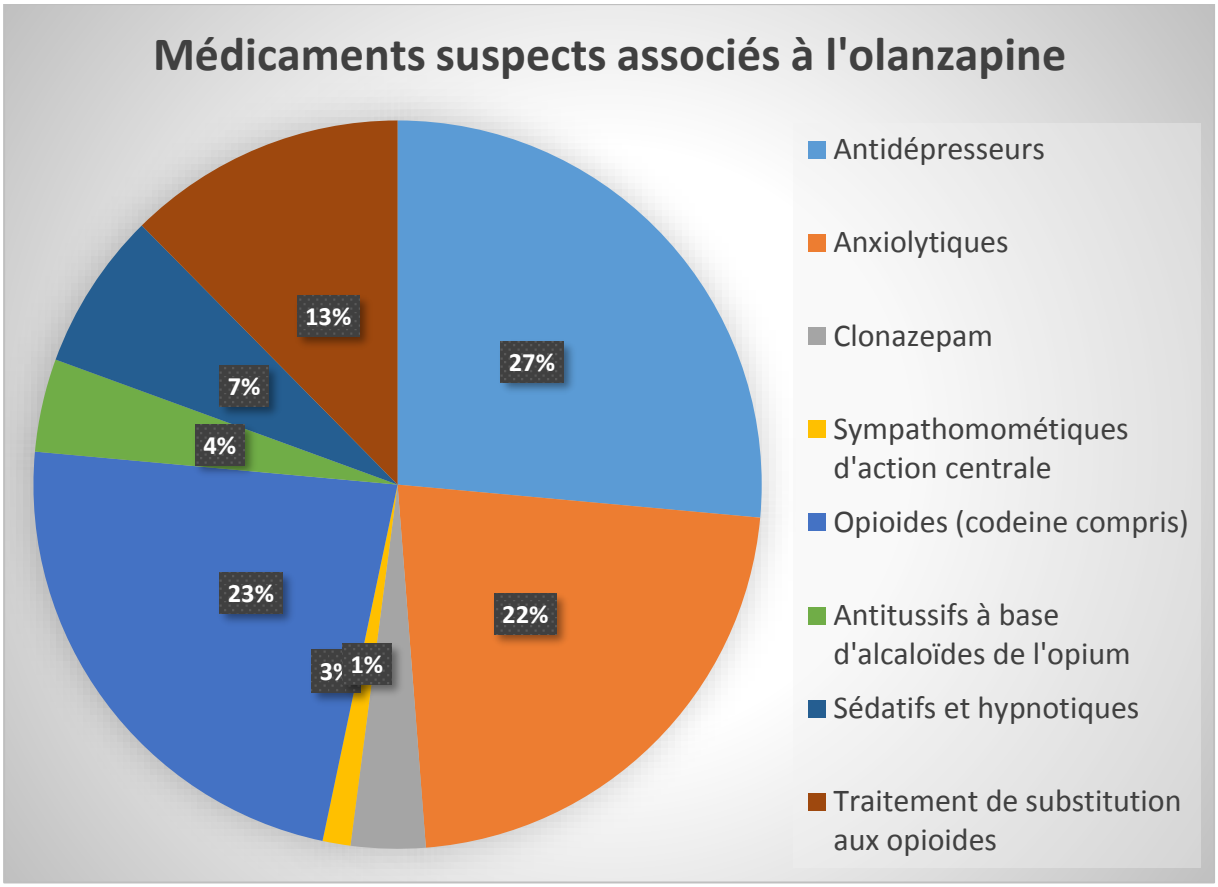


Figure N°1.4 : Médicaments suspects associés à l'olanzapine dans les déclarations

(3) Clozapine

La clozapine est le 3ème antipsychotique ayant fait l'objet du plus grand nombre de déclarations suspectés en lien avec un mésusage du produit. L'âge moyen est de 36.86 ± 11.78 ans, significativement moins âgé que la population des SGAPs (p-value<0.05).

L'indication de traitement par clozapine est majoritairement la schizophrénie (49,6%) dont 23,3% de pharmaco-résistantes. Un grand nombre de déclarations sont sans indication de traitement (43,4%).

Les doses déclarées sont comprises entre 50 et 1000mg. Les posologies les plus courantes sont 300mg (N=10), 400mg (N=10), 650mg/jr (N=5).

La clozapine a été notifiée dans 7 pays de l'UE dont le Royaume-Uni est le principal déclarant (86.09%, N=99).

Par ailleurs, 38 cas déclarés (32.2% des cas en lien avec la clozapine) recensent la consommation d'autres molécules « suspectes » en plus des AP. La consommation de dérivés

opioïdes est associée dans 13.2% des déclarations. Ils représentent 8% des médicaments associés à la clozapine (Figure N°1.4).

Les molécules les plus citées sont le citalopram (N=5) et l'héroïne (N=3).

Une substance psychoactive non médicamenteuse a été associée à la clozapine dans 5.2% des notifications. Pour les substances illicites autres que l'héroïne, les dérivés amphétaminiques (N=1), la cocaïne (N=1), la kétamine (N=1) et le cannabis (N=2) sont cités. L'alcool n'a été déclaré suspect que dans un seul cas.

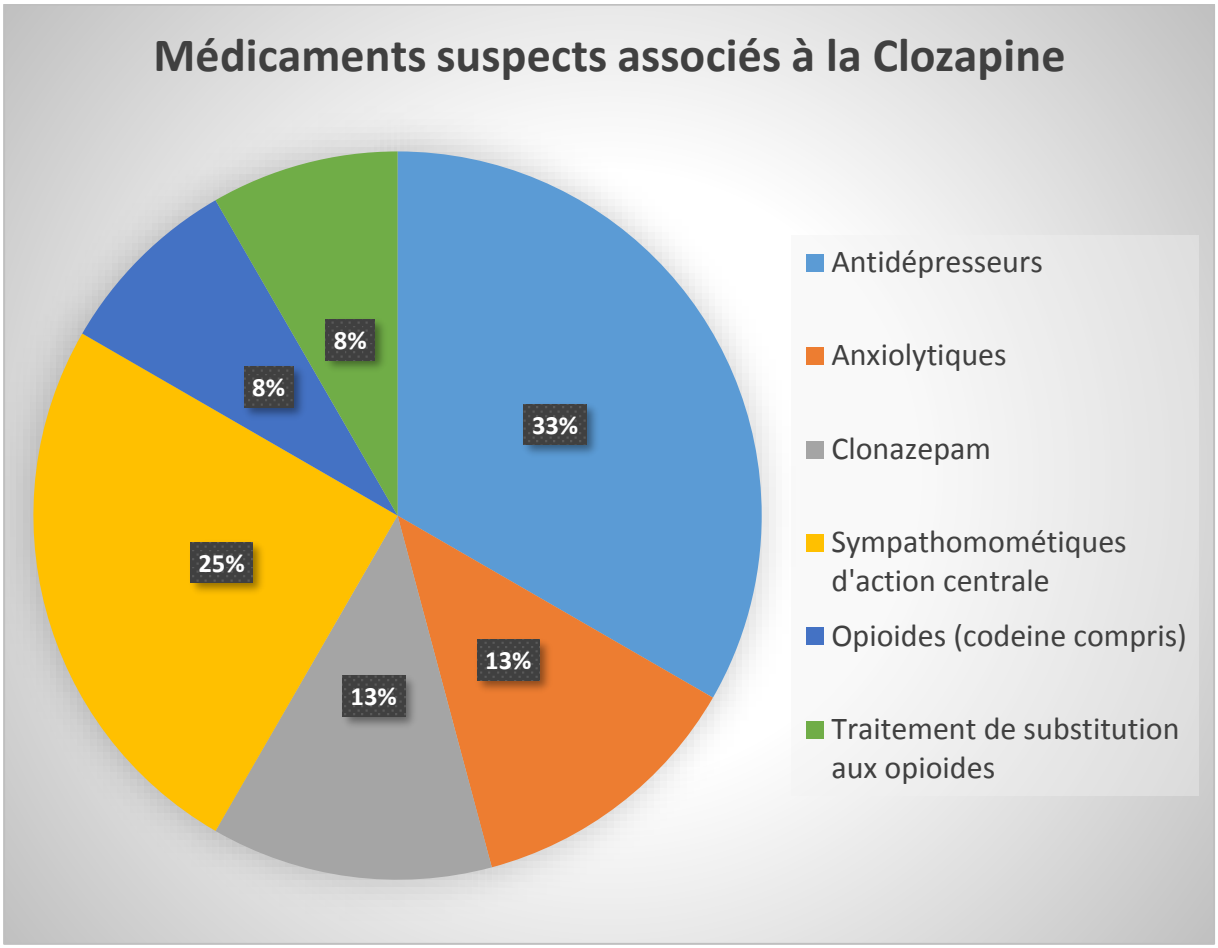


Tableau N°1.5 : Médicaments suspects associés à la clozapine dans les déclarations

2. Signaux de disproportionnalité : SGAPs

Une recherche systématique d'un signal de disproportionnalité a été effectué sur l'ensemble des antipsychotiques de 1ère et 2nde génération (FGAPs et SGAPs). Un total de 55 AP a été analysé dont 13 SGAPs, en utilisant l'IC et l'expression de son intervalle de confiance IC_{025}. Les données relatives au nombre de déclarations par molécule sont disponibles en annexe. Pour les SGAPs, un signal de disproportionnalité est significatif pour la quétiapine, la ziprasidone, l'olanzapine et la lurasidone (Tableau 2.1).

Molécule	Terme MeDRA PT	IC	IC025	IC	IC025
Amisulpride	Abus de médicament	1,39	0,79	0,327	-0,046
	Dépendance à un médicament	-0,24	-1,34		
	Abus de substance	0,37	-2,22		
	Patient abusant de médicament	0,05	-2,53		
	Mésusage intentionnel	-1,39	-2,77		
	Dépendance	-0,30	-4,10		
	Syndrome de sevrage	0,91	0,09		
	Syndrome de sevrage à un médicament	0,36	-0,41		
Aripiprazole	Abus de substance	0,78	0,16	-0,046	-0,179
	Abus de médicament	0,14	-0,14		
	Dépendance	0,40	-0,34		
	Dépendance à une substance	1,34	-0,40		
	Mésusage intentionnel	-1,22	-1,58		
	Dépendance à un médicament	-1,19	-1,63		
	Patient abusant de médicament	-0,77	-1,75		
	Trouble lié à l'usage	0,83	-2,97		
	Syndrome de sevrage	0,94	0,70		
	Syndrome de sevrage à un médicament	0,40	0,17		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,69	-0,68		
Asénapine	Mésusage intentionnel	0,08	-0,61	-0,275	-0,707
	Dépendance à un médicament	0,11	-0,74		
	Abus de médicament	-0,73	-1,99		
	Abus de substance	0,17	-2,41		
	Syndrome de sevrage	0,24	-0,74		
	Syndrome de sevrage à un médicament	-1,85	-3,59		
Brexpiprazole	Abus de médicament	-0,64	-2,17	-0,591	-1,181
	Dépendance à un médicament	-0,74	-2,27		
	Dépendance	-0,08	-3,88		
	Mésusage intentionnel	-2,48	-5,07		
	Syndrome de sevrage	1,20	0,38		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,94	-2,86		
	Syndrome de sevrage à un médicament	-1,67	-3,72		

Molécule	Terme MeDRA PT	IC	IC025	IC	IC025
Clozapine	Abus de substance	0,18	-0,30	-1,353	-1,487
	Abus de médicament	-0,67	-0,91		
	Trouble lié à l'usage de substance	0,90	-1,69		
	Patient abusant de médicament	-1,52	-2,31		
	Mésusage intentionnel	-2,36	-2,69		
	Dépendance à une substance	-0,54	-3,13		
	Patient abusant de substance	0,55	-3,25		
	Dépendance	-2,61	-4,13		
	Dépendance à un médicament	-3,69	-4,39		
	Syndrome de sevrage	-0,19	-0,42		
	Trouble lié à l'usage d'un médicament	0,20	-0,83		
	Syndrome de sevrage à un médicament	-1,50	-1,78		
Levosulpiride	Abus de médicament	-0,66	-2,71	-9,555	-11,624
Lurasidone	Abus de médicament	0,09	-0,89	0,640	0,307
	Dépendance à un médicament	-0,14	-1,17		
	Abus de substance	0,34	-2,25		
	Mésusage intentionnel	-1,44	-2,82		
	Dépendance	-0,33	-4,13		
	Syndrome de sevrage	2,18	1,69		
	Syndrome de sevrage à un médicament	1,07	0,49		
	Trouble lié à l'usage de médicament	1,54	-1,05		
Olanzapine	Abus de médicament	0,91	0,70	0,490	0,385
	Mésusage intentionnel	0,35	0,16		
	Patient abusant de médicament	0,59	0,04		
	Abus de substance	0,58	-0,05		
	Dépendance	0,34	-0,38		
	Dépendance à une substance	1,23	-0,50		
	Dépendance à un médicament	-0,37	-0,68		
	Syndrome de sevrage	0,92	0,69		
	Syndrome de sevrage à un médicament	0,51	0,30		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,04	-1,70		
Palipéridone	Abus de substance	0,83	0,09	-1,238	-1,481
	Abus de médicament	-0,22	-0,61		
	Dépendance à un médicament	-1,67	-2,32		
	Dépendance	-0,83	-2,36		
	Mésusage intentionnel	-2,17	-2,79		
	Dépendance à une substance	0,12	-3,68		
	Patient abusant de médicament	-2,45	-5,04		
	Syndrome de sevrage	-0,44	-0,93		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,26	-1,79		
	Syndrome de sevrage à un médicament	-3,12	-4,15		

Molécule	Terme MeDRA PT	IC	IC025	IC	IC025
Quétiapine	Mésusage intentionnel	2,86	2,79	2,221	2,169
	Substance Dépendance	3,39	2,74		
	Abus de médicament	2,65	2,56		
	Abus de substance	2,07	1,75		
	Patient abusant de substance	2,79	1,27		
	Dépendance à un médicament	0,62	0,43		
	Dépendance	0,87	0,34		
	Patient abusant de médicament	0,46	-0,05		
	Syndrome de sevrage	2,19	2,06		
	Syndrome de sevrage à un médicament	1,80	1,68		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,84	-0,25		
Rispéridone	Abus de médicament	-0,12	-0,35	-0,775	-0,904
	Substance Dépendance	0,70	-1,04		
	Patient abusant de médicament	-0,62	-1,28		
	Abus de substance	-0,57	-1,34		
	Mésusage intentionnel	-1,33	-1,61		
	Dépendance à un médicament	-2,11	-2,57		
	Dépendance	-1,53	-2,69		
	Trouble lié à l'usage d'une substance	0,43	-3,37		
	Syndrome de sevrage	0,13	-0,11		
	Syndrome de sevrage à un médicament	-0,85	-1,11		
	Trouble lié à l'usage de médicament	-1,43	-4,02		
Sertindole	Abus de médicament	-0,16	-3,95	-7,939	-10,532
	Syndrome de sevrage à un médicament	-0,45	-4,25		
Ziprasidone	Dépendance à un médicament	1,13	0,74	1,364	1,201
	Patient abusant de médicament	1,54	0,72		
	Mésusage intentionnel	0,99	0,67		
	Dépendance	1,12	-0,04		
	Abus de médicament	-0,93	-1,82		
	Abus de substance	-0,23	-2,28		
	Syndrome de sevrage	2,53	2,25		
	Syndrome de sevrage à un médicament	1,75	1,47		
	Trouble lié à l'usage de médicament	0,11	-3,68		

Tableau N°2.1 : Signaux de disproportionnalité des SGAPs (Méthode IC_{025}), en rouge les scores supérieurs à 0 qui suggèrent un signal positif significatif

Pour les 4 SGAPs où un signal de disproportionnalité a été repéré, une sous-analyse a été réalisée en fonction des sous-groupes de MedDRA PT « Abus et dépendance » et « Sevrage » (Tableau N°2.2).

Molécule	Terme MeDRA PT	IC	IC025	IC	IC025
Lurasidone	Abus & dépendance	0,09	-0,89	0,456	0,054
		-0,14	-1,17		
		0,34	-2,25		
		-1,44	-2,82		
		-0,33	-4,13		
		1,54	-1,05		
	Sevrage	2,18	1,69	1,124	0,524
		1,07	0,49		
Olanzapine	Abus & dépendance	0,91	0,7	0.393	0.259
		0,35	0,16		
		0,59	0,04		
		0,58	-0,05		
		0,34	-0,38		
		1,23	-0,5		
		-0,37	-0,68		
		0,04	-1,7		
	Sevrage	0,92	0,69	0,665	0,494
		0,51	0,3		
Quétiapine	Abus & dépendance	2,86	2,79	2.319	2.263
		3,39	2,74		
		2,65	2,56		
		2,07	1,75		
		2,79	1,27		
		0,62	0,43		
		0,87	0,34		
		0,46	-0,05		
		0,84	-0,25		
		0,04	-1,7		
	Sevrage	2,19	2,06	1.343	1.215
		1,8	1,68		
Ziprasidone	Abus & dépendance	1,13	0,74	1.242	1.051
		1,54	0,72		
		0,99	0,67		
		1,12	-0,04		
		-0,93	-1,82		
		-0,23	-2,28		
		0,11	-3,68		
		1,75	1,47		
	Sevrage	2,53	2,25	1,726	1.416
		1,75	1,47		

Tableau N°2.2 : Signaux de disproportionnalité de la lurasidone, de l'olanzapine, de la quétiapine et de la ziprasidone en sous-groupe d'intérêt (Méthode IC_{025})

La lurasidone présente un signal significatif de disproportionnalité pour le sous-groupe « sevrage » et un faible signal pour le sous-groupe « Abus & dépendance ». La quétiapine, l'olanzapine et la ziprasidone présentent un signal significatif pour les 2 sous-groupes.

Une analyse de disproportionnalité a été réalisée au sein des SGAPs à l'aide d'une méthode basée sur le PRR. Un signal de disproportionnalité a été identifié pour la quétiapine (6,126), la ziprasidone (1,963), l'olanzapine (1,050) et la lurasidone (1,125). De la même façon, une recherche de signal au sein des 2 sous-groupes de MedDRA PT « Abus et dépendance » et « Sevrage » a été conduite (Tableau N°2.3).

Molécule	Sous-Groupe Terme MeDRA PT	PRR Sous-groupe	PRR
Lurasidone	Abus & dépendance	0,567	1,125
	Sevrage	2,128	
Olanzapine	Abus & dépendance	1,020	1,05
	Sevrage	1,094	
Quétiapine	Abus & dépendance	3,929	6,126
	Sevrage	2,663	
Ziprasidone	Abus & dépendance	1,334	1,963
	Sevrage	2,976	

Tableau N°2.3 : Signaux de disproportionnalité de la lurasidone, de l'olanzapine, de la quétiapine et de la ziprasidone en sous-groupe d'intérêt (méthode PRR)

En utilisant le PRR, la lurasidone présente un signal uniquement pour le sous-groupe « sevrage « et non pour « Abus & dépendance ». La quétiapine, la ziprasidone et l'olanzapine présentent un signal de disproportionnalité dans les 2 sous-groupes.

Un signal de disproportionnalité par la méthode du PRR des SGAPs par rapport aux FGAPs a été mis en évidence (PPR = 1.729).

Discussion

Deux méthodes de disproportionnalité ont été utilisées pour identifier un signal de mésusage des SGAPs. Par suite des résultats obtenus à l'aide de 2 méthodes, 4 SGAPs sont susceptibles d'être mésusés : la quétiapine, l'olanzapine, la ziprasidone et la lurasidone.

Signaux de disproportionnalité

L'utilisation des termes MedDRA PT reliés à la SMQ « abus de substance, dépendance & sevrage » élargie ne garantit pas la détection d'un signal de mésusage avec un sensibilité et une spécificité optimale. Il a été décrit pour plusieurs antipsychotiques, à l'image de la quétiapine mais aussi de l'olanzapine, un syndrome de « discontinuation » ou de rebond (irritabilité, insomnie, nausée, maux de tête, hypersudation, vomissement, craving) à l'arrêt brutal du traitement qui répond à la définition d'un syndrome de sevrage (354). Ce syndrome peut être objectivé à des doses thérapeutiques et donc ne traduire en aucun cas un mésusage. Il a donc été nécessaire d'étudier de manière stratifiée, conformément aux recommandations du DSM-V (81), les deux sous-groupes définis « Abus & dépendance » et « sevrage ».

La ziprasidone est un analogue structurel de la rispéridone qui dispose d'une activité antagoniste D_2 associée à, entre autres, une action d'agoniste partiel 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C} (355). Elle présente un signal, indépendamment de la méthode employée, dans les 2 sous-groupes « Addiction & dépendance » et « Sevrage ». Il a été rapporté dans la littérature une série de cas d'overdose pour des doses allant jusqu'à 5920mg chez des patients avec des antécédents de dépression et/ou suicidaire (356). La ziprasidone a été associée à des utilisations hors-AMM aux Etats-Unis où elle est commercialisée depuis 2001 (357). Il est donc probable, à ce jour, qu'un signal émergeant de mésusage ait été mis en évidence pour ce SGAPs. Cependant, un signal ne peut être confirmé sans l'observation et la description clinique de ce mésusage, notamment à travers une série de cas et/ou une étude prospective.

La lurasidone est un analogue structurel de la ziprasidone qui présente une activité d'agoniste partiel 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} associée à un antagonisme D_2 et 5HT-$_7$ (358). Un signal est significatif

dans le cadre de l'analyse groupée mais son interprétation est remise en cause par l'analyse en sous-groupe. Il est probable qu'il s'agisse d'un faux positif à l'égard d'un potentiel signal de mésusage. En effet, l'analyse des sous-groupes « Addiction & dépendance » et « Sevrage » semble indiquer qu'il s'agirait d'un signal essentiellement lié aux déclarations de symptômes de sevrage d'après la méthode PRR, bien que la méthode de l'IC_{025} décrit un faible signal à 0,054. En tenant compte du faible nombre d'effet rapporté dans VigiBase™ (au total, 2739 effets rapportés pour la lurasidone) et de l'absence de cas rapportés de mésusage dans la littérature en dehors de 2 overdoses à visée suicidaire (359), la lurasidone ne semble pas être à risque d'abus et/ou mésusage, à l'heure actuelle. Cependant, du fait de son analogie structurelle avec la ziprasidone, il ne faudrait pas méconnaître un signal naissant et donc une vigilance est nécessaire.

La quétiapine est le SGAPs disposant du plus grand nombre de publication à propos de son mésusage (14,32,50,66), sous forme de série de cas (19,87), d'analyse rétrospective (23) ou d'enquête de pharmacovigilance (52). La présence d'un signal significatif à l'aide des 2 méthodes, et dans les 2 sous-groupes, confirme les précédentes hypothèses formulées et résultats obtenues (32,50,52), la quétiapine présente bien un risque de mésusage significatif.

Comme décrit plus tôt, le mésusage de l'olanzapine a également été rapporté sous la forme de série de cas (21,267,268,334) ou d'étude rétrospective (23). L'existence d'un signal de disproportionnalité à l'aide des 2 méthodes et dans les 2 sous-groupes semble confirmer également son mésusage.

Description du mésusage des SGAPs

Pour décrire ses signaux, l'analyse des cas de VigiBase™ à l'origine de ce signal a abouti au recueil de 2096 cas, dont la majorité s'est révélé postérieure à 2009 en faveur d'un signal récent.

Si les données de VigiBase™ proviennent de 191 pays collaborateurs de l'UMC, la répartition géographique des données fait émerger 2 territoires, l'Amérique du Nord et l'Europe. Les premiers mésusages connus des AP les plus décrits ont d'abord fait l'objet de notifications aux Etats-Unis (50) et au Canada (23).

Les SGAPs sont plus largement représentés en termes de nombre de déclarations par rapport aux FGAPs. Un nombre important de cas rapportés liés aux SGAPs est issu des données de l'Amérique du Nord, en accord avec les données de la littérature (50).

On constate une différence significative du nombre de cas lié aux FGAPs entre l'Europe et l'Amérique du Nord. Il est possible que cela soit dû à des pratiques de prescriptions différentes en termes de prise en charge et/ou également à une mise à disposition plus précoce des SGAPs sur le marché américain comparé au marché européen (3).

Un profil de sécurité plus favorable des SGAPs en termes d'EI par rapport aux FGAPs a longtemps été mis en avant (360). Si un critère de gravité est plus fréquemment associé à un FGAPs, un nombre significativement augmenté de décès a été confirmé dans les cas en lien avec les SGAPs. Cette information est conforme à plusieurs études toxicologiques qui suggèrent lors d'intoxication aiguë la survenue d'effets létaux et/ou majeurs significativement plus élevés pour les SGAPs (89), principalement la dépression respiratoire, le coma et l'hypotension, alors que les FGAPs sont à l'origine de davantage de dystonie ou de rigidité.

La quétiapine représente la majorité des déclarations, en cohérence avec les données de la littérature, suivi de l'olanzapine, en accord avec les signaux de disproportionnalité mis en évidence. La 3ème molécule la plus déclarée est la clozapine, pour laquelle aucun signal n'a été mis en évidence. Il est possible qu'il existe un biais de compétition d'évènements (361) pouvant sous-estimer la valeur de l'IC_{025} ou PRR, c'est pourquoi, nous avons tenu à la décrire également.

L'évolution des déclarations au cours du temps est marquée par une forte augmentation des notifications à partir de 2011 avec un pic en 2015 pour la quétiapine et l'olanzapine. L'existence d'un pic peut faire craindre un biais de notoriété bien que la médiatisation du mésusage de ces molécules n'ait pas dépassé le cercle des experts. Ce pic coïncide cependant avec l'épidémie de mésusage des opioïdes or la majorité des cas déclarés en 2015 proviennent des Etats-Unis (Figure 2.2) (63). Il est possible que cette sur-notification soit liée à cette épidémie, une sous-analyse permettrait d'évaluer la robustesse de cette hypothèse.

La quétiapine

Les données démographiques semblent conforter les dernières données issues d'étude rétrospective avec une majorité de femmes et un âge moyen de + de 40 ans pour la quétiapine (50). Elles s'opposent aux premières données qui suggéraient une population essentiellement masculine et plus jeune (23). Les premiers cas rapportés ont été recueillis auprès de prisonniers et de patients souffrants de multiples TLUS issus d'un milieu défavorisé (14,91) pouvant expliquer cette différence à l'échelle d'une population.

Il est d'ailleurs probable qu'on assiste à une diversification des formes de mésusage selon le profil d'usager et que ces populations coexisteraient statistiquement dans VigiBase™. Une stratification serait intéressante pour différencier les usagers de substances psychoactives (SPA), susceptibles d'avoir un diagnostic de TLUS concomitant, du reste de la population afin d'étudier cette hypothèse.

Des utilisations hors-AMM ont été objectivées dans les troubles du sommeil et de l'anxiété (16,32,51), d'apparition récente parmi les notifications. Elles semblent être un véritable marqueur de la montée en puissance progressive du mésusage des APs.

Un usage détourné par voie parentérale et nasale a été identifié dans les voies d'administrations déclarées, à l'image des cas rapportés (12,261,362). Il serait intéressant d'étudier l'association entre une voie d'administration détournée et la gravité des cas déclarés.

Les doses renseignées sont difficilement interprétables du fait des nombreuses terminologies disponibles. Les données ne nous permettent pas de conclure, même si l'utilisation de doses faibles < 150mg suggèrent une utilisation hors-AMM pour des troubles du sommeil (32).

L'administration concomitante de substances illicites et de quétiapine a fait l'objet de plusieurs descriptions en lien avec des noms de rue différents (13,261,332). La proportion de SPA parmi les traitements « suspects » nous laissent suspecter une utilisation de la quétiapine, soit à visée anxiolytique/sédative, soit dans la recherche d'un état de « défonce » /stimulante selon la/les molécules associée(s). L'action synergique potentielle de ce type d'association peut aggraver le risque d'intoxication et de complications.

La forte prévalence des antidépresseurs et des anxiolytiques parmi les traitements associés est comparable aux précédentes données de la littérature et peut s'expliquer par les pathologies d'intérêt (32,50,54).

La prévalence des opioïdes est bien supérieure aux précédentes études (32,50) sur le mésusage de la quétiapine. La principale étude américaine a été réalisée à partir des données recueillies jusqu'à 2011, date de début de l'épidémie des opioïdes (55). En tenant compte de la part importante de déclarations postérieures à l'année 2010, pour la plupart nord-américaine, il peut être logique que cette prévalence augmente du fait de l'évolution de cette épidémie.

L'olanzapine

Les données démographiques présentent des divergences avec les précédents résultats. Si des hommes sont principalement décrits, ils semblent plus âgés par rapport aux précédentes estimations (334).

L'étude des indications associés à l'olanzapine a révélé une utilisation hors-AMM d'apparition récente à la recherche d'effet anxiolytique et hypnotique. Elle pourrait être reliée aux doses sub-thérapeutiques décrites (≤ 5mg) comme le suggèrent certains auteurs (52) bien que la majorité des cas rapportés de mésusage avéré ont décrit des doses augmentant progressivement jusqu'à devenir supra-thérapeutiques à 40-50mg/jr (35,37,38). A la manière de la quétiapine, il est possible que cela soit le témoin d'une diversification des mésusages.

Les médicaments fréquemment associés à l'olanzapine présentent tous des propriétés anxiolytiques et sédatives en accord avec les effets principalement recherchés décrits dans la littérature (334).

Aucun détournement de la voie d'administration n'a été décrit pour l'olanzapine en accord avec la littérature ou un seul cas fait allusion à un détournement par voie IV (35).

Une utilisation détournée dans le cadre de la consommation de NPS pour lutter contre l'apparition de symptômes de psychoses avait été mis en avant sur les réseaux sociaux sous le terme de « trip terminator » (40). Aucun cas n'a été détecté sur VigiBase™ en lien avec un NPS. Il est possible que du fait des contraintes technique, il ne soit pas possible de saisir de NPS dans les bases de données, selon le pays notificateur.

L'olanzapine est plus souvent associée à des SPA par rapport à la quétiapine et à la clozapine. Son utilisation a déjà été décrite afin de potentialiser ou lutter contre les signes de manque (35,40) en lien avec la consommation de SPA. Cette donnée serait un argument supplémentaire en faveur d'une utilisation chez des patients avec des antécédents de TLUS.

La clozapine

À la suite d'une revue de la littérature sur PUBMED en associant les termes « abuse/misuse/dependence » et « clozapine », aucun cas rapporté ou de série de cas d'un possible mésusage n'a été retrouvé. Il a cependant été cité dans le cadre de l'automédication des usagers de NPS en lien avec l'apparition de crises psychotiques (40) ainsi que dans les données de passage aux urgences pour motif de mésusage du programme DAWN (50).

L'évolution du nombre de cas déclaré semble très récente avec une nette augmentation en 2015 qui se prolonge en 2016. Les notifications sont très majoritairement originaires d'un seul pays d'Europe, le Royaume-Uni. Il s'agirait donc d'un phénomène localisé en un pays contrairement à la quétiapine et à l'olanzapine.

Si la gravité des cas est importante, il y a peu d'indices d'un mésusage de la molécule. Les données d'indications de traitement, de doses employées, de voie d'administration sont conformes aux mentions légales de l'AMM. Le pourcentage de cas où un SPA est considéré suspect est également plus faible que la quétiapine et l'olanzapine.

Il semblerait donc qu'en accord avec l'absence de signal de disproportionnalité, il ne soit pas permis de dessiner un profil de mésusage pour la clozapine. Il serait intéressant d'étudier l'origine géographique des cas au Royaume-Uni afin de constater s'il s'agit d'un phénomène localisé ou étendue sur le territoire.

Des caractéristiques communes de mésusage des SGAPs ?

Le PRR calculé en comparant les SGAPs aux FGAPs suggèrent un mésusage plus important des SGAPs. Peut-on pour autant parler d'un phénomène de classe ? La description des déclarations en lien avec les SGAPs met en avant plusieurs caractéristiques communes.

Une polymédication des patients semble fréquente, principalement par des médicaments dépresseurs du SNC. Ces données sont concordantes avec la littérature. Elles illustrent la complexité de différentes situations de la vie des patients schizophrènes et la polymédication associée (363). Si les antidépresseurs sont associés à une diminution de la mortalité par la prévention du risque suicidaire (364), le rôle des anxiolytiques, efficients lors de périodes de décompensations, est plus discutable au long cours, voir associé à une augmentation de la mortalité (365).

Un pourcentage non négligeable de cas déclarés est associé à la consommation de SPA, notamment l'héroïne. Il suggère une plus grande propension des patients atteints de TLUS susceptibles de mésuser les SGAPs. Cependant, la consommation de SPA est plus fréquemment rapportée chez les patients souffrant de schizophrénie que dans la population générale (366). Afin de limiter tout biais d'interprétation, cette hypothèse doit être vérifié par un modèle de régression multimodale.

Lorsque les SGAPs sont associés à un autre médicament suspect, l'association la plus fréquente est celle avec un opioïde. Une sous-analyse serait intéressante pour stratifier les cas dans le

temps et rechercher un lien avec l'avènement de l'épidémie des opioïdes (63). Les patients atteints de TLUS en lien avec des opioïdes et d'une pathologie psychiatrique ont un pronostic plus sévère au long cours (366), un risque suicidaire augmentée (367) mais aussi une tendance à l'automédication connue afin de contrôler les syndromes de sevrage et autres effets indésirables (98).

Enfin, le taux important de décès rapporté soulève plusieurs soucis d'interprétation. VigiBase™ ne permet pas de classer les médicaments suspects par ordre d'imputabilité. S'il est difficile d'attribuer à une molécule plus qu'une autre l'origine du décès, il serait intéressant de relier la survenue d'un décès, le nombre de molécules suspectes ainsi que leur nature pour identifier les co-variables les plus à risque.

Il est d'ailleurs intéressant de constater parallèlement un nombre significativement plus important de déclarations associant SGAPs et dérivés opioïdes, d'une part, et un nombre de décès statistiquement plus élevé, d'autre part. L'étude de cette association permettrait de définir les co-variables à risque lors d'intoxication pour estimer leur gravité.

Limites

VigiBase™ permet d'étudier des données venant de 191 pays à ce jour (368), il en découle plusieurs limites. Dans le cadre de la recherche d'un signal de disproportionnalité, bien que l'IC soit exprimé à l'aide d'un intervalle de confiance à 95%, il est important de tenir compte d'un risque de biais d'information dû à la codification des données et d'interprétation du fait d'hétérogénéité des notificateurs.

Ces limitations sont d'autant plus vraies dans le cadre de l'analyse des déclarations issues de VigiBase™. La principale limite de cette étude est liée à la qualité des données transposées par les multiples notificateurs déclarant auprès de leur système de pharmacovigilance.

Le score de complétion ou VigiGrade™ permet d'illustrer cette qualité (352), connue pour être fonction du statut du déclarant. Mais, malgré une majorité de cas rapportés par les médecins et les pharmaciens, la qualité des cas analysés est relativement faible aux vues du score de complétion de l'échantillon qui cumule après application des critères d'exclusion à 0.479 (±0.183). Ce résultat est en partie prévisible car si la pharmacovigilance s'accompagne d'une sous-déclaration des EI (78), cette affirmation se vérifie également dans le cadre de l'addictovigilance (343) avec un risque de données de qualité moindre. Une autre explication peut aussi être reliée à la population étudiée, les patients schizophrènes ou souffrants d'autres

troubles psychiatriques pourraient être moins à même de décrire un mésusage et/ou un abus du fait d'un état confusionnel ou de l'atteinte cognitive liée à leur pathologie (369).

Conclusion

En tenant compte des limites de notre étude, un signal de disproportionnalité a été mis en évidence par 2 méthodes différentes pour 3 médicaments. La quétiapine, l'olanzapine et la ziprasidone sont plus à risque de mésusage parmi les AP. Comme tout signal, il se doit d'être porteur d'enseignement auprès des professionnels de santé des risques inhérents au développement de TLUS avec ses molécules. Leur prescription doit se limiter à l'AMM. La polymédication doit se limiter aux situations ponctuelles de décompensations psychotiques et ne doit pas s'installer au long cours en particulier pour les benzodiazépines. Il convient de rechercher systématiquement à l'initiation de tout traitement par antipsychotique tout diagnostic de TLUS, ancien ou actuel, unique ou multiple. La balance bénéfice-risque de l'introduction d'un traitement par opioïde devra être soigneusement étudiée avant tout initiation et les risques associés à la prise concomitante de traitements dépresseurs du SNC explicités au patient. En cas de prise en charge d'un TLUS associé à une autre pathologie psychiatrique par AP, une prise en charge mixte et accompagné devra être mise en place pour limiter l'automédication des patients en présence de signe de « craving » important. Toute suspicion de cas de mésusage doit faire l'objet d'une notification auprès de votre référence local ou national.

Cette enquête repose en grande partie sur la notification spontanée de cas de mésusage. Il existe cependant plusieurs systèmes de vigilance au sein des différents pays pour encadrer le mésusage de médicaments et/ou de substances psychoactive, illicites ou non. La disparité des cas signalés sur VigiBase™, concentrés sur 2 continents, ne correspond pas aux données observées dans littérature, notamment en Australie où un mésusage a été mis en avant. La création d'un modèle unique de système de vigilance et d'une base mondiale dédiée à l'étude du mésusage et de l'abus de substance permettrait d'améliorer la qualité des données recueillies pour mieux prévenir la survenue d'épidémie à l'image de celle des opioïdes, aux conséquences sanitaires et économiques désastreuses.

Remerciements

Je remercie tout particulièrement le personnel d'UMC Uppsala dont Camilla Westerberg pour son aide méthodologique lors de l'extraction des données de Vigibase™.

Il est important de noter qu'au regard de l'origine multiple des données et de leurs sources potentielles différentes, l'effet relié à une molécule peut différer selon ses données.

A cet effet, il est également important de noter que les conclusions défendues dans ce travail ne représentent pas l'opinion des différents centres nationaux ni de l'UMC ou de l'OMS.

Bibliographie

1. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. JAMA. 2000 Feb 23;283(8):1025–30.

2. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr Scand. 2010 Jan 1;121(1):4–10.

3. Sansone RA, Sansone LA. Is seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse? Psychiatry Edgmont Pa Townsh. 2010 Jan;7(1):13–6.

4. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56.

5. NICE MTA Guidance 43 - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for treatment of schizophrenia [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/mta_resources/appraisal_43.aspx

6. Singh J, Chen G, Canuso CM. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. Handb Exp Pharmacol. 2012;(212):187–212.

7. Weisler R, McIntyre RS, Bauer M. Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major depressive disorder: adjunct therapy. Expert Rev Neurother. 2013 Nov;13(11):1183–200.

8. Philip NS, Mello K, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: an examination of off-label use. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2008 Mar;20(1):15–20.

9. Siris SG. Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. Schizophr Bull. 1990;16(1):111–22.

10. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. Am J Addict. 2007 Aug;16(4):260–8.

11. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep Med. 2016;22:13–7.

12. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. J Dual Diagn. 2012;8(1):50–61.

13. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 22;1:CD011057.

14. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. Am J Psychiatry. 2004 Sep;161(9):1718.

15. Murphy D, Bailey K, Stone M, Wirshing WC. Addictive potential of quetiapine. Am J Psychiatry. 2008 Jul;165(7):918.

16. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. Expert Rev Neurother. 2007 Jul;7(7):841–52.

17. Brett J. Concerns about quetiapine. Aust Prescr. 2015 Jun;38(3):95–7.

18. Tarasoff G, Osti K. Black-market value of antipsychotics, antidepressants, and hypnotics in Las Vegas, Nevada. Am J Psychiatry. 2007 Feb;164(2):350.

19. Hussain M z., Waheed W, Hussain S. Intravenous Quetiapine Abuse. Am J Psychiatry. 2005 Sep 1;162(9):1755-a.

20. Haridas A, MRCPsych, Kushon D, Gurmu S, Oluwabusi O. Smoking Quetiapine: A "Maq Ball"? Prim Psychiatry. 2010 Jan 1;17:38–9.

21. Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use ('Q-ball'). Am J Psychiatry. 2007 Jan;164(1):173–4.

22. Malow RM, West JA, Corrigan SA, Pena JM, Lott WC. Cocaine and speedball users: differences in psychopathology. J Subst Abuse Treat. 1992;9(4):287–91.

23. McLarnon ME, Fulton HG, MacIsaac C, Barrett SP. Characteristics of quetiapine misuse among clients of a community-based methadone maintenance program. J Clin Psychopharmacol. 2012 Oct;32(5):721–3.

24. Cha HJ, Lee H-A, Ahn J-I, Jeon S-H, Kim EJ, Jeong H-S. Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. Biomol Ther. 2013 Jul 30;21(4):307–12.

25. Brutcher RE, Nader SH, Nader MA. Evaluation of the Reinforcing Effect of Quetiapine, Alone and in Combination with Cocaine, in Rhesus Monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2016 Feb;356(2):244–50.

26. Tcheremissine OV. Is quetiapine a drug of abuse? Reexamining the issue of addiction. Expert Opin Drug Saf. 2008 Nov;7(6):739–48.

27. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 2:5–99; discussion 100-102; quiz 103–4.

28. Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Scotch M, Smith K, Malone D, et al. Social Media Mining for Toxicovigilance: Automatic Monitoring of Prescription Medication Abuse from Twitter. Drug Saf. 2016 Mar;39(3):231–40.

29. Lord Infamous (Ft. Lil Wyte, Partee & Project Pat) – Pill Popper [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://genius.com/Lord-infamous-pill-popper-lyrics

30. Lil Wyte – Oxycotton [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://genius.com/Lil-wyte-oxycotton-lyrics

31. Stafford JB, Burns L. Australian drug trends 2011: findings from the illicit drug reporting system (idrs). Sydney: University of New South Wales; 2012.

32. Lee J, Pilgrim J, Gerostamoulos D, Robinson J, Wong A. Increasing rates of quetiapine overdose, misuse, and mortality in Victoria, Australia. Drug Alcohol Depend. 2018 01;187:95–9.

33. Reccoppa L. Less abuse potential with XR formulation of quetiapine? Am J Addict. 2011 Apr;20(2):178.

34. Peyrière H, Diot C, Eiden C, Petit P, Réseau des Centres d'Addictovigilance. [Abuse Liability of Quetiapine (Xeroquel®)]. Therapie. 2015 Aug 4;

35. Reeves RR. Abuse of olanzapine by substance abusers. J Psychoactive Drugs. 2007 Sep;39(3):297–9.

36. Dhar R, Sidana A, Singh T. Olanzapine Dependence. Ger J Psychiatry. 2010 Jan 1;13.

37. Lai C-H. Olanzapine abuse was relieved after switching to aripiprazole in a patient with psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Oct 1;34(7):1363–4.

38. Kumsar NA, Erol A. Olanzapine abuse. Subst Abus. 2013;34(1):73-4. doi: 10.1080/08897077.2012.709222.

39. David James P, Shaik Fida A, Konovalov P, P. Smyth B. Non-medical use of olanzapine by people on methadone treatment. BJPsych Bull. 2016 Dec 1;40:314–7.

40. Valeriani G, Corazza O, Bersani FS, Melcore C, Metastasio A, Bersani G, et al. Olanzapine as the ideal 'trip terminator'? Analysis of online reports relating to antipsychotics' use and misuse following occurrence of novel psychoactive substance-related psychotic symptoms. Hum Psychopharmacol. 2015 Jul;30(4):249–54.

41. Volkow ND. Substance Use Disorders in Schizophrenia—Clinical Implications of Comorbidity. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):469–72.

42. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. Addict Abingdon Engl. 2000 Aug;95 Suppl 2:S119-128.

43. Wise RA. Roles for nigrosriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. Trends Neurosci. 2009 Oct;32(10):517–24.

44. Bolam JP, Ellender TJ. Histamine and the striatum. Neuropharmacology. 2016 Jul;106:74–84.

45. Koob GF. Neural Mechanisms of Drug Reinforcement. Ann N Y Acad Sci. 1992 Jun;654(1 The Neurobiol):171–91.

46. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2003 Mar;28(3):519–26.

47. Fischer BA, Boggs DL. The role of antihistaminic effects in the misuse of quetiapine: a case report and review of the literature. Neurosci Biobehav Rev. 2010 Mar;34(4):555–8.

48. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jun 8;84:272–81.

49. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP, Cicero TJ. Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations. Pain Med Malden Mass. 2007 Mar;8(2):171–83.

50. Mattson ME, Albright VA, Yoon J, Council CL. Emergency Department Visits Involving Misuse and Abuse of the Antipsychotic Quetiapine: Results from the Drug Abuse Warning Network (DAWN). Subst Abuse Res Treat. 2015;9:39–46.

51. Srivastava A, Patil V, Da Silva Pereira Y. A case series of quetiapine addiction/dependence. Ger J Psychiatry. 2013 Dec 20;16:152–5.

52. Chiappini S, Schifano F. Is There a Potential of Misuse for Quetiapine?: Literature Review and Analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database. J Clin Psychopharmacol. 2018 Feb;38(1):72–9.

53. Patadia VK, Coloma P, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Jan;8(1):95–102.

54. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS Drugs. 2016;30(7):647–54.

55. Cheatle MD. Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. Pain Med Malden Mass. 2015 Oct;16 Suppl 1:S3-8.

56. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. Eur Addict Res. 2012;18(5):228–45.

57. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br J Clin Pharmacol. 2007 Aug;64(2):198–209.

58. Jalali F, Afshari R, Babaei A. Smoking crushed hyoscine/scopolamine tablets as drug abuse. Subst Use Misuse. 2014 Jun;49(7):793–7.

59. Baribeau D, Araki KF. Intravenous bupropion: a previously undocumented method of abuse of a commonly prescribed antidepressant agent. J Addict Med. 2013 Jun;7(3):216–7.

60. Francesconi G, Orsolini L, Papanti D, Corkery JM, Schifano F. Venlafaxine as the 'baby ecstasy'? Literature overview and analysis of web-based misusers' experiences. Hum Psychopharmacol. 2015 Jul;30(4):255–61.

61. Garcin L, Le Roch M, Agbessi C-A, Lobut J-B, Lecoeur A, Benoist G. [Purple drank: A dangerous cocktail]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2016 Nov;23(11):1165–8.

62. Eggleston W, Marraffa JM, Stork CM, Mercurio-Zappala M, Su MK, Wightman RS, et al. Notes from the Field: Cardiac Dysrhythmias After Loperamide Abuse - New York, 2008-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Nov 18;65(45):1276–7.

63. Helmerhorst GT, Teunis T, Janssen SJ, Ring D. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? Bone Jt J. 2017;99-B(7):856–64.

64. Hoffman KB, Demakas AR, Dimbil M, Tatonetti NP, Erdman CB. Stimulated reporting: the impact of US food and drug administration-issued alerts on the adverse event reporting system (FAERS). Drug Saf. 2014 Nov;37(11):971–80.

65. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. Therapie. 2015 Apr;70(2):113–31.

66. Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional Recreational Abuse of Quetiapine Compared to Other Second-generation Antipsychotics. West J Emerg Med. 2017 Feb;18(2):243–50.

67. UMC | Our Story [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.who-umc.org/about-us/our-story/

68. Guide d'introduction à MedDRA Version 21.0 [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_0_french.pdf

69. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/F10.1

70. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

71. UMC | VigiLyze [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

72. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Jul 1;54(4):315–21.

73. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. Stat Methods Med Res. 2013 Feb;22(1):57–69.

74. Guideline On The Use Of Statistical Signal Detection Methods In The Eudravigilance Data Analysis System [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf

75. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Front Pharmacol. 2013;4:45.

76. George M, Haasz M, Coronado A, Salhanick S, Korbel L, Kitzmiller JP. Acute dyskinesia, myoclonus, and akathisa in an adolescent male abusing quetiapine via nasal insufflation: a case study. BMC Pediatr. 2013 Nov 16;13:187.

77. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Saf. 2014 Jan;37(1):65–77.

78. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385–96.

79. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA. 2002 Oct 2;288(13):1588.

80. Cerovecki A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. CNS Drugs. 2013 Jul;27(7):545–72.

81. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5). 5ème édition. 2013.

82. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 19:6–12.

83. Gómez-Criado MS, Bernardo M, Florez T de, Gutiérrez JR, Gandía R, Ayani I. Ziprasidone overdose: cases recorded in the database of Pfizer-Spain and literature review. Pharmacotherapy. 2005 Nov;25(11):1660–5.

84. Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2012.18.s5-b.1

85. Pompili M, Verzura C, Trovini G, Buscajoni A, Falcone G, Naim S, et al. Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders. Expert Opin Drug Saf. 2018 Feb;17(2):197–205.

86. Molnar GP, Grimsich LC, Catalano G, Catalano MC. Acute lurasidone overdose. J Clin Psychopharmacol. 2014 Dec;34(6):768–70.

87. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? Am J Psychiatry. 2007 Jan;164(1):174–5.

88. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. PLoS Med. 2013;10(3):e1001403.

89. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2009 Jan;70(1):122–9.

90. Faillie J-L. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. Therapie. 2017 Oct 31;

91. Paparrigopoulos T, Karaiskos D, Liappas J. Quetiapine: another drug with potential for misuse? A case report. J Clin Psychiatry. 2008 Jan;69(1):162–3.

92. Morin AK. Possible intranasal quetiapine misuse. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2007 Apr 1;64(7):723–5.

93. Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2013 Mar;26(2):208–13.

94. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: /CD005581/SCHIZ_antidepressants-for-the-negative-symptoms-of-schizophrenia

95. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012 May;69(5):476–83.

96. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Sep;67(6):367–83.

97. Yuodelis- Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. Am J Addict. 2015 Mar 1;24(2):98–104.

98. Darke S. Pathways to heroin dependence: time to re-appraise self-medication. Addict Abingdon Engl. 2013 Apr;108(4):659–67.

99. UMC | VigiBase [Internet]. [cited 2018 Feb 28]. Available from: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/

100. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. Am J Psychiatry. 2014 Jan;171(1):91–101.

VII. Discussion

A. Limites

Comme mentionné plus tôt, il s'agit, à notre connaissance, de la première étude mondiale sur le mésusage des SGAPs à l'aide d'une des bases de données de référence en pharmacovigilance, VigiBase™ (368). Si cette base permet d'étudier des données venant de 191 pays à ce jour, il en découle plusieurs limites.

Dans le cadre de la recherche d'un signal de disproportionnalité, bien que l'IC soit exprimé à l'aide d'un intervalle de confiance à 95%, il est important de tenir compte des 2 biais (361) :

- Biais d'information dû à la codification des données : Toute donnée saisie dans une base de pharmacovigilance peut être sujette à une erreur de codification qui ne peut être vérifié
- Biais d'interprétation : Du fait de l'hétérogénéité des notificateurs et des multiples codifications qui en découlent, une relation effet-médicament n'est pas toujours vérifiée et doit être interprété avec prudence

Il a été privilégié de maintenir une sensibilité importante dans le recueil des cas pour décrire les différentes formes de mésusage en excluant de l'analyse seulement les cas dont le VigiGrade™ est inférieur ou égal à 0.3. L'utilisation concomitante de facteurs d'exclusion a ramené ce score à une valeur proche de la moyenne basale retrouvée dans VigiBase™ (352). Ce score moyen conduit à l'existence de nombreuses données manquantes dans nos analyses, induisant de possibles biais. Les données manquantes ont été traitées en créant une catégorie « données manquantes » dans nos supports d'analyse. Dans le cadre d'une analyse multivariée, il serait nécessaire d'utiliser une méthode d'imputations multiples (370).

L'autre limite est la fiabilité des données du fait d'une multiplicité des moyens de codifications selon les différents pays qui ne sont pas tous standardisés, les définitions pouvant différer d'un pays à l'autre. Les déclarations spontanées reflètent l'information telle que la source le notifie. Les dictionnaires internationaux (MedDRA, ATC, CIM-10) permettent de limiter la survenue de ce biais (361) en uniformisant les données, mais l'utilisation possible de texte libre rend les données non-interprétables. Il convient de tenir compte de ces différents facteurs lors de l'interprétation des données.

B. Signal de disproportionnalité et mésusage des SGAPs

Deux méthodes de disproportionnalité ont été utilisées pour identifier un signal de mésusage des SGAPs.

L'utilisation de l'IC_{025} permet d'étudier sur l'ensemble de VigiBase™ la possibilité d'un mésusage en tenant compte du nombre d'effet déclaré pour le médicament et du nombre d'effet déclaré en lien avec le terme MedDRA associé. De ce fait, il existe un risque de biais de compétition entre médicaments ou entre évènement (361). Son expression sous la forme d'un intervalle de confiance à 95% lui donne une valeur statistique significative.

L'utilisation du PRR permet de faire une comparaison directe entre différentes molécules d'intérêt et donc limiter l'impact des biais de compétition.

À la suite des résultats obtenus à l'aide de 2 méthodes, 4 SGAPs sont susceptibles d'être mésusés : la quétiapine, l'olanzapine, la ziprasidone et la lurasidone. Cependant les termes MedDRA PT présents dans la SMQ utilisée ne décrivent pas systématiquement un mésusage. Certains termes dont ceux en lien avec les phénomènes de sevrage peuvent être liés à l'utilisation thérapeutique des médicaments ciblés (354). L'analyse en sous-groupes nous a permis d'étudier ce phénomène plus précisément.

1. Lurasidone & Ziprasidone

La lurasidone et la ziprasidone sont 2 molécules proches en termes de structure qui disposent cependant d'affinité différentes pour les récepteurs sérotoninergiques (355)(358). Si la ziprasidone semble disposer d'un signal réel de mésusage à l'aide de l'analyse en sous-groupe, la lurasidone semble être un faux-positif avec un signal essentiellement lié aux signes de sevrage. Il est nécessaire d'alerter les professionnels de santé concernés d'un possible mésusage notamment sous forme d'utilisation hors-AMM de la ziprasidone et d'être vigilant vis-à-vis de la lurasidone. Ces 2 molécules sont des analogues de la rispéridone qui ne dispose pas de signal de disproportionnalité (Tableau 2.1). Il serait intéressant de faire une analyse, si ce signal de mésusage est confirmé pour la ziprasidone, des différences entre ses 3 molécules, que ce soit au niveau pharmacologique, pharmacocinétique ou thérapeutique. Elle pourraît être à l'origine d'une premère hypothèse sur le mécanisme de mésusage.

2. Quétiapine

Le mésusage de la quétiapine est le plus décrit dans la littérature à ce jour sous forme de série de cas (12,270,301,371), d'analyse rétrospective uni-centrique (289) ou multicentrique (310) ou d'enquête de pharmacovigilance (321). La présence d'un signal significatif à l'aide des 2 méthodes, et dans les 2 sous-groupes, renforce d'autant plus ces données.

Il est curieux de constater qu'il s'agit de la seule molécule disposant d'un score plus élevé pour le sous-groupe « Abus & Dépendance » par rapport au second sous-groupe, selon les 2 méthodes. De même, dans ce même sous-groupe, la valeur de l'IC_{025} est la plus élevée dans le cadre du terme MedDRA-PT « mésusage intentionnel » soulignant bel et bien un mésusage de la quétiapine. Ce résultat est en contradiction relative aux données publiées par Stefania Chiappini et Fabrizio Schifano (321), la valeur de leur PRR était bien plus importante dans le sous-groupe « Sevrage ». La valeur de cette comparaison de ses valeurs est cependant limitée car le PRR était estimé en comparant à l'olanzapine et non à l'ensemble des SGAPs. Il est néanmoins possible d'émettre l'hypothèse que les déclarations majoritairement issues d'Amérique du Nord soient à l'origine d'un tel changement où le mésusage serait donc plus important qu'en Europe.

Il n'en demeure pas moins que ce signal permet donc de renforcer les précédentes hypothèses formulées et résultats obtenues (9,18,310), la quétiapine présente bien un risque de mésusage significatif.

3. Olanzapine

L'olanzapine a également fait l'objet de quelques publications sous la forme de série de cas (21,268,269) ou d'étude rétrospective (334), bien qu'à moindre échelle. L'existence d'un signal de disproportionnalité selon les 2 méthodes et dans les 2 sous-groupes semble confirmer également l'hypothèse d'un mésusage de cette molécule.

4. Autres SGAPs

Parmi les autres SGAPs étudiés, les 2 méthodes d'analyse de disproportionnalité ne détectent pas de signaux de mésusage. Et pourtant, parmi ses molécules, 3 d'entre elles, la clozapine, l'aripiprazole et la rispéridone font parties des 5 molécules faisant le plus l'objet de déclaration en lien avec les termes étudiés d'après l'extraction réalisée. On peut émettre plusieurs hypothèses.

Tout d'abord, ses 2 méthodes de calcul sont liées au nombre total d'EI déclarés pour la molécule d'intérêt, on peut donc supposer l'existence d'un biais de compétition entre évènement, du fait d'EI fréquemment rapportés pour ses molécules. La clozapine dispose du plus grand nombre d'EI déclarés parmi l'ensemble des SGAPs (N= 128 559, 26,93%) et à eux trois, ils représentent plus de la moitié des déclarations des SGAPs (57.53%) sur VigiBase™ (cf. annexe N°7). Une sous-analyse de ses 3 molécules en supprimant les effets rapportés représentant plus de 5% des effets rapportés totaux pourrait se révéler pertinente pour étudier l'existence d'un signal de mésusage (372).

Il existe une explication supplémentaire possible pour la clozapine. Celle-ci a fait l'objet de nombreuses études du fait de son profil de tolérance associé à des EI graves tels que l'agranulocytose ou de myocardite, largement médiatisés d'un point de vue scientifique (250,254). Il est possible que cette médiatisation soit à l'origine d'une notification plus importante et donc d'un biais de notoriété. Ce biais entraînerait une sous-estimation du signal. Nous avons donc fait le choix de décrire les cas liés à la clozapine malgré l'absence apparent de signal du fait de données suffisantes.

5. SGAPs et FGAPs

L'utilisation de la méthode des PRR permet également de suggérer un mésusage plus important des SGAPs comparativement aux FGAPs.

Son interprétation demeure néanmoins délicate du fait de la multiplicité des données, de leurs origines mais aussi de leur disparité. En effet, le nombre de déclarations, toute cause confondue, en lien avec les SGAPs (N= 478.034) est quatre plus important que le nombre de déclaration en lien avec les FGAPs (N=106.409). Il est donc possible que ce score soit biaisé par l'importante différence du nombre de déclarations.

Il est cependant raisonnable d'y voir un argument supplémentaire pour alerter les professionnels de santé sur le risque de mésusage des SGAPs dans leur ensemble. La description des différentes formes de mésusages des SGAPs a également pour but d'évaluer si ce phénomène présente des caractéristiques communes et/ou spécifique à chaque molécule.

C. Description de la population

1. Population globale de l'étude

Si les données de VigiBase™ proviennent de 191 pays collaborateurs de l'UMC, il en ressort que ce phénomène est relativement récent avec une grande majorité des notifications soit postérieure à l'année 2009 et qu'il est bien décrit dans 2 continents principaux notificateurs, l'Amérique du Nord et l'Europe en accord avec la littérature (9,252,289,321). Le territoire australien est pourtant sous représenté dans nos données en comparaison aux données de la littérature (18,300).

Il peut exister plusieurs raisons à cela. Il est possible que les critères d'inclusion/exclusion soient à l'origine de ce faible résultat du fait de données manquantes. Mais, il est également possible que si chaque pays coopère avec l'UMC pour transmettre des données de pharmacovigilance, les données relatives au mésusage dépendent de bases de données différentes notamment de centres anti-poisons comme c'est le cas en Australie par exemple (306). Si VigiBase™ permet d'obtenir des données standardisées, il pourrait être intéressant d'y associer des données disponibles dans ses différents centres experts, dans les limites de la standardisation des données à l'aide d'outils validés comme le dictionnaire MedDRA.

Il se distingue 4 données parmi les données de population :

- Polymédication des patients, principalement par des médicaments agissant sur le SNC
- Lors d'association suspecte à d'autres molécules, fréquence importante des opioïdes
- Présence notable des substances psychoactives (SPA) dont illicites parmi les molécules suspectes associées aux AP
- Taux de décès important des cas rapportés

Cette polymédication est suggérée par la grande proportion de traitements agissant sur le SNC, que ce soit parmi les médicaments associés suspects (75.64%) ou les concomitants (45.53%), les antidépresseurs (44.7%) et les anxiolytiques (33.2%) en tête.

Ces données sont concordantes avec la littérature. Elles illustrent la complexité de différentes situations de la vie des patients schizophrènes et la polymédication associée (363). Si les antidépresseurs sont associés à une diminution de la mortalité par la prévention du risque suicidaire (364), le rôle des anxiolytiques, efficients lors de périodes de décompensations, est plus discutable au long cours, voir associé à une augmentation de la mortalité (365).

Concernant les opioïdes, il existe un lien ancien entre l'héroïne et les patients atteints des troubles psychotiques datant de l'époque où elle a été utilisée pour traiter la dépression et la mélancolie avant la découverte des antipsychotiques dans les années 1950 (373). Plusieurs hypothèses ont été formulées sur l'impact des endorphines sur l'humeur et un lien possible avec les propriétés pharmacologiques des opioïdes de synthèse a été suggéré (374).

De la même façon, la consommation de SPA est plus fréquemment rapportée chez les patients souffrant de schizophrénie que dans la population générale (366).

La schizophrénie et les TLUS sont deux pathologies dont l'association a été largement étudiée (366). Elles sont associées à un pronostic plus sévère au long cours, un risque suicidaire augmentée (367) et à une tendance au mésusage médicament des patients, notamment chez les patients dépendants aux opioïdes (317).

Lors d'une étude prospective de 3 ans, les patients ayant une pathologie psychiatrique étaient deux fois plus nombreux à présenter une prescription de dérivés opioïdes au bout de ces 3 ans (375). Cependant, il n'existe pas, à ce jour, de données fiables sur le taux de prescription des opioïdes chez les patients schizophrènes.

Enfin, le taux important de décès rapporté soulève plusieurs soucis d'interprétation. VigiBase™ ne permet pas de classer les médicaments suspects par ordre d'imputabilité. S'il est difficile d'attribuer à une molécule plus qu'une autre l'origine du décès, il serait intéressant de relier la survenue d'un décès, le nombre de molécules suspectes ainsi que leur nature pour identifier les co-variables les plus à risque.

2. SGAPs

a) La quétiapine

La quétiapine se distingue nettement des autres SGAPs au vu du nombre important de déclarations associées. Ses données sont cohérentes avec la littérature en termes de proportion de cas décrits et d'études réalisées sur le sujet par rapport aux autres SGAPs. Elles semblent également corrélées à la tendance d'augmentation des prescriptions de quétiapine observées dans plusieurs pays (308,376–378).

L'évolution du nombre de cas est marquée par une forte augmentation du nombre de cas déclarés à partir de 2011 avec un pic en 2015, en lien probable avec l'épidémie de mésusage des opioïdes et/ou d'un biais de notioriété.

Il est également important de tenir compte des modifications des conditions de déclarations auprès de l'UMC qui ont pu affecter le nombre de déclarations. En effet, en 2011 de nombreux cas rapportés datant de 2010 ont été ajoutés à la base du fait d'une modification des paramètres qualités bloquants. Il est donc possible que l'évolution du nombre de cas soit biaisée bien qu'il n'influe pas le nombre total de cas rapporté (379).

Les modifications de VigiBase en 2014 ont essentiellement touché les cas déclarés par la Chine et la France. Il est donc peu probable au vu du nombre de cas rapporté sur le continent Asie et le faible nombre de cas français d'un impact de ces modifications.

Plusieurs arguments sont en faveur d'un mésusage :

- Utilisations hors-AMM rapportées dans l'insomnie et l'anxiété
- Signalement notable de doses faibles, en lien avec une utilisation hors-AMM dans les troubles du sommeil
- Prévalence importante de consommations associées de SPA notamment illicites
- Voie d'administration détournée par voie nasale et parentérale

La co-administration de substances illicites et de quétiapine a fait l'objet de plusieurs descriptions en lien avec des noms de rue différents (9,332). Les données de VigiBase™ nous permettent de suspecter de telles associations parmi les molécules « suspectes » devant le nombre de notifications incluant l'héroïne, la cocaïne, les dérivés cannabinoïdes et les amphétamines ou tout du moins une utilisation dans un contexte de TLUS induit par une SPA. De la même façon, il serait intéressant de relier l'utilisation de substances illicites et la gravité des cas rapportés de la quétiapine.

Si la majorité des premiers cas rapportés en lien avec des TLUS sont principalement des hommes dans la littérature alors que les femmes sont majoritairement représentées dans cette étude, il serait intéressant d'étudier si la diversification des mésusages est liée au sexe des patients.

Les données relatives à ce mésusage de la quétiapine doivent alerter les professionnels de santé sur les risques associés à une co-prescription de médicaments dépresseurs du SNC pouvant aboutir à des dépressions respiratoires, un coma voire le décès. Il est également nécessaire d'évaluer l'existence sous-jacente d'un TLUS, notamment induit par un dérivé opioïde.

VIII. Conclusion

L'objectif principal de cette étude était d'étudier la survenue d'un signal de disproportionnalité révélant un mésusage des antipsychotiques au niveau mondial. La base de données mondiale de pharmacovigilance VigiBase™ est, à ce jour, l'une des bases de données de référence dans l'analyse de signaux de disproportionnalité. En tenant compte de limites liées à l'utilisation de ces bases de données, un signal de mésusage a pu être confirmé pour 3 molécules, à l'aide de 2 méthodes de détection de signaux :

- La quétiapine
- L'olanzapine
- La ziprasidone

Si la quétiapine et l'olanzapine ont fait l'objet de plusieurs séries de cas ou d'études rétrospectives étayant leur mésusage, ce n'est pas le cas de ziprasidone pour laquelle seuls des overdoses ont été rapportés. Ces méthodes d'analyse peuvent détecter des signaux rares voir très rares, une confirmation médicale est nécessaire pour évaluer ce potentiel. Une 4ème molécule disposait également un signal dont l'étude stratifiée en sous-groupe de terme MedDRA-LT a révélé qu'il s'agissait d'un faux positif. Ensuite, la recherche d'un signal de disproportionnalité selon la méthode PRR suggère un mésusage plus important des SGAPs comparé aux FGAPs.

L'objectif secondaire était de décrire ce mésusage à l'aide des données extraites de VigiBase™. Un total de 2096 déclarations a pu être analysé pour décrire le mésusage des SGAPs. Ces données suggèrent des cas de mésusage pour un ensemble de 12 SGAPs dont les 2 cas les plus représentés sont la quétiapine et l'olanzapine. En tenant compte de la qualité faible des données extraites matérialisé par un score de complétion à et de nombreuses données manquantes, nous avons pu décrire les caractéristiques du mésusage de 2 des molécules les plus signalées, la 3ème ne révélant pas de profil de mésusage.

Ces cas déclarés révèlent une polymédication des patients sous SGAPs avec une majorité de traitements anxiolytiques et antidépresseurs, couramment rapportés dans la littérature, mais également une consommation associée d'opioïdes fréquente. Une consommation non négligeable de SPA a été associée à ses patients dont principalement l'héroïne, suggérant des TLUS. Si l'on peut suspecter un lien entre la gravité des cas déclarés, la consommation de substances illicites, l'utilisation hors-AMM et la polymédication de ses patients, un prochain

travail d'analyse à l'aide d'un modèle de régression logistique multi variée est la prochaine étape pour caractériser davantage cette population.

Ces différents éléments assemblés doivent alerter l'ensemble des prescripteurs des AP en général et plus particulièrement des SGAPs. Leur prescription doit se limiter aux mentions légales de ses médicaments ou faire l'objet d'un protocole de recherche encadré. Il convient d'explorer systématiquement chez ses patients l'existence concomitante d'un TLUS, en particulier dans le cadre de prescription de dérivés opioïdes et d'aborder une approche conjuguée de ses deux pathologies. La polymédication doit se limiter aux traitements des décompensations psychotiques et ne pas s'installer dans la durée.

Cette étude a permis de mettre en avant, une fois de plus, l'utilité d'une base mondiale coordonnant les déclarations de 191 pays pour la recherche d'un signal. VigiBase™ a été créée pour rapporter tous les effets indésirables en lien avec des médicaments des suites de l'affaire du Thalidomide® qui a eu des conséquences sanitaires désastreuses sur plusieurs générations.

Le mésusage de médicament, tout comme l'abus de substance, peut être également à l'origine de nombreuses conséquences sanitaires et économiques notamment dans le cadre de pathologies chroniques psychiatriques telles que la schizophrénie.

Si son étude dispose d'une reconnaissance dans certains pays tels que la France avec la naissance d'un réseau dédié à sa surveillance et à celle des substances illicites, ce n'est pas le cas partout ailleurs dans le reste du monde. Son étude peut être rattachée à d'autres structures et/ou activités tels que des centres anti-poisons. Il est possible que ses structures ne collaborent pas avec le centre UMC expliquant la disparité géographique des résultats en désaccord avec les données de littérature. La création d'un modèle unique de surveillance de cette discipline à travers le monde, à l'image de la pharmacovigilance et en collaboration avec celle-ci, pourrait permettre d'améliorer sa capacité de signalement et d'analyse afin de mettre en place les politiques de prévention et de réduction des risques adéquates.

IX. Bibliographie

1. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. World Health Organization. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia

2. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5). 5ème édition. 2013.

3. López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E, W Shen W, Clervoy P, Rubio G. History of the Discovery and Clinical Introduction of Chlorpromazine. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2005 Jul 1;17:113–35.

4. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. Br J Psychiatry. 2012 May;200(5):387–92.

5. Raja M. Clozapine safety, 35 years later. Curr Drug Saf. 2011 Jul;6(3):164–84.

6. Seeman P. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. Synapse. 1987 Jan 1;1(2):133–52.

7. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2012 Jul;13(5):318–78.

8. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2009 Jan 3;373(9657):31–41.

9. Sansone RA, Sansone LA. Is seroquel developing an illicit reputation for misuse/abuse? Psychiatry Edgmont Pa Townsh. 2010 Jan;7(1):13–6.

10. Singh J, Chen G, Canuso CM. Antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. Handb Exp Pharmacol. 2012;(212):187–212.

11. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2014 Jun 25;8:827-38. doi: 10.2147/DDDT.S63779.

12. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. Am J Psychiatry. 2004 Sep;161(9):1718.

13. Hussain M z., Waheed W, Hussain S. Intravenous Quetiapine Abuse. Am J Psychiatry. 2005 Sep 1;162(9):1755-a.

14. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? Am J Psychiatry. 2007 Jan;164(1):174–5.

15. Cheatle MD. Prescription Opioid Misuse, Abuse, Morbidity, and Mortality: Balancing Effective Pain Management and Safety. Pain Med Malden Mass. 2015 Oct;16 Suppl 1:S3-8.

16. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. Aust Prescr. 2015 Oct;38(5):152–5.

17. Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. Br J Clin Pharmacol. 2007 Aug;64(2):198–209.

18. Lee J, Pilgrim J, Gerostamoulos D, Robinson J, Wong A. Increasing rates of quetiapine overdose, misuse, and mortality in Victoria, Australia. Drug Alcohol Depend. 2018 01;187:95–9.

19. Chiappini S, Schifano F. Is There a Potential of Misuse for Quetiapine?: Literature Review and Analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database. J Clin Psychopharmacol. 2018 Feb;38(1):72–9.

20. Valeriani G, Corazza O, Bersani FS, Melcore C, Metastasio A, Bersani G, et al. Olanzapine as the ideal 'trip terminator'? Analysis of online reports relating to antipsychotics' use and misuse following occurrence of novel psychoactive substance-related psychotic symptoms. Hum Psychopharmacol. 2015 Jul;30(4):249–54.

21. Reeves RR. Abuse of olanzapine by substance abusers. J Psychoactive Drugs. 2007 Sep;39(3):297–9.

22. Crocq M-A. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. Dialogues Clin Neurosci 9:355–61. 2007;

23. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. [Internet]. Sect. Bulletin officiel N° 2015/ 9bis. Fascicule spécial. Available from: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2665/cim10_2015_final_0.pdf

24. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–1). 1ème édition. 1952.

25. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–2). 2ème édition. 1968.

26. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–3). 3ème édition. 1980.

27. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–3-TR) Révisé. 3ème édition. 1987.

28. Association Américaine de Psychiatrie. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–4). 1ème édition. 1994. 176 p.

29. OMS | Catégories et termes diagnostiques [Internet]. WHO. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/diagnostic_categories/fr/

30. Guide d'introduction à MedDRA Version 21.0 [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_21_0_french.pdf

31. Les Conventions internationales relatives au contrôle des drogues [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/Ebook/The_International_Drug_Control_Conventions_F.pdf

32. Rapport de l'Organe international de contrôle des stupéfiants pour 2017 [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2017/Annual_Report/F_2017_AR_ebook.pdf

33. Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) [Internet]. Représentation permanente de la France auprès des Organisations Internationales et des Nations unies à Vienne. [cited 2018 Sep 25]. Available from: https://onu-vienne.delegfrance.org/OIOS

34. Code de la santé publique - Article L5311-2. Code de la santé publique.

35. Code de la santé publique - Article R5131-7. Code de la santé publique.

36. La mission [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/qui-sommes-nous/la-mission

37. L'OFDT - OFDT [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.ofdt.fr/ofdt/

38. Système d'identification des substances SINTES - OFDT [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/sintes/

39. EMCDDA | About [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.emcdda.europa.eu/about

40. Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens, N°7 [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf?bcsi_scan_02a98407b13592ea=0&bcsi_scan_filename=Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf

41. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. Neuropharmacology. 2009;56 Suppl 1:3–8.

42. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin R, Fowler JS, Franceschi D, et al. Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. Life Sci. 2000 Aug 11;67(12):1507–15.

43. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. Behav Brain Funct. 2010 Apr 23;6(1):24.

44. Wise RA. Roles for nigrosriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. Trends Neurosci. 2009 Oct;32(10):517–24.

45. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex. Cereb Cortex. 2000 Mar 1;10(3):318–25.

46. Volkow N, Ding Y-S, S Fowler J, Wang G. Cocaine addiction: Hypothesis derived from imaging studies with PET. Vol. 15. 1996. 55 p.

47. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. Proc Natl Acad Sci. 2011 Sep 13;108(37):15037–42.

48. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J. The addicted human brain: insights from imaging studies. J Clin Invest. 2003 May 15;111(10):1444–51.

49. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. Nat Rev Neurosci. 2009 Aug;10(8):561–72.

50. Rapport mondial sur les drogues, 2018. Résumé Analytique, Conclusions Et Incidences Stratégique. [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_ExSum_French.pdf

51. Report of the International Narcotics Control Board for 2006. International Narcotics Control Board. Geneva, United Nations; 2007.

52. M Kuehn B. Prescription Drug Abuse Rises Globally. JAMA J Am Med Assoc. 2007 Mar 28;297:1306.

53. Infographies - OFDT [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/infographies/

54. Résumé de l'enquête OSIAP 2016 [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_osiap_2016_pdf.pdf

55. Résultats de l'enquête DRAMES - 2015 [Internet]. [cited 2018 Sep 26]. Available from: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/drames_2015.pdf

56. Buhrich N, Weller A, Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. Psychiatr Serv Wash DC. 2000 Jul;51(7):928–9.

57. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS Drugs. 2016;30(7):647–54.

58. Baribeau D, Araki KF. Intravenous bupropion: a previously undocumented method of abuse of a commonly prescribed antidepressant agent. J Addict Med. 2013 Jun;7(3):216–7.

59. Francesconi G, Orsolini L, Papanti D, Corkery JM, Schifano F. Venlafaxine as the 'baby ecstasy'? Literature overview and analysis of web-based misusers' experiences. Hum Psychopharmacol. 2015 Jul;30(4):255–61.

60. Eggleston W, Marraffa JM, Stork CM, Mercurio-Zappala M, Su MK, Wightman RS, et al. Notes from the Field: Cardiac Dysrhythmias After Loperamide Abuse - New York, 2008-2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Nov 18;65(45):1276–7.

61. Helmerhorst GT, Teunis T, Janssen SJ, Ring D. An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next? Bone Jt J. 2017;99-B(7):856–64.

62. Moskowitz A, Heim G. Eugen Bleuler's Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias (1911): A Centenary Appreciation and Reconsideration. Schizophr Bull. 2011 May;37(3):471–9.

63. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. Acta Psychiatr Scand. 2007 Nov 1;116(5):317–33.

64. Schizophrénie [Internet]. Inserm. [cited 2018 Sep 26]. Available from: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie

65. A. Millier et al. Humanistic burden in schizophrenia: A literature review - J Psychiatr Res. 2014 Jul;54:85-93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.021

66. Tidemalm D, Waern M, Stefansson C-G, Elofsson S, Runeson B. Excess mortality in persons with severe mental disorder in Sweden: a cohort study of 12 103 individuals with and without contact with psychiatric services. Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH. 2008 Oct 14;4:23.

67. Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: A reexamination. Arch Gen Psychiatry. 2005 Mar;62(3):247–53.

68. Rajiv Tandon, Matcheri S. Keshavan, Henry A. Nasrallah. Schizophrenia, "Just the Facts" What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology - Schizophr Res. 2008 Dec;106(2-3):89-107. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.020

69. Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. Biol Psychiatry. 2008 Nov 1;64(9):774–81.

70. Bramon E, McDonald C, Croft RJ, Landau S, Filbey F, Gruzelier JH, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. NeuroImage. 2005 Oct 1;27(4):960–8.

71. Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia: A review and meta-analysis. Q J Nucl Med Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR. 1998 Oct 1;42:211–21.

72. Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Li M. How antipsychotics work—From receptors to reality. NeuroRx. 2006 Jan;3(1):10–21.

73. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. Lancet Lond Engl. 2009 Aug 22;374(9690):635–45.

74. Shitij Kapur. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia | American Journal of Psychiatry Volume 160 Issue 1, January 2003, Pages 13-23

75. Kapur S. How antipsychotics become anti-'psychotic' – from dopamine to salience to psychosis. Trends Pharmacol Sci. 2004 Aug 1;25(8):402–6.

76. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. Am J Orthopsychiatry. 1996;66(1):17–31.

77. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Andrade L, Bijl R, Borges G, Caraveo-Anduaga JJ, DeWit DJ, Kolody B, Merikangas KR, Molnar BE, Vega WA, Walters EE, Wittchen HU, Ustun TB. Mental-substance comorbidities in the ICPE surveys (English). Psychiatria. Fennica, 32(2):62-79,. 2001;

78. Craig S. Rosen, Eric KuhnMark A., GreenbaumKent D. Drescher. Substance Abuse–Related Mortality Among Middle-Aged Male VA Psychiatric Patients | Volume 59 Issue 3 Psychiatric Services March 2008 Volume 59 Number 3 March 2008

79. Swofford CD, Kasckow JW, Scheller-Gilkey G, Inderbitzin LB. Substance use: a powerful predictor of relapse in schizophrenia. Schizophr Res. 1996 May 1;20(1):145–51.

80. Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double Jeopardy: Schizophrenia and Substance Use. Am J Drug Alcohol Abuse. 2000 Jan 1;26(3):343–53.

81. Volkow ND. Substance Use Disorders in Schizophrenia—Clinical Implications of Comorbidity. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):469–72.

82. Swazey JP. Chlorpromazine in psychiatry; a study of therapeutic innovation. Cambridge, Mass.: MIT Press; 1974.

83. Zirkle CL. To tranquilizers and antidepressants: from antimalarials and antihistamines. Mt Kisco, NY: Futura :55-77. Clarke FH (ed): How Modern Medicines Are Discovered. 1973;

84. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. Compr Psychiatry. 1999 Nov 1;40(6):407–14.

85. Gilman H, Van Ess PR, Shirley DA. The metalation of 10-phenylphenothiazine and of 10-ethyl-phenothiazine. J Am Chem Soc ; 66 :1214-1216). 1944;

86. Volume 59 Issue 3 Psychiatric Services March 2008 Volume 59 Number 3 March 2008

87. Courvoisier S. [Pharmacodynamic properties of chlorpromazine in relation to its use in psychiatry]. L'Encéphale. 1956 Feb 1;45:1248–57.

88. Courvoisier S, Fournel J, Ducrot R, Kolsky M, Koetschet P. [Pharmacodynamic properties of 3-chloro-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazine hydrochloride (R.P. 4560); experimental study of a new substance used in potentialized anesthesia and in artificial hibernation]. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1953 Jan;92(3–4):305–61.

89. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. [A new vegetative stabilizer; 4560 R.P..]. Presse Med. 1952 Feb 13;60(10):206–8.

90. Hamon, Paraire, Velluz. [Effect of R. P. 4560 on maniacal agitation]. Ann Med Psychol (Paris). 1952 Mar;110(1 3):331–5.

91. Delay J, Deniker P, Harl JM. [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. Ann Med Psychol (Paris). 1952 Jun;110(2 1):112–7.

92. The PubChem Project [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

93. Elkes J, Elkes C. Effect of Chlorpromazine on the Behaviour of Chronically Overactive Psychotic Patients. Br Med J. 1954 Sep 4;2(4887):560–5.

94. Ayd FJ. The early history of modern psychopharmacology. Neuropsychopharmacology ; 5 :531-540. 1991;

95. Gaillard A, Poirier M-F. [Drug treatments, from chlorpromazine to new molecules]. Soins Psychiatr. 2013 Jun;(286):25–9.

96. Lambert PA, Beaujard M, Achaintre A, Broussolle P, Perrin J, Berthier C, et al. [Therapeutic trials using a new phenothiazine derivative: levomepromazine (RP 7044)]. Ann Med Psychol (Paris). 1957 Jul;115(2):291–6.

97. Divry P, Bobon J, Collard J, Pinchard A, Nols E. [Study & clinical trial of R 1625 or haloperidol, a new neuroleptic & so-called neurodysleptic agent]. Acta Neurol Psychiatr Belg. 1959 Mar;59(3):337–66.

98. Massaut C, Chantraine J, Meurice E, Pairoux R, Paquay J, Arnould F, et al. [Clinical study of 162 patients treated with a new neuroleptic: clopenthixol]. Acta Neurol Psychiatr Belg. 1962 Jun;62:651–61.

99. Borenstein P, Cujo P, Champion C, Olivenstein C. [Study of a new psychotropic agent: sulpiride (1403 RD). II. Clinical and electroencephalographic study]. Ann Med Psychol (Paris). 1968 Jun;2(1):100–8.

100. Bishop MP, Gallant DM. Loxapine: a controlled evaluation in chronic schizophrenic patients. Curr Ther Res Clin Exp. 1970 Sep;12(9):594–7.

101. Pubchem. Reserpine [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5770

102. Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560RP. Comptes rendus du 50 congrès des médecins aliénistes et neurologistes de Langue Française. 1952;503–13.

103. Delay JPL, Deniker P. Methodes chimiotherapiques en psychiatrie: les nouveaux medicaments psychotropes. Paris: Masson; 1961.

104. King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. J Psychiatry Neurosci. 2002 May;27(3):168–75.

105. Terzian H. [Study of the action of largactil and pendiomide on the electrical activity of the rabbit brain]. Rev Neurol (Paris). 1954 Feb 1;91:445–53.

106. Terzian H. [Electroencephalographic study of the central action of chloropromazine (4560 R.P.)]. Sem Hopitaux Organe Fonde Par Assoc Enseign Med Hopitaux Paris. 1954 Feb 22;30(14):838–41.

107. Berthier C, Bonneru-Couchoud M. Problème d'intégration psycho-biologique soulevés par l'utilisation de la chlorpromazine en particulier, en psychiatrie. L'encéphale ; Numéro Spécial :632-644). 1956;

108. Winkelman NW. Chlorpromazine in the treatment of neuropsychiatric disorders. J Am Med Assoc. 1954 May 1;155(1):18–21.

109. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of Chlorpromazine Or Haloperidol On Formation Of 3methoxytyramine And Normetanephrine In Mouse Brain. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1963;20:140–4.

110. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés. Paris: Dunod; 2009.

111. Solomon H. Snyder, Shailesh P. Banerjee, Henry I. Yamamura, David Greenberg. Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia | Science 21 Jun 1974: Vol. 184, Issue 4143, pp. 1243-1253 Doi: 10.1126/science.184.4143.1243

112. Michael J. Kuhar, Nancy S. Pilotte.Neurochemical changes in cocaine withdrawal - Trends in Pharmacological Sciences, Volume 17, Issue 7, July 1996, Pages 260-264

113. Eric J. Nestler, Steven E. Hyman, Robert C. Malenka. Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, Chapter 13: Higher Cognitive Function and Behavioral Control. In: Second Edition. [cited 2018 Sep 29]. p. 318.

114. Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA. 1961 Mar 25;175:1054–60.

115. Sigwald J, Bouttier D, Raymond C, Pichot P. Quatre cas de dyskinésie, facio-bucco-linguo-masticatrice à l'évolution prolongée secondaire à un traitement par les neuroleptiques. Rev Neurol (Paris) ; 100 :751-755. 1959;

116. Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. [Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: Physiopathology, clinical features and guidance.]. Vol. 40. 2013.

117. Farde L, Nordström A-L, Wiesel F-A, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1 and D2 Dopamine Receptor Occupancy in Patients Treated With Classical Neuroleptics and Clozapine: Relation to Extrapyramidal Side Effects. Arch Gen Psychiatry. 1992 Jul 1;49(7):538–44.

118. Ginovart N, Kapur S. Role of Dopamine D2 Receptors for Antipsychotic Activity. Handb Exp Pharmacol. 2012 Nov 6;212:27–52.

119. Meta regression: Relationship between antipsychotic receptor binding profiles and side-effects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Jun 8;84:272–81.

120. Hippius H. The founding of the CINP and the discovery of clozapine. In: Healy D (ed): The Psychopharmacologists. New York, NY: Chapman & Hall, 1996:185-213.

121. Gross H, Langner E. Das Wirkungprofil eines chemischen neuartigen Breitband-neuroleptikums der Dibenzodiazepingruppe. Wien Med Wochenschr 1966; 116:814-816.

122. Bente D, Engelmeier M-P, Heinrich K, Schmitt W, Hippius H. Klinische Untersungen mit einem neuroleptisch wirksamen Dibenzothiazepin-Derivat. Arzneimittelforschung 1966 ;16:314-316.

123. Angst J, Jaenicke U, Padrutt A, Scharfetter C. Ergebnisseeines Doppelblindversuches von HF 1854 (8-Chlor- 11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo (b, e) (1,4)diazepin) im Vergleich zu Levomepromazin. Pharrnackopsychiatrie 1971 ;4:192-200.

124. Haase HJ. Extrapyramidal modification of fine movements: a ‘conditio sine qua non’ of the fundamental therapeutic action of neuroleptic drugs. Rev Can Biol. 1961 Jun;20:425–49.

125. Idänpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Palva IP. Agranulocytosis during treatment with chlozapine. Eur J Clin Pharmacol. 1977 Mar 11;11(3):193–8.

126. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988 Sep;45(9):789–96.

127. Justin-Besançon L, Thominet M, Laville C, Margarit J. [Chemical consitution and biological properties of sulpiride]. Comptes Rendus Hebd Seances Acad Sci Ser Sci Nat. 1967 Oct 23;265(17):1253–4.

128. M. Bohbot, L. Doare, B. Diquet. Determination of a new benzamide, amisulpride, in human plasma by reversed-phase ion-pair high-performance liquid chromatography - Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications Volume 416, 1987, Pages 414-419

129. Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. J Pharmacol Exp Ther. 1988 Feb 1;244(2):685–93.

130. Keks NA, Culhane C. Risperidone (Risperdal): clinical experience with a new antipsychosis drug. Expert Opin Investig Drugs. 1999 Apr 1;8(4):443–52.

131. Fulton B, L Goa K. Olanzapine: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Schizophrenia and Related Psychoses. Vol. 53. 1997. 281 p.

132. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, Wetsel WC, Rothman RB, Roth BL. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2008 Sep;33(10):2303–12.

133. Bui K, Earley W, Nyberg S. Pharmacokinetic profile of the extended-release formulation of quetiapine fumarate (quetiapine XR): clinical implications. Curr Med Res Opin. 2013 Jul 1;29(7):813–25.

134. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs. 2004;64(15):1715–36.

135. Kasper S. Do we need another atypical antipsychotic? Eur Neuropsychopharmacol. 2008 Aug 1;18:S146–52.

136. Moore N. Higher cardiovascular mortality with sertindole in ADROIT: a signal not confirmed. Int J Psychiatry Clin Pract. 2002;6(1):3–9.

137. Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2009 Jan;23(1):65–73.

138. Matar AM, Abdel-Mawgoud M, Skov S. Zuclopenthixol: a new generation of antipsychotic drugs. An open clinical trial. J Clin Psychopharmacol. 1990 Aug;10(4):283–6.

139. Rxulti, résumé CHMP, opinion positive [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rxulti_en.pdf

140. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT2C and histamine H1 receptors in antipsychotic-induced diabetes: A pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. Eur Neuropsychopharmacol. 2015 Oct 1;25(10):1556–65.

141. MacDonald GJ, Bartolomé JM. A decade of progress in the discovery and development of 'atypical' antipsychotics. Prog Med Chem. 2010;49:37–80.

142. Kinon BJ, Lieberman JA. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. Psychopharmacology (Berl). 1996 Mar;124(1–2):2–34.

143. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? Psychopharmacology (Berl). 2000 Jan;148(1):3–15.

144. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin2 pKi values. J Pharmacol Exp Ther. 1989 Oct;251(1):238–46.

145. Gerlach J, Peacock L. New antipsychotics: the present status. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Sep;10 Suppl 3:39–48.

146. Waddington JL, O'Callaghan E. What Makes an Antipsychotic 'Atypical'? CNS Drugs. 1997 May 1;7(5):341–6.

147. Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry. 1999 Feb;156(2):286–93.

148. Cunningham Owens D. Antipsychotics: is it time to end the generation game? Prescriber. 2011 Oct 5;22.

149. Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: direct binding assays. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975 Nov;72(11):4376–80.

150. Weiner DM, Burstein ES, Nash N, Croston GE, Currier EA, Vanover KE, et al. 5-Hydroxytryptamine2A Receptor Inverse Agonists as Antipsychotics. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Oct 1;299(1):268–76.

151. Seeman P, Guan HC, Van Tol HH. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. Nature. 1993 Sep 30;365(6445):441–5.

152. Seeman P. Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D2 receptors, clozapine occupies D4. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 1992 Dec;7(4):261–84.

153. Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature. 1976 Jun 24;261(5562):717–9.

154. George SR, Watanabe M, Di Paolo T, Falardeau P, Labrie F, Seeman P. The functional state of the dopamine receptor in the anterior pituitary is in the high affinity form. Endocrinology. 1985 Aug;117(2):690–7.

155. Nyberg S, Nordström AL, Halldin C, Farde L. Positron emission tomography studies on D2 dopamine receptor occupancy and plasma antipsychotic drug levels in man. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Sep;10 Suppl 3:81–5.

156. Küfferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brücke T, et al. IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. Psychopharmacology (Berl). 1997 Oct;133(4):323–8.

157. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2002 Feb;47(1):27–38.

158. Kapur S, Seeman P. Does Fast Dissociation From the Dopamine D2 Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics?: A New Hypothesis. Am J Psychiatry [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2018 Sep 29]; Available from: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.158.3.360

159. Chouinard G, Kopala L, Labelle A, Beauclair L, Johnson SV, Singh KI. Phase-IV multicentre clinical study of risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. The RIS-CAN-3 Study Group. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 1998 Dec;43(10):1018–25.

160. Sahlholm K, Marcellino D, Nilsson J, Ögren SO, Fuxe K, Århem P. Typical and atypical antipsychotics do not differ markedly in their reversibility of antagonism of the dopamine D2 receptor. Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Jan;17(1):149–55.

161. Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 May;69(5):243-58. doi: 10.1111/pcn.12242. Epub 2014 Nov 6. 162. Brady KT, Roberts JM. The Pharmacotherapy of Dual Diagnosis. Psychiatr Ann. 1995 Jun 1;25(6):344–52.

163. Lubman DI, Berk M. Pharmacotherapy for co-occurring alcohol and drug disorders in schizophrenia and bipolar disorder: where is the evidence? Acta Neuropsychiatr. 2010 Apr;22(2):95–7.

164. Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. Schizophr Bull. 1990;16(1):69–79.

165. Smith J, Hucker S. Schizophrenia and substance abuse. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1994 Jul;165(1):13–21.

166. Broderick PA, Rahni DN, Zhou Y. Acute and subacute effects of risperidone and cocaine on accumbens dopamine and serotonin release using in vivo microvoltammetry on line with open-field behavior. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Sep;27(6):1037–54.

167. Drevets WC, Gautier C, Price JC, Kupfer DJ, Kinahan PE, Grace AA, et al. Amphetamine-induced dopamine release in human ventral striatum correlates with euphoria. Biol Psychiatry. 2001 Jan 15;49(2):81–96.

168. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 1997 Nov;42(9):984.

169. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. Nature. 1997 Apr 24;386(6627):830–3.

170. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 2007 Nov 14;27(46):12700–6.

171. Siris SG. Pharmacological treatment of substance-abusing schizophrenic patients. Schizophr Bull. 1990;16(1):111–22.

172. Hellewell J. Treatment-resistant schizophrenia: Reviewing the options and identifying the way forward. Vol. 60 Suppl 23. 1999. 14 p.

173. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012 Oct;6(3):134–44.

174. Meltzer HY. Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine. Curr Med Res Opin. 1997;14(1):1–20.

175. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). Lancet Lond Engl. 2009 Aug 22;374(9690):620–7.

176. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. Am J Psychiatry. 1995 Feb;152(2):183–90.

177. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med. 1999 11;340(10):757–63.

178. Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. Addict Behav. 2012 Jan;37(1):11–24.

179. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209–23.

180. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry. 2006 Oct;63(10):1079–87.

181. Naber D, Lambert M. The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians. CNS Drugs. 2009 Aug;23(8):649–59.

182. Gerlach J. New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects. Schizophr Bull. 1991;17(2):289–309.

183. Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC. Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. J Pharmacol Exp Ther. 1994 Nov;271(2):1058–66.

184. Meltzer HY. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. Annu Rev Med. 2013;64:393–406.

185. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jun;60(6):553–64.

186. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 2000 Dec 2;321(7273):1371–6.

187. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry. 2012 Jan;169(1):71–9.

188. Bilder RM, Goldman RS, Volavka J, Czobor P, Hoptman M, Sheitman B, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 2002 Jun;159(6):1018–28.

189. Yamin S, Vaddadi K. Are we using excessive neuroleptics? An argument for systematic neuroleptic dose reduction in stable patients with schizophrenia with specific reference to clozapine - International Review of Psychiatry Volume 22, 2010 - Issue 2

190. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, Trends, and Factors Associated With Antipsychotic Polypharmacy Among Medicaid-Eligible Schizophrenia Patients, 1998–2000. J Clin Psychiatry. 2004 Oct 15;65(10):1377–88.

191. Bowers MB, Mazure CM, Nelson JC, Jatlow PI. Psychotogenic drug use and neuroleptic response. Schizophr Bull. 1990;16(1):81–5.

192. Soyka M, Aichmüller C, v Bardeleben U, Beneke M, Glaser T, Hornung-Knobel S, et al. Flupenthixol in relapse prevention in schizophrenics with comorbid alcoholism: results from an open clinical study. Eur Addict Res. 2003 Apr;9(2):65–72.

193. Potvin S, Pampoulova T, Mancini-Marië A, Lipp O, Bouchard R-H, Stip E. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jun;77(6):796–8.

194. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. Am J Psychiatry. 1994 Mar;151(3):385–9.

195. Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol. 2000 Feb;20(1):94–8.

196. Kelly DL, Gale EA, Conley RR. Clozapine treatment in patients with prior substance abuse. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2003 Mar;48(2):111–4.

197. Bahorik AL, Greeno CG, Cochran G, Cornelius JR, Eack SM. Motivation deficits and use of alcohol and illicit drugs among individuals with schizophrenia. Psychiatry Res. 2017;253:391–7.

198. Smelson DA, Losonczy MF, Davis CW, Kaune M, Williams J, Ziedonis D. Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2002 Sep;47(7):671–5.

199. Casas M, Gutiérrez M, Gibert J, Bobes J, Roncero C, Octavio I. [Risperidone in the treatment of psychotic patients with opiate abuse and dependence]. Actas Esp Psiquiatr. 2001 Dec;29(6):380–5.

200. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Sparkman T, O'Brien CP. A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend. 2003 Jun 5;70(3):265–73.

201. Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM, Peabody CD, Johnson CG. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. J Subst Abuse Treat. 2001 Dec;21(4):217–21.

202. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, Losonczy MF, Williams J, Steinberg ML, et al. The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. J Clin Psychopharmacol. 2006 Feb;26(1):9–12.

203. Potvin S, Stip E, Roy JY. The effect of quetiapine on cannabis use in 8 psychosis patients with drug dependency. Can J Psychiatry. 2004 Oct;49(10):711..

204. Beresford TP, Clapp L, Martin B, Wiberg JL, Alfers J, Beresford HF. Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study. J Clin Psychopharmacol. 2005 Aug;25(4):363–6.

205. Croissant B, Klein O, Gehrlein L, Kniest A, Hermann D, Diehl A, et al. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2006 Dec;21(8):570–3.

206. Kennedy A, Wood AE, Saxon AJ, Malte C, Harvey M, Jurik J, et al. Quetiapine for the treatment of cocaine dependence: an open-label trial. J Clin Psychopharmacol. 2008 Apr;28(2):221–4.

207. Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB. Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. J Clin Psychiatry. 2005 Oct;66(10):1285–8.

208. Sattar SP, Bhatia SC, Petty F. Potential benefits of quetiapine in the treatment of substance dependence disorders. J Psychiatry Neurosci JPN. 2004 Nov;29(6):452–7.

209. Stuyt EB, Sajbel TA, Allen MH. Differing effects of antipsychotic medications on substance abuse treatment patients with co-occurring psychotic and substance abuse disorders. Am J Addict. 2006 Apr;15(2):166–73.

210. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, Mann SC, Cornish J, O'Brien C, et al. Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. J Nerv Ment Dis. 2005 Jun;193(6):379–86.

211. Akerele E, Levin FR. Comparison of olanzapine to risperidone in substance-abusing individuals with schizophrenia. Am J Addict. 2007 Aug;16(4):260–8.

212. Temmingh HS, Williams T, Siegfried N, Stein DJ. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jan 22;1:CD011057.

213. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004 Apr;161(4):692–9.

214. Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. Psychiatr Serv Wash DC. 2007 Sep;58(9):1187–92.

215. Koola MM, Wehring HJ, Kelly DL. The Potential Role of Long-acting Injectable Antipsychotics in People with Schizophrenia and Comorbid Substance Use. J Dual Diagn. 2012;8(1):50–61.

216. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. Int Rev Psychiatry Abingdon Engl. 2010;22(2):191–201.

217. Olijslagers JE, Werkman TR, McCreary AC, Kruse CG, Wadman WJ. Modulation of midbrain dopamine neurotransmission by serotonin, a versatile interaction between neurotransmitters and significance for antipsychotic drug action. Curr Neuropharmacol. 2006 Jan;4(1):59–68.

218. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet Lond Engl. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.

219. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R, Annable L. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. 2005 Oct;50(11):703–14.

220. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry. 2004 Mar;161(3):414–25.

221. Chong S-A, Tay JAM, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 2009 Feb;29(1):5–8.

222. Melkersson KI, Hulting AL, Brismar KE. Elevated levels of insulin, leptin, and blood lipids in olanzapine-treated patients with schizophrenia or related psychoses. J Clin Psychiatry. 2000 Oct;61(10):742–9.

223. Ryan MCM, Thakore JH. Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome. Life Sci. 2002 Jun 7;71(3):239–57.

224. Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1–93.

225. Gianfrancesco F, Grogg A, Mahmoud R, Nasrallah H. Association of new-onset diabetes and antipsychotics: Findings from a large health plan database. Eur Neuropsychopharmacol - EUR NEUROPSYCHOPHARMACOL. 2001 Dec 31;11.

226. Wilson DR, D'Souza L, Sarkar N, Newton M, Hammond C. New-onset diabetes and ketoacidosis with atypical antipsychotics. Schizophr Res. 2003 Jan 1;59(1):1–6.

227. Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. BMC Psychiatry. 2017 Nov 21;17(1):373.

228. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment--pharmacological mechanisms. Pharmacol Ther. 2010 Jan;125(1):169–79.

229. Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. Drug Saf. 2001;24(5):323–51.

230. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. Pak J Med Sci. 2015 Oct;31(5):1269–71.

231. Kelly HG, Fay JE, Laverty SG. Thioridazine Hydrochloride (Mellaril): Its Effect On The Electrocardiogram And A Report Of Two Fatalities With Electrocardiographic Abnormalities. Can Med Assoc J. 1963 Sep 14;89:546–54.

232. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. J Clin Psychopharmacol. 2004 Feb;24(1):62–9.

233. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. 2010 Jun;25 Suppl 2:S12-21.

234. Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. Psychosomatics. 2013 Feb;54(1):1–13.

235. Thomas SH et al. Safety of sertindole versus risperidone in schizophrenia: principal results of the sertindole cohort prospective study (SCoP). Acta Psychiatr Scand. 2010 Nov;122(5):345-55. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01563.x.

236. Poluzzi E, Raschi E, Moretti U, De Ponti F. Drug-induced torsades de pointes: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System (AERS). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Jun;18(6):512–8.

237. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull. 2016;42(6):1438–45.

238. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. Int Clin Psychopharmacol. 2013 Mar;28(2):57–66.

239. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. Schizophr Res. 2016;176(2–3):220–30.

240. McDonnell DP, Detke HC, Bergstrom RF, Kothare P, Johnson J, Stickelmeyer M, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism. BMC Psychiatry. 2010 Jun 10;10:45.

241. Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ, et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. BMC Psychiatry. 2010 Jun 10;10:43.

242. Alphs L, Gopal S, Karcher K, Kent J, Sliwa JK, Kushner S, et al. Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with post-injection delirium/sedation syndrome? An assessment of safety databases. Curr Drug Saf. 2011 Feb 1;6(1):43–5.

243. Novakovic V, Adel T, Peselow E, Lindenmayer J-P. Long-acting injectable antipsychotics and the development of postinjection delirium/sedation syndrome (PDSS). Clin Neuropharmacol. 2013 Apr;36(2):59–62.

244. Delay J, Deniker P. Handbook of Clinical Neurology | The Human Hypothalamus: : Drug-induced extrapyramidal syndromes, Volum 6. 1968. 248–266 p.

245. Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. Drug Saf. 1998 Jul;19(1):73–82.

246. Velamoor R. Neuroleptic malignant syndrome: A neuro-psychiatric emergency: Recognition, prevention, and management. Asian J Psychiatry. 2017 Oct;29:106–9.

247. Corallo CE, Ernest D. Atypical neuroleptic malignant syndrome with long-term clozapine. Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med. 2007 Dec;9(4):338–40.

248. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Atypical Antipsychotics and Neuroleptic Malignant Syndrome. Psychiatr Ann. 2000 May 1;30(5):314–21.

249. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 3:3–7.

250. Schulte PFJ. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. Ann Pharmacother. 2006 Apr;40(4):683–8.

251. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. J Clin Psychopharmacol. 2005 Feb;25(1):32–41.

252. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. Drug Saf. 2007;30(1):47–57.

253. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. A new monitoring protocol for clozapine-induced myocarditis based on an analysis of 75 cases and 94 controls. Aust N Z J Psychiatry. 2011 Jun;45(6):458–65.

254. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. Acta Psychiatr Scand. 2015 Oct;132(4):231–40.

255. Aripiprazole par voie orale (ABILIFY® et génériques) : rappel des indications et des précautions d'emploi liées au risque de suicide - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Aripiprazole-par-voie-orale-ABILIFY-R-et-generiques-rappel-des-indications-et-des-precautions-d-emploi-liees-au-risque-de-suicide-Lettre-aux-professionnels-de-sante

256. Ulcickas Yood M, Delorenze G, Quesenberry CP, Tsai A-L, Phillips S, Willey VJ, et al. Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010 Nov;19(11):1124–30.

257. Pinzani V. Atypical antipsychotic misuse and adverse events: a review of the French Pharmacovigilance Database [Internet]. 2018 [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12372

258. Kalverdijk LJ et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005-2012. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2017 Oct 11;11:55. doi: 10.1186/s13034-017-0192-1

259. Michael W. Shannon, Stephen W. Borron, Michael Burns. Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. 4 edition. Philadelphia: Saunders; 2007. 1584 p.

260. Ciranni MA, Kearney TE, Olson KR. Comparing acute toxicity of first- and second-generation antipsychotic drugs: a 10-year, retrospective cohort study. J Clin Psychiatry. 2009 Jan;70(1):122–9.

261. Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use ('Q-ball'). Am J Psychiatry. 2007 Jan;164(1):173–4.

262. Malow RM, West JA, Corrigan SA, Pena JM, Lott WC. Cocaine and speedball users: differences in psychopathology. J Subst Abuse Treat. 1992;9(4):287–91.

263. Chen C-Y, Shiah I-S, Lee W-K, Kuo S-C, Huang C-C, Wang T-Y. Dependence on quetiapine in combination with zolpidem and clonazepam in bipolar depression. Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Jun 1;63(3):427–8.

264. Terán A, Majadas S, Galan J. Quetiapine in the treatment of sleep disturbances associated with addictive conditions: a retrospective study. Subst Use Misuse. 2008 Dec;43(14):2169–71.

265. Murphy D, Bailey K, Stone M, Wirshing WC. Addictive potential of quetiapine. Am J Psychiatry. 2008 Jul;165(7):918.

266. Tarasoff G, Osti K. Black-market value of antipsychotics, antidepressants, and hypnotics in Las Vegas, Nevada. Am J Psychiatry. 2007 Feb;164(2):350.

267. Dhar R, Sidana A, Singh T. Olanzapine Dependence. Ger J Psychiatry. 2010 Jan 1;13.

268. Lai C-H. Olanzapine abuse was relieved after switching to aripiprazole in a patient with psychotic depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Oct 1;34(7):1363–4.

269. 264. Kumsar NA, Erol A. Olanzapine abuse. Subst Abus. 2013;34(1):73-4. doi: 10.1080/08897077.2012.709222.

270. Paparrigopoulos T, Karaiskos D, Liappas J. Quetiapine: another drug with potential for misuse? A case report. J Clin Psychiatry. 2008 Jan;69(1):162–3.

271. Pierre JM et al. High-dose quetiapine in treatment refractory schizophrenia. Schizophr Res. 2005 Mar 1;73(2-3):373-5.

272. Pullen GP, Best NR, Maguire J. Anticholinergic drug abuse: a common problem? Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Sep 8;289(6445):612-3.

273. Fischer BA, Boggs DL. The role of antihistaminic effects in the misuse of quetiapine: a case report and review of the literature. Neurosci Biobehav Rev. 2010 Mar;34(4):555–8.

274. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. Neurosci Biobehav Rev. 2002 Jan;26(1):61–7.

275. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2003 Mar;28(3):519–26.

276. Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. J Psychiatry Neurosci JPN. 2000 Apr 1;25:161–6.

277. Wagner U, Segura-Torres P, Weiler T, Huston JP. The tuberomammillary nucleus region as a reinforcement inhibiting substrate: facilitation of ipsihypothalamic self-stimulation by unilateral ibotenic acid lesions. Brain Res. 1993 Jun 11;613(2):269–74.

278. A. Sannerud C, Kaminski B, Griffiths R. Maintenance of H1 Antagonists Self-Injection in Baboons. Exp Clin Psychopharmacol. 1995 Feb 1;3:26–32.

279. Chen BT, Hopf FW, Bonci A. Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. Ann N Y Acad Sci. 2010 Feb;1187:129–39.

280. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry. 2001 Jul 15;50(2):71–83.

281. Tascedda F, Blom JM, Brunello N, Zolin K, Gennarelli M, Colzi A, et al. Modulation of glutamate receptors in response to the novel antipsychotic olanzapine in rats. Biol Psychiatry. 2001 Jul 15;50(2):117–22.

282. Abler B, Erk S, Walter H. Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study. Psychopharmacology (Berl). 2007 Apr;191(3):823–33.

283. Tcheremissine OV. Is quetiapine a drug of abuse? Reexamining the issue of addiction. Expert Opin Drug Saf. 2008 Nov;7(6):739–48.

284. Cha HJ, Lee H-A, Ahn J-I, Jeon S-H, Kim EJ, Jeong H-S. Dependence potential of quetiapine: behavioral pharmacology in rodents. Biomol Ther. 2013 Jul 30;21(4):307–12.

285. McLelland AE, Martin-Iverson MT, Beninger RJ. The effect of quetiapine (Seroquel^{TM}) on conditioned place preference and elevated plus maze tests in rats when administered alone and in combination with (+)-amphetamine. Psychopharmacology (Berl). 2014 Nov;231(22):4349–59.

286. Brutcher RE, Nader SH, Nader MA. Evaluation of the Reinforcing Effect of Quetiapine, Alone and in Combination with Cocaine, in Rhesus Monkeys. J Pharmacol Exp Ther. 2016 Feb;356(2):244–50.

287. Campbell VC, Kopajtic TA, Newman AH, Katz JL. Assessment of the influence of histaminergic actions on cocaine-like effects of 3alpha-diphenylmethoxytropane analogs. J Pharmacol Exp Ther. 2005 Nov;315(2):631–40.

288. Banks ML, Andersen ML, Murnane KS, Meyer RC, Howell LL. Behavioral and neurochemical effects of cocaine and diphenhydramine combinations in rhesus monkeys. Psychopharmacology (Berl). 2009 Aug;205(3):467–74.

289. McLarnon ME, Fulton HG, MacIsaac C, Barrett SP. Characteristics of quetiapine misuse among clients of a community-based methadone maintenance program. J Clin Psychopharmacol. 2012 Oct;32(5):721–3.

290. Rowe DL. Off-label prescription of quetiapine in psychiatric disorders. Expert Rev Neurother. 2007 Jul;7(7):841–52.

291. Karamustafalıoğlu O, Reif A, Atmaca M, Gonzalez D, Moreno-Manzanaro M, Gonzalez MA, et al. Hospital stay in patients admitted for acute bipolar manic episodes prescribed quetiapine immediate or extended release: a retrospective non-interventional cohort study (HOME). BMC Psychiatry. 2014 Aug 31;14:246.

292. Reccoppa L. Less abuse potential with XR formulation of quetiapine? Am J Addict. 2011 Apr;20(2):178.

293. George M, Haasz M, Coronado A, Salhanick S, Korbel L, Kitzmiller JP. Acute dyskinesia, myoclonus, and akathisa in an adolescent male abusing quetiapine via nasal insufflation: a case study. BMC Pediatr. 2013 Nov 16;13:187.

294. Srivastava A, Patil V, Da Silva Pereira Y. A case series of quetiapine addiction/dependence. Ger J Psychiatry. 2013 Dec 20;16:152–5.

295. Heilbronn C, Lloyd B, McElwee P, Eade A, Lubman DI. Trends in quetiapine use and non-fatal quetiapine-related ambulance attendances. Drug Alcohol Rev. 2013 Jul;32(4):405–11.

296. Sarker A, O'Connor K, Ginn R, Scotch M, Smith K, Malone D, et al. Social Media Mining for Toxicovigilance: Automatic Monitoring of Prescription Medication Abuse from Twitter. Drug Saf. 2016 Mar;39(3):231–40.

297. Says S. Chiffres Twitter - 2018 [Internet]. Blog du Modérateur. 2018 [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.blogdumoderateur.com/chiffres-twitter/

298. Lil Wyte – Oxycotton [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://genius.com/Lil-wyte-oxycotton-lyrics

299. Lord Infamous (Ft. Lil Wyte, Partee & Project Pat) – Pill Popper [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://genius.com/Lord-infamous-pill-popper-lyrics

300. Stafford JB, Burns L. Australian drug trends 2011: findings from the illicit drug reporting system (idrs). Sydney: University of New South Wales; 2012.

301. Keltner NL, Vance DE. Biological perspectives incarcerated care and quetiapine abuse. Perspect Psychiatr Care. 2008 Jul;44(3):202–6.

302. Hunfeld NGM, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas J a. M, van Putten MJ a. M, Touw DJ. Quetiapine in overdosage: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. Ther Drug Monit. 2006 Apr;28(2):185–9.

303. Bodmer M, Burkard T, Kummer O, Beyrau R, Krähenbühl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine in a patient with a massive overdose. Ther Drug Monit. 2008 Aug;30(4):553–6.

304. Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses--a retrospective cohort study. Clin Toxicol Phila Pa. 2011 Nov;49(9):846–53.

305. Bédard V., Dubé PA. Revue des particularités des intoxications aiguës à la quétiapine | Toxicologie clinique - Bulletin d'information toxicologique vol 28:3 [Internet]. INSPQ. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/revue-des-particularites-des-intoxications-aigues-la-quetiapine

306. Klein-Schwartz W, Schwartz EK, Anderson BD. Evaluation of quetiapine abuse and misuse reported to poison centers. J Addict Med. 2014 Jun;8(3):195–8.

307. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers ' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://aapcc.s3.amazonaws.com/pdfs/annual_reports/2010_NPDS_Annual_Report_1.pdf

308. Peyrière H, Diot C, Eiden C, Petit P, Réseau des Centres d'Addictovigilance. [Abuse Liability of Quetiapine (Xeroquel®)]. Therapie. 2015 Aug 4;

309. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf. 2006;29(5):385–96.

310. Mattson ME, Albright VA, Yoon J, Council CL. Emergency Department Visits Involving Misuse and Abuse of the Antipsychotic Quetiapine: Results from the Drug Abuse Warning Network (DAWN). Subst Abuse Res Treat. 2015;9:39–46.

311. Schifano F. et al. Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products: International Journal of Culture and Mental Health: Vol 2, No 2 [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17542860903350888

312. Olanzapine | Drugs-Forum [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://drugs-forum.com/tags/olanzapine/

313. Oluwabusi OO, Lobach L, Akhtar U, Youngman B, Ambrosini PJ. Synthetic cannabinoid-induced psychosis: two adolescent cases. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2012 Oct;22(5):393–5.

314. Leelahanaj T, Kongsakon R, Netrakom P. A 4-week, double-blind comparison of olanzapine with haloperidol in the treatment of amphetamine psychosis. J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet. 2005 Nov;88 Suppl 3:S43-52.

315. Carlos Blanco et al. Changes in the prevalence of non-medical prescription drug use and drug use disorders in the United States: 1991–1992 and 2001–2002 - Drug and Alcohol Dependence Volume 90, Issues 2–3, 8 October 2007, Pages 252-260

316. WHO ASSIST Working Group. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. Addict Abingdon Engl. 2002 Sep;97(9):1183–94.

317. Darke S. Pathways to heroin dependence: time to re-appraise self-medication. Addict Abingdon Engl. 2013 Apr;108(4):659–67.

318. Manu P, Dima L, Shulman M, Vancampfort D, De Hert M, Correll CU. Weight gain and obesity in schizophrenia: epidemiology, pathobiology, and management. Acta Psychiatr Scand. 2015 Aug;132(2):97–108.

319. Santolaria-Fernández FJ, Gómez-Sirvent JL, González-Reimers CE, Batista-López J, Jorge-Hernández J, Rodríguez-Moreno F, et al. Nutritional assessment of drug addicts. Drug Alcohol Depend. 1995 Apr 1;38(1):11–8.

320. Malekshahi T, Tioleco N, Ahmed N, Campbell ANC, Haller D. Misuse of atypical antipsychotics in conjunction with alcohol and other drugs of abuse. J Subst Abuse Treat. 2015 Jan;48(1):8–12.

321. Klein L, Bangh S, Cole JB. Intentional Recreational Abuse of Quetiapine Compared to Other Second-generation Antipsychotics. West J Emerg Med. 2017 Feb;18(2):243–50.

322. Kim S, Lee G, Kim E, Jung H, Chang J. Quetiapine Misuse and Abuse: Is it an Atypical Paradigm of Drug Seeking Behavior? J Res Pharm Pract. 2017 Mar;6(1):12–5.

323. Inciardi JA, Surratt HL, Kurtz SP, Cicero TJ. Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations. Pain Med Malden Mass. 2007 Mar;8(2):171–83.

324. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. JAMA. 2000 Feb 23;283(8):1025–30.

325. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. Acta Psychiatr Scand. 2010 Jan 1;121(1):4–10.

326. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56.

327. NICE MTA Guidance 43 - Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for treatment of schizophrenia [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/mta_resources/appraisal_43.aspx

328. Weisler R, McIntyre RS, Bauer M. Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major depressive disorder: adjunct therapy. Expert Rev Neurother. 2013 Nov;13(11):1183–200.

329. Philip NS, Mello K, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: an examination of off-label use. Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr. 2008 Mar;20(1):15–20.

330. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. Sleep Med. 2016;22:13–7.

331. Brett J. Concerns about quetiapine. Aust Prescr. 2015 Jun;38(3):95–7.

332. Haridas A, MRCPsych, Kushon D, Gurmu S, Oluwabusi O. Smoking Quetiapine: A "Maq Ball"? Prim Psychiatry. 2010 Jan 1;17:38–9.

333. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 2:5–99; discussion 100-102; quiz 103–4.

334. David James P, Shaik Fida A, Konovalov P, P. Smyth B. Non-medical use of olanzapine by people on methadone treatment. BJPsych Bull. 2016 Dec 1;40:314–7.

335. Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. Addict Abingdon Engl. 2000 Aug;95 Suppl 2:S119-128.

336. Bolam JP, Ellender TJ. Histamine and the striatum. Neuropharmacology. 2016 Jul;106:74–84.

337. Koob GF. Neural Mechanisms of Drug Reinforcement. Ann N Y Acad Sci. 1992 Jun;654(1 The Neurobiol):171–91.

338. Patadia VK, Coloma P, Schuemie MJ, Herings R, Gini R, Mazzaglia G, et al. Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection - the experience of the EU-ADR project. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015 Jan;8(1):95–102.

339. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. Eur Addict Res. 2012;18(5):228–45.

340. Jalali F, Afshari R, Babaei A. Smoking crushed hyoscine/scopolamine tablets as drug abuse. Subst Use Misuse. 2014 Jun;49(7):793–7.

341. Garcin L, Le Roch M, Agbessi C-A, Lobut J-B, Lecoeur A, Benoist G. [Purple drank: A dangerous cocktail]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2016 Nov;23(11):1165–8.

342. Hoffman KB, Demakas AR, Dimbil M, Tatonetti NP, Erdman CB. Stimulated reporting: the impact of US food and drug administration-issued alerts on the adverse event reporting system (FAERS). Drug Saf. 2014 Nov;37(11):971–80.

343. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. Therapie. 2015 Apr;70(2):113–31.

344. UMC | Our Story [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.who-umc.org/about-us/our-story/

345. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cited 2018 Sep 25]. Available from: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2008/fr#/F10.1

346. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

347. UMC | VigiLyze [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

348. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Jul 1;54(4):315–21.

349. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. Stat Methods Med Res. 2013 Feb;22(1):57–69.

350. Guideline on The Use Of Statistical Signal Detection Methods In The Eudravigilance Data Analysis System [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-use-statistical-signal-detection-methods-eudravigilance-data-analysis-system_en.pdf

351. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Front Pharmacol. 2013;4:45.

352. Bergvall T, Norén GN, Lindquist M. vigiGrade: a tool to identify well-documented individual case reports and highlight systematic data quality issues. Drug Saf. 2014 Jan;37(1):65–77.

353. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. JAMA. 2002 Oct 2;288(13):1588.

354. Cerovecki A, Musil R, Klimke A, Seemüller F, Haen E, Schennach R, et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. CNS Drugs. 2013 Jul;27(7):545–72.

355. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 19:6–12.

356. Gómez-Criado MS, Bernardo M, Florez T de, Gutiérrez JR, Gandía R, Ayani I. Ziprasidone overdose: cases recorded in the database of Pfizer-Spain and literature review. Pharmacotherapy. 2005 Nov;25(11):1660–5.

357. licia R. Maher, George Theodore. Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy Vol. 18, No. 5-b June 2012 [Internet]. [cited 2018 Sep 29]. Available from: https://www.jmcp.org/doi/pdf/10.18553/jmcp.2012.18.s5-b.1

358. Pompili M, Verzura C, Trovini G, Buscajoni A, Falcone G, Naim S, et al. Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders. Expert Opin Drug Saf. 2018 Feb;17(2):197–205.

359. Molnar GP, Grimsich LC, Catalano G, Catalano MC. Acute lurasidone overdose. J Clin Psychopharmacol. 2014 Dec;34(6):768–70.

360. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. PLoS Med. 2013;10(3):e1001403.

361. Faillie J-L. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. Therapie. 2017 Oct 31;

362. Morin AK. Possible intranasal quetiapine misuse. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2007 Apr 1;64(7):723–5.

363. Ballon J, Stroup TS. Polypharmacy for schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2013 Mar;26(2):208–13.

364. Rummel-Kluge C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005581. DOI: 10.1002/14651858.CD005581.pub2

365. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012 May;69(5):476–83.

366. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. Psychiatry Clin Neurosci. 2013 Sep;67(6):367–83.

367. Yuodelis- Flores C, Ries RK. Addiction and suicide: A review. Am J Addict. 2015 Mar 1;24(2):98–104.

368. UMC | VigiBase [Internet]. [cited 2018 Feb 28]. Available from: https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/

369. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher HL, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. Am J Psychiatry. 2014 Jan;171(1):91–101.

370. Cottrell G, Cot M, Mary J-Y. L'imputation multiple des données manquantes aléatoirement : concepts généraux et présentation d'une méthode Monte-Carlo. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. 2009 Oct 1;57(5):361–72.

371. Reeves RR, Brister JC. Additional evidence of the abuse potential of quetiapine. South Med J. 2007 Aug;100(8):834–6.

372. Montastruc F, Salvo F, Arnaud M, Bégaud B, Pariente A. Signal of Gastrointestinal Congenital Malformations with Antipsychotics After Minimising Competition Bias: A Disproportionality Analysis Using Data from Vigibase(®). Drug Saf. 2016;39(7):689–96.

373. Wellisch DK, Gay GR, Wesson DR, Smith DE. The Psychotic Heroin Addict. J Psychedelic Drugs. 1971 Sep 1;4(1):46–9.

374. Kern AM, Akerman SC, Nordstrom BR. Opiate dependence in schizophrenia: case presentation and literature review. J Dual Diagn. 2014;10(1):52–7.

375. Sullivan MD, Edlund MJ, Zhang L, Unützer J, Wells KB. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. Arch Intern Med. 2006 Oct 23;166(19):2087–93.

376. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Jan 1;24(1):95–104.

377. Wilkinson S, Mulder RT. Antipsychotic prescribing in New Zealand between 2008 and 2015. N Z Med J. 2018 Aug 17;131(1480):61–7.

378. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. Br J Psychiatry J Ment Sci. 2012 May;200(5):393–8.

379. UMC Uppsala. Guideline for using VigiBase data in studies. 2010.

X. Annexes

Annexe 1 : Evolution de la classification de l'addiction au cours des différentes éditions du DSM

Category	DSM-I	DSM-II	DSM-III	DSM-III-R	DSM-IV	DSM-5
Terminology	Alcoholism; Drug Addiction	Alcoholism; Drug Dependence	Substance Use Disorders; Substance Abuse, Substance Dependence	Psychoactive Substance Use Disorders; Substance Dependence, Substance Abuse	Substance-Related Disorders; Substance Use Disorders, Substance Dependence and Substance Abuse	Substance-Related and Addictive Disorders [a]
Categorization	Sociopathic Personality Disturbance	Personality Disorder and Certain other Non-psychotic Mental Disorders	Classified Independently	Classified Independently	Classified Independently	Classified Independently
Role of Personality Disorders (PD) in relation to SUD	Primary. Alcoholism and drug addiction considered a "reaction" (secondary diagnosis)	Primary. Although Alcoholism is secondary, additional/separate diagnosis encouraged	Personality disturbance is listed as "Associated features" which are often present, and may be intensified by the SUD [b]	Personality disturbance is listed as "Associated features" which are often present, and may be intensified by the SUD [c]	Antisocial and Borderline PD are listed as "associated mental disorders" which are often co-morbid with and can complicate SUDs	SUDs are commonly seen in individuals with antisocial PDs which are associated with poorer prognosis
Main Sub-categories	Not applicable [d]	Excessive drinking (Episodic, Habitual) Alcohol addiction	Substance Abuse, Dependence	Psychoactive Substance Abuse, Dependence	Substance Abuse, Dependence	Substance Use Disorders with Severity/Specifiers
Course Specifiers	Not specified	Not specified	Continuous [e], Episodic [f], In remission [g], Unspecified	Partial [h] and Full Remission [i]	Early Full Remission [j]; Early Partial Remission [k]; Sustained Full Remission [l]; Sustained Partial Remission [m]; On Agonist Therapy; In a Controlled Environment	Early remission [n]; Sustained remission [o]; On maintenance therapy; In a controlled environment
Severity Specifiers	Not specified	Not specified	Not specified	Mild, Moderate, Severe [p]	With, Without Physiological Dependence [q]	Mild, Moderate, Severe [r]
Duration	Not specified	Not specified	At least one month [s]	At least one month [t]	Within a 12-month period [t]	Within a 12-month period

Annexe 2 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (1/5)

Table 1 Double-blind studies comparing novel and conventional antipsychotics. *Medications:* *CLO* clozapine, *CPZ* chlorpromazine, *FLUPH* fluphenazine, *HAL* haloperidol, *MTP* methotrimeprazine, *OLAN* olanzapine, *PER* perphenazine, *QUET* quetiapine, *RISP* risperidone, *ZIP* ziprasidone, *ZUCLO* zuclopenthixol. *Scales:* *BPRS* Brief Psychiatric Rating Scale (-Pos, Positive symptoms; -Neg, Negative symptoms); *BPRS-C* BPRS for Children, *CGAS* Children's Global Assessment Scale, *CGI* Clinical Global Impression scale, *CGI* CGI-Improvement, *ESRS* Extrapyramidal Symptom Rating Scale, *H-C Q-o-L* Heinrichs-Carpenter Quality-

	Study	Design	Patient sample	Trial duration (weeks)	Sample size	Absolute or mean daily dose (mg)	Outcome measures	
							A priori	
Clozapine	Kane et al. (1988)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Refractory schizophrenia	6	318	CPZ-850 CLOZ-450	BPRS≥20% or≤35 CGI≤3	CLOZ>CPZ CLOZ>OPZ
	Herrera et al. (1988)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Refractory schizophrenia	6	16	CPZ 1800 CLOZ 900	–	
	Conley et al. (1988)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Refractory schizophrenia	6	27	CPZ≤1800 CLOZ≤900	BPRS≥20% or<36	CLOZ>OPZ
	Pickar et al. (1992)	Double-blind, crossover, flexible dose	Schizophrenia, schizoaffective	15	21	FLUPH 28.9 CLOZ 374-543	–	
	Kumra et al. (1996)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Children and adolescents, refractory schizophrenia	6	21	HAL 16 CLOZ 176	– –	
	Rosenheck et al. (1997)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Refractory schizophrenia	52	423	HAL 28 CLOZ 562	PANSS≥20% Q-O-L≥20%	CLOZ=HAL CLOZ=HAL
	Buchanan et al. (1998)	Double-blind, crossover, flexible dose	Refractory schizophrenia	10	75	HAL 25.2 CLOZ 415.0	–	
Risperidone	Claus et al. (1992)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Refractory schizophrenia	12	44	HAL 10 RISP 12	–	
	Borison et al. (1992)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Schizophrenia	6	36	HAL 18 RISP 9.7	BPRS≥20%	(no statistical analysis)
	Chouinard et al. (1993)	Double-blind, parallel group, fixed done	Chronic schizophrenia	8	135	HAL 20 RISP 2, 6, 10, 16	PANSS≥20%	RISP=HAL
	Hoyberg et al. (1993)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Chronic schizophrenia, acute exacerbation	8	107	PER 28 RISP 8.5	PANSS≥20%	RISP>PER
	Huttunen et al. (1995)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Schizophreniform, subchronic or chronic schizophrenia, acute exacerbation	6	98	ZUCLO 38 RISP 8	PANSS≥20%	RISP=ZUCLO
	Marder and Meibach (1995)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Schizophrenia	8	388	HAL 20 RISP 2, 6, 10, 16	PANSS≥20%	RISP=HAL
	Peuskens et al. (1995)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Chronic schizophrenia	8	1362	HAL 10 RISP 1, 4, 8 12, 16	PANSS≥20%	RISP=HAL
	Blin et al. (1996)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Schizophrenia, acute exacerbation	4	62	HAL 7.6 MTP 100 RISP 7.4	PANSS≥20%	RISP>MTP RISP=HAL
Olanzapine	Beasley et al. (1996)	Double-blind, parallel group, flexible dose (3 olanzapine ranges: low-L, medium-M, high-H)	Schizophrenia, acute exacerbation	6	335	HAL 16.4 OLAN-L 6.6 OLAN-M 11.6 OLAN-H 16.3	BPRS≥40% or≤18	OLAN=HAL

Annexe 3 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (2/5)

of-Life Scale, *MADRS* Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, *PANSS* Positive and Negative Syndrome Scale (-Pos, Positive symptoms; -Neg, Negative symptoms), *QLS* Quality of Life Scale, *SADS-C* Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia – Change Version, *SANS* Schedule for the Assessment of Negative Symptoms, *SAPS* Schedule for the Assessment of Positive Symptoms, *S-A* Simpson-Angus scale

Outcome measures						Acute EPS		Prolactin
Baseline endpoint symptom change (general, positive, negative)								
General		Positive		Negative				
BPRS CGI	CLOZ>CPZ CLOZ>CPZ	BPRS-Pos	CLOZ>CPZ	BPRS-Neg	CLOZ>CPZ	S-A	CLOZ<CPZ	–
BPRS	CLOZ>CPZ	–		–		8-A	CLOZ=CPZ	–
BPRS CGI	CLOZ>CPZ CLOZ>CPZ	–		–		8-A	(no statistical analysis)	–
BPRS Bunney-Hamburg	CLOZ>FLU CLOZ>FLU	BPRS-Pos	CLOZ>FLU	BPRS Neg	CLOZ>FLU	S-A	CLOZ<FLU	CLOZ<FLU
BPRS-C Bunney-Hamburg CGAS	CLOZ>HAL CLOZ>HAL CLOZ>HAL	SAPS	CLOZ>HAL	SANS	CLOZ>HAL	S-A	CLOZ=HAL	–
PANSS H-C Q-o-L	CLOZ>HAL CLOZ=HAL	PANSS-Pos	CLOZ>HAL	PANSS-Neg	CLOZ>HAL	S-A Barnas	Cloz<HAL Cloz<HAL	– –
BPRS	CLOZ=HAL	BPRS-Pos	CLOZ>HAL	SANS	CLOZ=HAL	S-A	CLOZ<HAL	–
PANSS SADS-C	RISP=HAL RISP>HAL	PANSS-Pos	RISP=HAL	PANSS-Neg	RISP=HAL	ESRS	RISP=HAL	RISP=HAL
BPRS CGI	RISP=HAL RISP>HAL	–		SANS	RISP=HAL	ESRS	RISP<HAL	–
PANSS CGI	RISP 6>HAL RISP=HAL	PANSS-Pos	RISP 6>HAL	PANSS-Neg	RISP=HAL	ESRS	RISP 2, 6, 16 <HAL	–
PANSS CGI	RISP=PER RISP=PER	PANSS-Pos	RISP=PER	PANSS Neg	RISP=PER	ESRS	RISP=PER	–
PANSS CGI	RISP=ZUCLO RISP=ZUCLO	PANSS-Pos	RISP=ZUCLO	PANSS-Neg	RISP=ZUCLO	ESRS	RISP=ZUCLO	–
PANSS BPRS CGI	RISP 6, 16>HAL RISP 6>HAL RISP=HAL	PANSS-Pos	RISP=HAL	PANSS Neg	RISP=HAL	ESRS	HAL 20> Placebo	–
PANSS BPRS CGI	RISP=HAL RISP=HAL RISP=HAL	PANSS-Pos	RISP=HAL	PANSS-Neg	RISP=HAL	ESRS	RISP 1, 4, 8, 12 <HAL 10	–
PANSS BPRS CGI	RISP>MTP, HAL RISP>MTP RISP>MTP, HAL	PANSS-Pos	RISP>MTP	PANSS-Neg	RISP=MTP, HAL	ESRS	RISP, MTP<HAL	–
BPRS CGI	OLAN=HAL OLAN=HAL	BPRS-Pos	OLAN=HAL	BPRS-Neg	OLAN=HAL	S-A Barnes	OLAN-L, OLAN-M<HAL OLAN-M<HAL	OLAN<HAL

Annexe 4 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (3/5)

Table 1 (continued)

	Study	Design	Patient sample	Trial duration (weeks)	Sample size	Absolute or mean dally dose (mg)	Outcome measures	
							A priori	
	Tollefson et al. (1997a)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Schizophrenia, schizophreniform, schizoaffective	6	1996	HAL 11.8 OLAN 13.2	BPRS≥40%	OLAN>HAL
	Conley et al. (1998)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Refractory schizophrenia	8	84	CPZ 1200 OLAN 25	BPRS≥20% CGI≤3 or post-BPRS≤ 35	OLAN=CPZ
	Hamilton et al. (1998)	Data set from Beasley et al. 1996	Those with baseline and postbase-line QLS	24	76	Not reported	–	
	Sanger et al. (1999)	Data set from Tollefson et al. 1997a	Illness duration 5 years; age of onest ≤45	Same	83	HAL 10.8 OLAN 11.6	Same	OLAN>HAL
Quetiapine	Peuskens and Link (1997)	Double-blind, parallel group, flexible dose	Schizophreniform, subchronic or chronic schizophrenia, acute exacerbation	6	201	CPZ 384 QUET 407	BPRS≥50%	QUET=CPZ
	Arvanitis et al. (1997)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Subchronic or chronic schizophrenia, acute exacerbation	6	361	HAL 12 QUET 75, 150 300, 600, 750	BPRS≥30%	QUET=HAL
Sertindole	Zimbroff et al. (1997)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Schizophrenia	8	487	HAL 4, 8, 16 SERT 12, 20, 24	–	
Ziprasidone	Goff et al. (1998)	Double-blind, parallel group, fixed dose	Subchronic or chronic schizophrenia; schizo-affective, acute exa-cerbation or partial response	4	90	HAL 15 ZIP 4, 10, 40, 160	BPRS≥30% CGI-I 1 or 2	ZIP-HAL ZIP=HAL

Annexe 5 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (4/5)

Table 1 (continued)

Outcome measures						Acute EPS		Prolactin
Baseline endpoint symptom change (general, positive, negative)								
General		Positive		Negative				
BPRS PANSS CGI MADRS	OLAN>HAL OLAN>HAL OLAN>HAL OLAN>HAL	PANSS-Pos	OLAN=HAL	PANSS-Neg	OLAN>HAL	S-A Barnes	OLAN<HAL OLAN<HAL	OLAN<HAL
BPRS CGI	OLAN=CPZ OLAN=CPZ	BPRS-Pos	OLAN=CPZ	SANS	OLAN=CPZ	S-A Barnes	OLAN=CPZ OLAN=CPZ	–
BPRS CGI QLS	OLAN=HAL OLAN=HAL OLAN=HAL	–		SANS	Olan>HAL	–		–
BPRS PANSS MADRS	OLAN>HAL CLAN>HAL OLAN=HAL	BPRS-Pos PANSS-Pos	OLAN=HAL OLAN>HAL	BPRS-Neg PANSS-Neg	OLAN>HAL OLAN=HAL	S-A Barnes	OLAN<HAL OLAN<HAL	–
BPRS CGI	QUET=OPZ QUET=CPZ	BPRS-Pos	QUET=CPZ	BPRS-Neg PANSS-Neg	QUET=CPZ QUET=CPZ	S-A Barnes	QUET=CPZ QUET=CPZ	Prolactin decrease from baseline QUET>CPZ)
BPRS CGI	QUET=HAL QUEt=HAL	BPRS-Pos	QUET=HAL	SANS	QUET=HAL	S-A	QUET=Placebo HAL=Placebo	QUET=Placebo HAL>Placebo
BPRS PANSS CGI	SERT=HAL SERT=HAL SERT=HAL	BPRS-Pos PANSS-Pos	SERT=HAL SERT=HAL	BPRS-Neg PANSS-Neg	SERT=HAL SERT=HAL	S-A	SERT<HAL	–
BPRS CGI	ZIP=HAL ZIP=HAL	–		–		S-A Barnes	ZIP=HAL ZIP=HAL (no statistics reported)	ZIP<HAL (no statistical analysis)

Annexe 6 : Comparaison des études en double aveugle FGAPs vs SGAPs (5/5)

Table 2 Summary of double-blind studies comparing novel and conventional antipsychotics on measures of EPS, prolactin, positive/general and negative symptoms. *Abbreviations: BPRS* Brief Psychiatric Rating Scale, *ESRS* Extrapyramidal Symptom Rating Scale, *HAL* haloperidol, *MTP* methotrimeprazine, *PANSS* Positive and Negative Syndrome Scale (-Neg, Negative symptoms), *SANS* Scale for the Assessment of Negative Symptoms, *S-A* Simpson-Angus scale

	Study	Decreased EPS (S-A or ESRS)	Lack of prolactin elevation	Superiority to conventional antipsychotics in positive/general symptoms (BPRS or PANSS)	Superiority to conventional antipsychotics in negative symptoms (BPRS-Neg, PANSS-Neg or SANS)
Clozapine	Kane et al. 1988	Yes	–	Yes-R[b]	Yes
	Herrera et al. 1988	No	–	Yes-R	–
	Conley et al. 1988	No statistical analysis	–	Yes-R	–
	Pickar et al. 1992	Yes	Yes	Yes	Yes
	Kumra et al. 1996	No[a]	–	Yes-R	Yes
	Rosenheck et al. 1997	Yes	–	Yes-R	Yes
	Buchanan et al. 1998	Yes	–	No-R	No
Risperidone	Claus et al. 1992	No	No	No-R	No
	Borison et al. 1992	Yes	–	No	No
	Chouinard et al. 1993	Yes (dose dependent)	–	Yes (dose dependent)	No
	Hoyberg et al. 1993	No	–	No	No
	Huttunen et al. 1995	No	–	No	No
	Marder and Meibach 1995	Yes (dose dependent)	–	Yes (dose dependent)	No
	Peuskens et al. 1995	Yes (dose dependent)	–	No	No
	Blin et al. 1996	Yes (vs HAL, not MTP)	–	Yes	No
Olanzapine	Beasley et al. 1996	Yes (dose dependent)	Yes	No	No
	Tollefson et al. 1997a	Yes	Yes	Yes	Yes
	Conley et al. 1998	No[a]	–	No-R	No
	Hamilton et al. 1998	–	–	–	Yes
	Sanger et al. 1999	Yes	–	Yes (PANSS, not BPRS)	Yes (BPRS, not PANSS)
Quetiapine	Peuskens and Link 1997	No	Yes	No	No
	Arvanitis et al. 1997	Yes	Yes	No	No
Sertindole	Zimbroff et al. 1997	Yes	–	No	No
Ziprasidone	Goff et al. 1998	Yes (statistics not reported)	Yes	No	No

[a] Prophylactic antiparkinsonian medication used for comparative group
[b] R: patient population specifically designated as refractory

Annexe 7 : Données supplémentaires

Substance	Effet (MedDRA-PT)		$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Acépromazine	Drug abuse		1	0,02	1	11	34 362
	Intentional product misuse		1	0,03	1		57 049
Amisulpride	Dependence		1	1,34	1	5 239	4 626
	Drug abuse		27	9,99	5		34 362
	Drug abuser		2	1,91	2		6 561
	Drug dependence		9	10,75	7		36 980
	Drug withdrawal syndrome		17	13,16	10		45 252
	Intentional product misuse		6	16,58	2		57 049
	Substance abuse		2	1,43	2		4 926
	Withdrawal syndrome		15	7,72	9		26 565
Antipsychotiques	Drug abuse		6	0,47	1	246	34 362
	Drug abuser		7	0,09	1		6 561
	Drug dependence		2	0,5	2		36 980
	Drug withdrawal syndrome		2	0,62	2		45 252
	Intentional product misuse		17	0,78	2		57 049
	Substance abuse		6	0,07	2		4 926
	Withdrawal syndrome		5	0,36	1		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Aripiprazole	Dependence	18	13,51	5	52 648	4 626
	Drug abuse	111	100,36	9		34 362
	Drug abuser	11	19,16	3		6 561
	Drug dependence	47	108,01	8		36 980
	Drug use disorder	6	3,53	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	174	132,17	10		45 252
	Intentional product misuse	71	166,63	8		57 049
	Substance abuse	25	14,39	5		4 926
	Substance dependence	4	1,28	3		439
	Substance use disorder	1	0,34	1		118
	Withdrawal syndrome	149	77,59	13		26 565
Asénapine	Drug abuse	7	11,98	2	6 284	34 362
	Drug dependence	14	12,89	2		36 980
	Drug withdrawal syndrome	4	15,77	1		45 252
	Intentional product misuse	21	19,89	1		57 049
	Substance abuse	2	1,72	1		4 926
	Withdrawal syndrome	11	9,26	3		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Benpéridol	Drug abuse	1	0,46	1	243	34 362
	Drug withdrawal syndrome	1	0,61	1		45 252
	Intentional product misuse	1	0,77	1		57 049
	Withdrawal syndrome	1	0,36	1		26 565
Bifeprunox	Drug dependence	1	0,08	1	39	36 980
Brexpiprazole	Dependence	1	1,09	1	4 241	4 626
	Drug abuse	5	8,08	1		34 362
	Drug dependence	5	8,7	1		36 980
	Drug use disorder	1	0,28	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	3	10,64	1		45 252
	Intentional product misuse	2	13,42	1		57 049
	Withdrawal syndrome	15	6,25	1		26 565
Brompéridol	Drug abuse	3	0,47	1	245	34 362
	Drug dependence	2	0,5	1		36 980
	Withdrawal syndrome	2	0,36	1		26 565
Cariprazine	Intentional product misuse	2	1,55	1	490	57 049
	Withdrawal syndrome	2	0,72	1		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Chlorpromazine	Dependence	1	2,73	1	10 635	4 626
	Drug abuse	62	20,27	3		34 362
	Drug abuser	1	3,87	1		6 561
	Drug dependence	13	21,82	6		36 980
	Drug withdrawal syndrome	17	26,69	4		45 252
	Intentional product misuse	11	33,66	2		57 049
	Substance abuse	1	2,91	1		4 926
	Substance abuser	1	0,04	1		74
	Withdrawal syndrome	26	15,67	5		26 565
Chlorprothixène	Dependence	1	0,35	1	1 375	4 626
	Drug abuse	33	2,62	2		34 362
	Drug dependence	4	2,82	1		36 980
	Drug withdrawal syndrome	2	3,45	1		45 252
	Intentional product misuse	12	4,35	1		57 049
	Substance abuse	1	0,38	1		4 926
	Substance abuser	1	0,01	1		74
	Withdrawal syndrome	5	2,03	1		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Clotiapine	Dependence	1	0,14	1	557	4 626
	Drug abuse	40	1,06	2		34 362
	Drug dependence	4	1,14	3		36 980
	Intentional product misuse	2	1,76	1		57 049
	Withdrawal syndrome	1	0,82	1		26 565
Clozapine	Dependence	5	32,99	5	128 559	4 626
	Drug abuse	154	245,07	11		34 362
	Drug abuser	16	46,79	3		6 561
	Drug dependence	20	263,75	9		36 980
	Drug use disorder	10	8,62	2		1 207
	Drug withdrawal syndrome	114	323,18	11		45 252
	Intentional product misuse	79	406,88	10		57 049
	Substance abuse	40	35,13	7		4 926
	Substance abuser	1	0,53	1		74
	Substance dependence	2	3,13	1		439
	Substance use disorder	2	0,84	2		118
	Withdrawal syndrome	166	189,72	15		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Cyamémazine	Dependence	1	1	1	3 902	4 626
	Drug abuse	20	7,44	1		34 362
	Drug abuser	6	1,42	1		6 561
	Drug dependence	31	8,01	1		36 980
	Drug use disorder	1	0,26	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	7	9,79	2		45 252
	Intentional product misuse	19	12,35	1		57 049
	Substance abuse	1	1,07	1		4 926
	Substance abuser	3	0,02	1		74
	Withdrawal syndrome	12	5,75	1		26 565
Dixyrazine	Drug dependence	2	0,3	2	148	36 980
	Withdrawal syndrome	1	0,22	1		26 565
Flupentixol	Drug abuse	7	5,63	2	2 951	34 362
	Drug dependence	5	6,05	2		36 980
	Drug withdrawal syndrome	7	7,42	4		45 252
	Intentional product misuse	7	9,34	3		57 049
	Withdrawal syndrome	14	4,36	6		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Fluphénazine	Drug abuse	9	7,98	3	4 187	34 362
	Drug dependence	9	8,59	4		36 980
	Drug withdrawal syndrome	3	10,49	2		45 252
	Intentional product misuse	7	13,25	3		57 049
	Withdrawal syndrome	13	6,16	5		26 565
Fluspirilène	Dependence	1	0,15	1	566	4 626
	Drug abuse	3	1,08	2		34 362
	Drug dependence	1	1,16	1		36 980
	Intentional product misuse	1	1,79	1		57 049
	Withdrawal syndrome	3	0,83	2		26 565
Halopéridol	Dependence	2	7,23	1	28 169	4 626
	Drug abuse	110	53,7	11		34 362
	Drug abuser	5	10,25	1		6 561
	Drug dependence	26	57,79	8		36 980
	Drug use disorder	1	1,89	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	38	70,7	8		45 252
	Intentional product misuse	39	89,15	5		57 049
	Substance abuse	5	7,7	4		4 926

	Substance abuser	1	0,12	1		74
	Substance use disorder	1	0,18	1		118
	Withdrawal syndrome	56	41,5	7		26 565
Halopéridol ; Isopropamide	Withdrawal syndrome	1	0,01	1	7	26 565
Ilopéridone	Drug withdrawal syndrome	2	2,36	2	941	45 252
	Intentional product misuse	1	2,98	1		57 049
	Withdrawal syndrome	2	1,39	1		26 565
Levomépromazine	Dependence	1	1,17	1	4 569	4 626
	Drug abuse	33	8,71	8		34 362
	Drug abuser	1	1,66	1		6 561
	Drug dependence	10	9,37	5		36 980
	Drug withdrawal syndrome	8	11,47	4		45 252
	Intentional product misuse	6	14,46	4		57 049
	Substance abuse	4	1,25	2		4 926
	Withdrawal syndrome	14	6,73	5		26 565
Lévosulpiride	Drug abuse	3	5,02	1	2 635	34 362

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Loxapine	Drug abuse	8	5,22	1	2 739	34 362
	Drug abuser	2	1	1		6 561
	Drug dependence	13	5,62	2		36 980
	Drug use disorder	1	0,18	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	4	6,88	3		45 252
	Intentional product misuse	3	8,67	1		57 049
	Withdrawal syndrome	12	4,04	2		26 565
Lurasidone	Dependence	1	1,39	1	5 414	4 626
	Drug abuse	11	10,32	1		34 362
	Drug dependence	10	11,11	3		36 980
	Drug use disorder	2	0,36	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	29	13,59	2		45 252
	Intentional product misuse	6	17,13	2		57 049
	Substance abuse	2	1,48	1		4 926
	Withdrawal syndrome	38	7,98	1		26 565
Melpérone	Drug abuse	18	1,81	1	949	34 362
	Intentional product misuse	2	3	1		57 049
	Substance abuse	2	0,26	1		4 926
	Withdrawal syndrome	1	1,4	1		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Mésoridazine	Drug abuse	1	0,41	1	216	34 362
	Drug withdrawal syndrome	2	0,54	1		45 252
	Withdrawal syndrome	1	0,32	1		26 565
Molindone	Intentional product misuse	1	0,64	1	202	57 049
	Withdrawal syndrome	1	0,3	1		26 565
Olanzapine	Dependence	19	14,9	3	58 040	4 626
	Drug abuse	208	110,64	19		34 362
	Drug abuser	32	21,13	2		6 561
	Drug dependence	92	119,07	17		36 980
	Drug use disorder	4	3,88	4		1 207
	Drug withdrawal syndrome	207	145,64	18		45 252
	Intentional product misuse	234	183,69	16		57 049
	Substance abuse	24	15,86	4		4 926
	Substance dependence	4	1,41	2		439
	Withdrawal syndrome	162	85,5	18		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Palipéridone	Dependence	5	9,27	3	36 134	4 626
	Drug abuse	59	68,88	11		34 362
	Drug abuser	2	13,15	2		6 561
	Drug dependence	23	74,13	7		36 980
	Drug use disorder	3	2,42	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	10	90,7	1		45 252
	Intentional product misuse	25	114,36	7		57 049
	Substance abuse	18	9,87	3		4 926
	Substance dependence	1	0,88	1		439
	Withdrawal syndrome	39	53,24	7		26 565
Perazine	Dependence	1	0,23	1	882	4 626
	Drug abuse	8	1,68	1		34 362
	Drug dependence	1	1,81	1		36 980
	Intentional product misuse	5	2,79	1		57 049
	Withdrawal syndrome	3	1,3	1		26 565
Periciazine	Drug abuse	2	1,32	2	694	34 362
	Drug dependence	3	1,42	2		36 980
	Drug withdrawal syndrome	1	1,74	1		45 252
Perospirone	Drug abuse	1	0,32	1	166	34 362

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Perphénazine	Dependence	1	0,67	1	2 594	4 626
	Drug abuse	8	4,94	1		34 362
	Drug dependence	2	5,32	1		36 980
	Intentional product misuse	2	8,21	2		57 049
	Substance abuse	2	0,71	2		4 926
	Withdrawal syndrome	13	3,82	5		26 565
Pimavansérine	Dependence	2	2,11	1	8 236	4 626
	Drug withdrawal syndrome	1	20,66	1		45 252
	Intentional product misuse	3	26,07	1		57 049
	Withdrawal syndrome	4	12,13	1		26 565
Pimozide	Drug abuse	2	1,85	2	968	34 362
	Drug withdrawal syndrome	1	2,43	1		45 252
	Intentional product misuse	2	3,06	2		57 049
	Withdrawal syndrome	11	1,43	5		26 565
Pipampérone	Drug abuse	30	3,32	3	1 740	34 362
	Drug abuser	3	0,63	1		6 561
	Drug dependence	1	3,57	1		36 980
	Drug withdrawal syndrome	4	4,36	2		45 252

	Intentional product misuse	13	5,51	1		57 049
	Substance abuse	3	0,48	1		4 926
	Withdrawal syndrome	4	2,56	1		26 565
Pipotiazine	Intentional product misuse	1	1,16	1	367	57 049
	Withdrawal syndrome	1	0,54	1		26 565
Prochlorpérazine	Dependence	1	1,86	1	7 247	4 626
	Drug abuse	4	13,82	2		34 362
	Drug abuser	2	2,64	1		6 561
	Drug dependence	4	14,87	3		36 980
	Drug withdrawal syndrome	8	18,18	3		45 252
	Intentional product misuse	9	22,94	1		57 049
	Withdrawal syndrome	10	10,67	4		26 565
Promazine	Drug abuse	69	1,66	2	869	34 362
	Drug dependence	1	1,78	1		36 980
	Intentional product misuse	6	2,75	3		57 049
	Substance abuse	3	0,24	2		4 926
	Withdrawal syndrome	3	1,28	3		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Prothipendyl	Drug abuse	20	1,11	1	582	34 362
	Drug dependence	4	1,19	1		36 980
	Intentional product misuse	6	1,84	1		57 049
	Substance dependence	1	0,01	1		439
	Withdrawal syndrome	3	0,86	1		26 565
Quétiapine	Dependence	34	18,37	9	71 560	4 626
	Drug abuse	861	136,42	17		34 362
	Drug abuser	36	26,05	2		6 561
	Drug dependence	226	146,81	16		36 980
	Drug use disorder	9	4,79	3		1 207
	Drug withdrawal syndrome	625	179,62	17		45 252
	Intentional product misuse	1 651	226,48	14		57 049
	Substance abuse	84	19,56	3		4 926
	Substance abuser	5	0,29	2		74
	Substance dependence	23	1,74	1		439
	Withdrawal syndrome	483	105,44	21		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Rispéridone	Dependence	8	23,98	3	93 424	4 626
	Drug abuse	164	178,1	12		34 362
	Drug abuser	22	34,01	5		6 561
	Drug dependence	44	191,66	9		36 980
	Drug use disorder	2	6,25	2		1 207
	Drug withdrawal syndrome	130	234,38	11		45 252
	Intentional product misuse	117	295,68	11		57 049
	Substance abuse	17	25,53	6		4 926
	Substance dependence	4	2,28	3		439
	Substance use disorder	1	0,61	1		118
	Withdrawal syndrome	151	137,59	18		26 565
Sertindole	Drug abuse	1	1,17	1	615	34 362
	Drug withdrawal syndrome	1	1,55	1		45 252
Sulpiride	Drug abuse	8	7,57	3	3 970	34 362
	Drug dependence	4	8,14	4		36 980
	Drug withdrawal syndrome	9	9,97	3		45 252
	Intentional product misuse	1	12,56	1		57 049
	Withdrawal syndrome	19	5,85	7		26 565

	Withdrawal syndrome	1	0,01	1		26 565
Thioridazine	Drug abuse	7	9,14	2	4 792	34 362
	Drug abuser	1	1,74	1		6 561
	Drug dependence	8	9,83	3		36 980
	Drug withdrawal syndrome	19	12,02	5		45 252
	Intentional product misuse	4	15,17	1		57 049
	Substance abuse	1	1,31	1		4 926
	Withdrawal syndrome	33	7,06	5		26 565
Tiapride	Drug abuse	6	3,1	3	1 625	34 362
	Drug dependence	1	3,33	1		36 980
	Drug withdrawal syndrome	1	4,08	1		45 252
	Intentional product misuse	2	5,14	2		57 049
	Substance abuse	1	0,44	1		4 926
	Withdrawal syndrome	1	2,4	1		26 565
Tiotixène	Drug abuse	2	2,05	1	1 075	34 362
	Drug dependence	5	2,21	1		36 980
	Drug withdrawal syndrome	5	2,7	1		45 252
	Intentional product misuse	1	3,4	1		57 049
	Withdrawal syndrome	11	1,58	1		26 565

Substance	Effet (MedDRA-PT)	$N_{observé}$	$N_{attendu}$	N_{pays}	$N_{substance}$	N_{effet}
Trifluopérazine	Dependence	2	0,68	2	2 661	4 626
	Drug abuse	4	5,07	1		34 362
	Drug abuser	2	0,97	1		6 561
	Drug dependence	5	5,46	2		36 980
	Drug withdrawal syndrome	7	6,69	2		45 252
	Intentional product misuse	1	8,42	1		57 049
	Withdrawal syndrome	23	3,92	6		26 565
Trifluopérazine;Trihexyphenidyl	Drug abuse	1	0,04	1	19	34 362
Triflupromazine	Drug abuse	1	0,18	1	97	34 362
Véralipride	Drug dependence	4	1,25	2	609	36 980
	Drug withdrawal syndrome	13	1,53	1		45 252
	Withdrawal syndrome	60	0,9	5		26 565
Ziprasidone	Dependence	8	3,4	2	13 241	4 626
	Drug abuse	13	25,24	3		34 362
	Drug abuser	15	4,82	1		6 561
	Drug dependence	60	27,16	3		36 980
	Drug use disorder	1	0,89	1		1 207
	Drug withdrawal syndrome	113	33,22	7		45 252

	Intentional product misuse	84	41,91	4		57 049
	Substance abuse	3	3,62	2		4 926
	Withdrawal syndrome	115	19,5	10		26 565
Zotépine	Drug abuse	1	0,85	1	445	34 362
	Intentional product misuse	1	1,41	1		57 049
	Withdrawal syndrome	3	0,66	1		26 565
Zuclopenthixol	Drug abuse	4	6,45	3	3 384	34 362
	Drug dependence	5	6,94	3		36 980
	Drug withdrawal syndrome	5	8,5	3		45 252
	Intentional product misuse	5	10,71	4		57 049
	Withdrawal syndrome	8	4,99	4		26 565
Total FGAPs	Tout effet	1535	NA	NA	106 409	NA
Total SGAPs	Tout effet	7780	NA	NA	478 034	NA
Total	Tout effet	9315	NA	NA	584 443	NA

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.