



HAL
open science

Place des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement au long cours des troubles bipolaires

Jean-Philippe Chaffiol-Iglesias

► **To cite this version:**

Jean-Philippe Chaffiol-Iglesias. Place des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement au long cours des troubles bipolaires. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01082143

HAL Id: dumas-01082143

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01082143>

Submitted on 12 Nov 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE BORDEAUX 2 -VICTOR SEGALEN
UFR DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2014

Thèse n° 3057

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 septembre 2014

Par **Jean-Philippe CHAFFIOL**

Né le 22 novembre 1982 à Bordeaux

**Place des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement
au long cours des troubles bipolaires**

Directeur de Thèse

Madame le Docteur Marie TOURNIER

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Bernard BégaudPrésident
Madame le Professeur Hélène Verdoux.....Juge
Monsieur le Docteur Xavier XiberasJuge
Madame le Docteur Eléonore Emerit.....Juge
Madame Isabelle El Mestari -Le BoulhoMembre invité
Madame le Docteur Claire BrotonsRapporteur

À NOTRE RAPPORTEUR,

Madame le Docteur Claire Brotons

Docteur en Médecine,

Chef de Projet - Service Evaluation des Médicaments,

Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine.

Je vous exprime toute ma gratitude et toute ma reconnaissance pour avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements.

AUX MEMBRES DU JURY,

Madame le Professeur Hélène Verdoux

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,
Chef du Pôle Universitaire de Psychiatrie Adulte,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je vous remercie de m'avoir autorisé à mener ce travail. Je vous remercie également pour la bienveillance que vous m'avez témoignée et pour la pertinence de vos conseils.

L'accueil que vous m'avez fait lors de mes nombreux passages dans votre service fut source d'un enrichissement professionnel et personnel. Les entretiens de supervision dont j'ai eu la chance de bénéficier durant une année resteront gravés comme des souvenirs et moments plaisants d'apprentissage personnalisé.

Travailler à votre contact sera un enrichissement constant.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

Monsieur le Docteur Xavier Xiberas

Docteur en médecine, Psychiatrie,
Praticien hospitalier,
Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai eu la chance de bénéficier de tes compétences cliniques qui ont contribué à enrichir mes connaissances.

Ta disponibilité, tes conseils et tes qualités humaines ont rendu très agréables les mois passés dans ton service. Grâce à cet enseignement j'ai appris qu'un travail rigoureux et de qualité pouvait être réalisé avec bonne humeur et décontraction.

Tu trouveras ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Madame le Docteur Eléonore Emerit

Docteur en médecine, Psychiatrie,
Assistant spécialiste des Hôpitaux,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Travailler à tes côtés a été un plaisir, tes compétences cliniques m'ont permises de préciser mes connaissances ; ton ouverture d'esprit et la finesse de ton jugement m'ont aidé à murir les miennes.

Tu trouveras ici l'expression de mon amitié et de mon profond respect.

À NOTRE MEMBRE INVITÉ

Madame Isabelle El Mestari -Le Boulho

Directrice adjointe de la coordination régionale de gestion du risque Aquitaine,
Caisse Primaire Assurance Maladie de la Gironde, Bordeaux.

Je vous remercie pour m'avoir permis de réaliser ce travail. Sans votre accord et votre appui ce partenariat n'aurait jamais vu le jour.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À NOTRE DIRECTEUR DE THÈSE,

Madame le Docteur Marie TOURNIER

Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier,
Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux.

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en acceptant de me diriger dans ce travail de thèse. Ton expérience ainsi que tes conseils dans le domaine de la recherche pharmaco-épidémiologique ont été précieux et m'ont permis de poursuivre avec sérénité l'ampleur du travail accompli.

Je te remercie pour avoir su modérer mon audace tout en soutenant mes ambitions.

Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude et toute ma reconnaissance.

À NOTRE PRÉSIDENT,

Monsieur le Professeur Bernard Bégaud

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,
Directeur de l'Unité de Recherche INSERM U657
Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir permis de bénéficier des compétences humaines au sein de votre unité de recherche.

Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements et de tout mon respect.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	14
1 Autorisations de mises sur le marché des médicaments utilisés dans le traitement de prévention des récurrences des troubles bipolaires en France	14
2 Recommandations de bonne pratique dans le traitement de prévention des récurrences des troubles bipolaires	17
2.1 En France.....	17
2.2 Dans le monde	18
2.2.1 Recommandation internationale.....	18
2.2.2 Recommandation Européenne.....	19
2.2.3 Recommandations américaines	23
2.2.4 Recommandation en Océanie	25
2.2.5 Recommandation en Asie.....	25
2.3 Synthèse.....	26
3 Définitions du traitement de prévention dans les troubles bipolaires	28
4 Évaluation de l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de prévention dans les essais cliniques : revue systématique	30
4.1 Efficacité des antipsychotiques utilisés en monothérapie	30
4.1.1 Quétiapine.....	30
4.1.2 Olanzapine	32
4.1.3 Aripiprazole	35
4.2 Efficacité des antipsychotiques utilisés en bithérapie	37
4.2.1 Aripiprazole	38
4.2.2 Olanzapine	39
4.2.3 Quétiapine.....	40
4.3 Synthèse.....	41
5 Evaluation des antipsychotiques au long cours: revue systématique des méta-analyses... ..	46
5.1 Vieta 2011	46
5.2 Cipriani, Rendell, et Geddes 2010.....	50

5.3	Popovic et al. 2011	53
5.4	Frecska et al. 2012.....	54
5.5	Synthèse.....	55
6	Évaluation de la tolérance : revue narrative.....	56
6.1	Effets métabolique et cardiovasculaire.....	56
6.2	Effets extrapyramidaux et syndrome malin.....	58
6.3	Récurrence thymique au sevrage.....	60
6.4	Virage de l’humeur sous traitement	60
6.5	Effets cognitifs	61
6.6	Comportement suicidaire	63
6.7	Synthèse.....	64
7	Epidémiologie et coût du traitement au long cours.....	64
7.1	Estimation du coût.....	64
7.1.1	Coût du trouble bipolaire.....	64
7.1.2	Coût lié au traitement médicamenteux	65
7.2	Etudes pharmaco-épidémiologiques d’utilisation	66
DEUXIÈME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE PERSONNELLE		71
1	Objectifs.....	71
2	Sources des données.....	72
2.1	Le Système National d’Information Inter-régimes de l’Assurance Maladie : SNIRAM	72
2.2	Présentation du Datamart de consommation inter-régime : DCIR.....	73
2.3	Présentation du programme médicalisé du système d’information : PMSI.....	73
2.4	L’outil DCIR-PMSI.....	74
3	Méthode	75
3.1	Design de l’étude.....	75
3.2	Population à l’étude.....	76
3.3	Exposition médicamenteuse initiale.....	76
3.4	Variables étudiées.....	77
3.4.1	Caractéristiques des patients inclus dans l’étude.....	78
3.4.2	Données étudiées durant la période de suivi de douze mois	79
3.4.3	Données étudiées durant la période d’exposition au traitement initial.....	79
3.5	Devenir du traitement initial.....	80

3.6	Durée de suivi et d'exposition.....	81
3.7	Analyses statistiques.....	82
4	Résultats	82
4.1	Descriptif de la population	82
4.1.1	Nombre de sujets inclus.....	82
4.1.2	Caractéristiques sociodémographiques et diagnostic principal.....	84
4.2	Devenir du traitement initial.....	88
4.2.1	Durée de traitement	88
4.2.2	Modification de la stratégie thérapeutique initiale	89
4.3	Autres types d'événements sur la période d'exposition au traitement initial.....	90
4.3.1	Nombre d'hospitalisations psychiatriques sur la période de traitement.....	90
4.3.2	Survenue et âge du décès.....	90
4.3.3	Co-prescription de psychotropes	91
4.4	Prestations de soins et remboursement.....	92
4.4.1	Consommation de soins.....	92
4.4.2	Consommation d'actes de biologie.....	93
4.4.3	Cout des prestations.....	95
5	Discussion	98
5.1	Synthèse des principaux résultats.....	98
5.1.1	Caractéristiques socio-démographiques et diagnostic principal.....	98
5.1.2	Devenir du traitement index	99
5.1.3	Parcours de soins sur la période d'exposition au traitement initial	100
5.1.4	Prestations de soins et remboursement.....	101
5.1.5	Coût des prestations.....	102
5.1.6	Synthèse.....	102
5.2	Limites méthodologiques	103
5.2.1	Biais de sélection	103
5.2.2	Biais d'information.....	104
5.2.3	Biais de confusion	105
5.2.4	Limites statistiques	105
5.3	Interprétation des données.....	106
5.3.1	Méthodologie des études similaires retrouvées dans la littérature	106
5.3.2	Population des études similaires retrouvées dans la littérature	106

5.3.3	Durée de traitement	107
5.3.4	Modification du traitement	108
5.3.5	Taux d'hospitalisation	109
5.3.6	Mortalité	109
5.3.7	Co-prescriptions	109
5.3.8	Consommation de soin	111
5.3.9	Coût lié au trouble bipolaire	111
CONCLUSION		114
BIBLIOGRAPHIE		116
ANNEXE		128
Annexe 1. Argumentaire de partenariat entre la faculté et la DCGDR.....		128
Annexe 2. Liste des codes ATC, TNB et PRSNAT inclus dans l'étude personnelle.		144
Serment d'Hippocrate		147

INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est une pathologie récurrente définie par le DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), ainsi que la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies). Dans la CIM-10, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) définit le trouble bipolaire comme une maladie cyclique caractérisée par « *deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression)* ». Il existe plusieurs sous-catégories de trouble bipolaire ; deux types sont communément décrits : le type I défini par la présence d'au moins une phase maniaque, le type II caractérisé par l'absence de phase maniaque.

D'un point de vue thérapeutique, trois phases sont identifiées : la phase aiguë, d'une durée de quelques semaines pendant laquelle le patient présente un épisode maniaque, hypomaniaque ou dépressif, la phase de maintenance pendant laquelle il est en rémission mais l'amélioration doit être consolidée et la phase d'entretien pendant laquelle il est en état de normothymie stabilisé par un traitement au long cours, dit de prévention des récurrences d'épisodes. Nous disposons actuellement de trois classes thérapeutiques pour traiter les deux phases de la maladie. Les thymorégulateurs, les anticonvulsivants et les antipsychotiques bénéficient d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les troubles bipolaires et peuvent être utilisés durant les phases aiguë et de maintenance, mais aussi durant la phase de prévention.

Initialement synthétisés pour traiter la schizophrénie, les antipsychotiques sont utilisés avec succès depuis de nombreuses décennies dans le traitement de la phase aiguë maniaque. L'arrivée sur le marché des antipsychotiques de seconde génération, mieux tolérés sur le plan neurologique, a étendu cet usage. La dernière grande évolution française dans la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire date de 2003, année où l'olanzapine a obtenu une extension de son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des récurrences du trouble bipolaire de type I. Depuis, deux autres molécules de cette classe médicamenteuse ont aussi reçu cette extension d'AMM (l'aripiprazole en 2009 et la quétiapine en 2012).

Ces nouvelles modalités de prescription ont été observées en situation réelle par des études pharmaco-épidémiologiques ; elles concluent toutes à une augmentation importante des

prescriptions d'antipsychotiques continues depuis plusieurs années, indépendamment des diagnostics (1)(2) ou des modifications d'AMM (3)(4)(5)(6). Les études ciblant exclusivement le trouble bipolaire retrouvent cette augmentation et montrent que les antipsychotiques sont régulièrement prescrits en monothérapie et/ou en première intention et/ou dans le trouble bipolaire de type II et/ou au détriment des médicaments stabilisateurs de l'humeur, ce qui correspond à des modifications importantes d'habitudes de prescription liées aux antipsychotiques de seconde génération (7)(8)(9)(10)(11). Bien qu'il y ait de très nombreuses recherches sur le sujet, la communauté scientifique reste divisée quant à l'utilisation des antipsychotiques en prévention des récurrences (12)(13)(14). Cependant, la discordance entre les recommandations internationales (15), la grande fréquence des résistances aux autres molécules (16)(17)(18)(19), les communications de l'industrie pharmaceutique (20)(21), la confusion entre traitement des phases maniaques et prévention des phases maniaques (22) et l'apparente simplicité d'utilisation des antipsychotiques de seconde génération ont abouti à la banalisation des prescriptions d'antipsychotiques au long cours.

L'objectif de ce travail est double : clarifier l'état de la recherche scientifique par une revue de la littérature sur l'utilisation des antipsychotiques dans la prévention des récurrences bipolaires et réaliser une étude pharmaco-épidémiologique en situation réelle, à partir de la base de données de l'assurance maladie d'Aquitaine décrivant l'utilisation des antipsychotiques dans le trouble bipolaire. Notre revue de la littérature recense tout d'abord les réglementations et recommandations encadrant les indications des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement au long cours, puis fait l'état des recherches cliniques déjà effectuées et de leur application en situation réelle. Ce travail a permis de mener une étude personnelle en collaboration avec la coordination régionale de la gestion du risque d'Aquitaine dont les objectifs sont, entre autres, de veiller au respect des recommandations et contribuer à l'efficacité des thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1 Autorisations de mises sur le marché des médicaments utilisés dans le traitement de prévention des récurrences des troubles bipolaires en France

Le seul traitement à avoir l'AMM en France en première intention dans la prévention des récurrences maniaque et dépressive est le lithium ou Téralithe®. L'AMM a été accordée pour la « prévention des récurrences des troubles bipolaires [...] TERALITHE 250 mg et TERALITHE LP 400 mg entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif ». La commission de la transparence publiée en 2011 par l'HAS stipule que « le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans la prévention des récurrences de psychoses maniaco-dépressives et des états schizo-affectifs intermittents est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par ces spécialités reste important » (23). Cette même commission rapporte que, selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), les spécialités TERALITHE ont fait l'objet de 332 000 prescriptions, que la posologie moyenne a été de 2,3 unités par jour et la durée moyenne de traitement a été de 45 jours. L'EPPM est l'Etude Permanente de la Prescription Médicale menée par l'entreprise IMS Health dans un objectif de conseil et de gestion des industries du médicament.

Les antiépileptiques sont des alternatives, selon le guide HAS de 2009 ils peuvent être prescrits en première intention (24), mais leur AMM est restreinte aux cas d'intolérance ou de contre-indication aux sels de lithium. Le divalproate de sodium et le valpromide ont respectivement eu leur inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux renouvelée en septembre 2011 et mai 2012. Elle est la suivante : « Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au cours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode ».

L'HAS spécifie que « Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique et préventive. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Le service médical rendu par ces spécialités reste important ».

Suite à une demande d'AMM pour un générique du Dépakote® développé pour le marché Allemand, l'autorité de santé Hollandaise a émis des réserves quant à l'innocuité de ces spécialités. Ainsi, en 2010 l'*European Medicines Agency* (EMA) ou Agence Européenne du Médicament examinait la sécurité d'emploi et l'efficacité du valproate de sodium dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires. La conclusion est la suivante : « les bénéfices des médicaments contenant du valproate dans la prise en charge des épisodes maniaques des troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium, restent supérieurs aux risques qui leur sont associés. Le comité a par ailleurs conclu que l'indication pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques n'était pas justifiée par les données soumises. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut néanmoins être envisagée chez les patients ayant bien répondu au valproate ».

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a ainsi publié un rectificatif de la notice existante en y ajoutant des mises en garde sur la tolérance, notamment vis-à-vis du risque suicidaire» (25)(26)(27).

Dans ces publications, l'HAS cite les données IMS-EPPM pour le Dépakote® (cumul mobile annuel mai 2011) et le Dépamide® (cumul mobile annuel novembre 2011). Ces deux anticonvulsivants ont respectivement fait l'objet de 409 000 et 381 000 prescriptions. La posologie moyenne de DEPAKOTE était de 2 comprimés/jour pour une durée moyenne de traitement de 42 jours.

Tous les autres traitements sont également réservés à la seconde intention. La carbamazépine (Tégréto®) a l'AMM suivante : « Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium » (28).

La lamotrigine (Lamictal®) a l'AMM suivante : « prévention des épisodes dépressifs chez l'adulte ayant un trouble bipolaire de type I avec prédominance des épisodes dépressifs ». La commission de la transparence publiée par l'HAS en mai 2010 indique que « le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen en raison d'une efficacité modeste et de la tolérance cutanée [...] Il s'agit d'un traitement de deuxième intention [...] Il existe des alternatives qui sont peu nombreuses [...] le service médical rendu par LAMICTAL, LAMICSTART dans cette indication est important » (29).

Les antipsychotiques atypiques font partie de l'arsenal thérapeutique, voici leurs AMM:

- *Aripiprazole* : « ...dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ». La commission de la transparence publiée par l'HAS en juin 2010 indique que « le service médical rendu par ABILIFY reste important dans cette indication » (30). Selon les données IMS-EPPM, le nombre total de prescription sur un an (cumul mobile annuel novembre 2009) a été de 337 000. Notons que cette quantification a été faite avant l'AMM dans le trouble bipolaire.
- Olanzapine : «... dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque ». La commission de la transparence publiée par l'HAS en avril 2012 indique que « le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB dans cette indication reste important » (31).
- Quétiapine: « prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif ». La commission de la transparence publiée par l'HAS en juin 2011 indique que « le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP à long terme reste à déterminer. Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentée principalement par le lithium, le divalproate de sodium, la lamotrigine et les antipsychotiques dans le respect de leurs indications d'AMM. La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier et compte-tenu des alternatives disponibles, le service médical rendu par XEROQUEL LP est insuffisant dans cette indication pour une prise en charge par la solidarité nationale [...] les données sont insuffisantes pour juger de son intérêt dans la prévention des récurrences [...] avis défavorable au remboursement [...] Au vu des données disponibles (efficacité versus placebo en monothérapie ou en association, données comparatives insuffisantes) il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité XEROQUEL LP dans le traitement des épisodes maniaques ou dépressifs aigus, ni en prévention de leurs récurrences, par rapport aux traitements existants. La spécialité XEROQUEL LP ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse

supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XEROQUEL LP dans cette indication » (32). Le Xéroquel® a donc l'AMM pour le traitement d'entretien mais n'est pas remboursé dans cette indication.

2 Recommandations de bonne pratique dans le traitement de prévention des récurrences des troubles bipolaires

2.1 En France

Il n'y a pas de recommandations de bonne pratique validées par l'HAS mais un guide médecin (33) datant de 2009 et détaillant, entre autre, la prise en charge médicamenteuse de la prévention des récurrences bipolaires : « Les traitements au long cours concernent non seulement la prévention des comportements suicidaires, la récurrence des états dépressifs et maniaques, mais également l'amélioration des symptômes résiduels, l'adhésion au traitement et la qualité de vie. Il est recommandé de prescrire en première intention les traitements normothymiques (ou régulateurs de l'humeur) suivants : Le lithium, le divalproate de sodium, le valpromide. D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante dans le respect de leurs indications : La lamotrigine, l'olanzapine, l'aripiprazole, la carbamazépine. Et hors AMM : Les neuroleptiques conventionnels, la rispéridone, la gabapentine, le topiramate, l'oxcarbazépine, l'amisulpride, la clozapine ».

En 2010, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN) publiait des Recommandations formalisées d'experts sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire (34,35). Cette publication recommande de poursuivre le traitement efficace lors d'un épisode aigu ou d'instaurer un traitement prophylactique de prévention du pôle prédominant. Le niveau d'intention des antipsychotiques de seconde génération diffère selon la polarité et le type de trouble bipolaire. En prévention des récurrences maniaques et quel que soit le type de trouble bipolaire, tous les antipsychotiques de seconde génération sont recommandés dès la première intention. En prévention des récurrences dépressives du trouble bipolaire de type I, seul l'olanzapine est recommandé en première intention. En prévention des récurrences dépressives du trouble bipolaire de type II les antipsychotiques de seconde génération sont réservés à la seconde intention. Les anticonvulsivants ainsi que le lithium sont des alternatives thérapeutiques de première intention.

Si nous faisons une synthèse des sources nationales (guide HAS, rapport de la Commission de la transparence, AMM) pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire, les autorités françaises recommandent que tous les patients présentant un trouble bipolaire de type I ou II, non insuffisants rénaux, non allergiques et n'allaitant pas, reçoivent en première intention du lithium en monothérapie. Pour le sous-type I, en cas de contre-indication au lithium, les recommandations autorisent l'utilisation en première intention de valpromide et divalproate de sodium. Les antipsychotiques sont réservés à la seconde intention ou à visée adjuvante. Pour le sous-type II, la carbamazépine est le seul traitement d'entretien cumulant AMM et recommandation HAS.

2.2 Dans le monde

La prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire a fait l'objet de nombreuses recommandations dans différents pays. Aucune n'est spécifique du traitement prophylactique mais toutes différencient la prise en charge pharmacologique des épisodes de celle du traitement d'entretien. Les stratégies et les molécules recommandées diffèrent selon les *Guidelines*. Nous passons ici en revue toutes les recommandations mondiales.

2.2.1 Recommandation internationale

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) a réalisé des *Guidelines* en 2010 (36). Trois ans plus tard, une révision spécifique au traitement au long cours a été publiée (37). Afin d'améliorer l'efficacité des pharmacothérapies, la WFSBP recommande d'initier un traitement de prophylaxie après trois épisodes thymiques. Il n'est fait aucune distinction entre les types d'épisode. Le traitement au long cours peut se discuter plus précocement en cas d'antécédents familiaux de trouble bipolaire au premier degré ou en cas d'épisode aigu sévère. En accord avec le patient, un tel traitement devrait être maintenu le plus longtemps possible. Dans ces *Guidelines*, le choix de la molécule est fonction du niveau de preuve et des scores de tolérance, de faisabilité et de prévention. L'action préventive était évaluée selon quatre données, l'efficacité évaluée lors d'essais thérapeutiques enrichis lors desquels l'évaluation de la récurrence thymique était faite seulement chez les patients poursuivant une molécule auparavant efficace durant un épisode aigu, l'efficacité évaluée lors d'essais thérapeutiques non enrichis, la prévention du suicide et la prévention des cycles rapides. Le grade de recommandation était établi par le meilleur des quatre scores obtenus. Les auteurs spécifient que ce grade est plus arbitraire et subjectif que les scores spécifiques.

Tableau 1. Résumé des recommandations de la WFSBP 2012

	<i>Efficacité</i>	<i>Efficacité Enrichie</i>	<i>N° de preuve</i>	<i>Tolérance</i>	<i>Faisabilité</i>	<i>Prévention Suicide</i>	<i>Grade de recommandation</i>
Ams	C	F	-	-	+	0	4
Arp	F	A	+	+	+	0	1
Cbz	C	F	++	-	-	0	4
Lmt	F	A	+	+	0	0	1
Li	A	B	++	-	-	++	1
Olz	B	A	++	-	+	0	2
Qtp	F	A	+	-	0	0	1
Risp	F	D	+	-	+	0	2
Val	F	C	+	0	+	0	3
AD	F	F	0	0	+	+	3
ECT	F	C	+	-	-	0	4

Ams : Amisulpride, **Arp** : Aripiprazole, **Cbz** : Carbamazepine, **Lmt** : Lamotrigine, **Li** : Lithium, **Olz** : Olanzapine, **Qtp** : Quetiapine, **Risp** : Rispéridone, **Val** : Divalproate, Divalproex, Valpromide, **AD** : Antidépresseur, **ECT** : Electroconvulsothérapie

Dans leur conclusion, les auteurs rappellent que le Lithium reste le *Gold standard*, insistent sur l'hétérogénéité des protocoles, discutent les difficultés de comparaison et encouragent l'uniformisation des pratiques. Ils déplorent les effets désastreux des interruptions de traitement chez des patients insuffisamment stabilisés lors des protocoles discontinus et plaident pour l'adaptation des protocoles de recherche en vue d'une évaluation de l'effet prophylactique des molécules.

2.2.2 *Recommandation Européenne*

2.2.2.1 *Royaume Unis*

Le *National Institute for Health and Care Excellence* NICE (38) recommande de maintenir un traitement au long cours, de préférence en monothérapie, après deux épisodes dépressifs ou hypomaniaques et dès le premier épisode maniaque. Le lithium, l'olanzapine et le divalproate de sodium peuvent être utilisés en première intention. Les antidépresseurs ne sont pas recommandés en traitement prophylactique.

Trois ans plus tard, le guide de prescription du Maudsley associant la *West London Mental Health* et la *Oxleas National Health Service* (NHS) proposaient d'ajouter la quétiapine à cette liste des traitements de première intention. Cette même année, la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) (39) recommandait d'utiliser en première intention un thymorégulateur ou un antipsychotique de seconde génération. Le lithium était considéré comme le *Gold standard* mais l'aripiprazole, l'olanzapine et la quétiapine pouvaient être prescrits en cas de polarité maniaque prédominante. En cas de polarité dépressive prédominante, la lamotrigine et la quétiapine devaient être utilisées en première intention. L'indication d'un traitement prophylactique n'est pas spécifiée dans cette recommandation.

Une nouvelle version des *Guidelines* est prévue pour septembre 2014. La NICE publie d'ores et déjà les travaux en cours. La version d'avril 2014 (40) limite l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération à la seconde intention. Il est précisé qu'en prophylaxie et quelle que soit la molécule utilisée pour traiter l'épisode aigu, chaque patient doit se voir proposer un relais par du lithium. Il est spécifié que cette molécule doit être présentée comme le traitement le plus efficace en prophylaxie. En seconde ligne, la bithérapie associant le lithium au divalproate de sodium serait à privilégier. En cas d'intolérance ou de contre-indication au lithium, l'olanzapine ou le divalproate de sodium sont recommandés. La quétiapine est autorisée si celle-ci a été efficace lors de l'épisode aigu. L'utilisation d'aripiprazole n'est pas encore détaillée. La principale raison de la limitation d'utilisation des antipsychotiques de seconde génération est le faible niveau de preuve des études les évaluant. Il est précisé qu'aucune ne remplit les critères définis pour évaluer la récurrence et l'effet prophylactique. Le Tableau 2 représente les études incluses et leurs principaux résultats.

Tableau 2. Etudes incluses dans l'évaluation des antipsychotiques de seconde génération au long cours selon la NICE

<i>Etudes</i>	<i>Niveau de preuve</i>	<i>Risque de récurrence thymique</i>	<i>Risque d'arrêt des thérapeutiques</i>
<i>Olz vs. Pcb</i>			
<i>Tohen 2004</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Diminué</i>
<i>Vieta 2012*</i>	<i>Faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Non significatif</i>
<i>Arp vs. Pcb</i>			
<i>Carlson 2012 (+Lmt)</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Légèrement diminué</i>
<i>Marcus 2011</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Diminué</i>
<i>Olz vs. Lithium</i>			
<i>Tohen 2005</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Diminué</i>
<i>Qtp vs. Pcb</i>			
<i>Young 2012</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Augmenté</i>
<i>Weisler 2011</i>	<i>Très faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Augmenté</i>
<i>Qtp+TR vs. Pcb</i>			
<i>Vieta 2008 et Suppes 2009</i>	<i>Faible</i>	<i>Diminué</i>	<i>Augmenté</i>

Arp : Aripiprazole, **Lmt** : Lamictal, **Olz** : Olanzapine, **Pcb** : Placebo, **Qtp** : Quetiapine, * : Etude sur Rispéridone injectable, données partielles d'une étude non publiée. Seules étaient incluses les études d'une durée de plus de 12 mois et ayant un risque de biais acceptable.

2.2.2.2 Espagne

En 2012, le ministère de la santé Espagnol et l'*Asociación Española de Neuropsiquiatría (AEN)* ont publié un *Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar* (41). Ce guide est très complet, le traitement au long cours est analysé selon les molécules puis des recommandations sont émises. L'AEN recommande l'initiation d'un traitement prophylactique dès que le diagnostic de trouble bipolaire est posé. A l'instar des recommandations émises par la NICE, le choix de la molécule devrait être fonction de l'efficacité en phase aiguë, de la polarité prédominante, du sexe et de la préférence du patient. La monothérapie doit être privilégiée et maintenue au moins cinq ans.

Le lithium, en monothérapie ou en association à du valproate de sodium, est recommandé pour prévenir les récurrences thymiques, cette recommandation obtient le grade A. Les taux de lithiémies doivent être compris entre 0,6 et 0,8 mmol/l en cas de première prescription, et doivent être supérieurs à 0,8 mmol/l dans les autres situations.

En prévention des épisodes dépressifs, la lamotrigine et le lithium sont recommandés (grade A). La lamotrigine n'est pas recommandée en monothérapie chez les patients souffrants de trouble bipolaire de type I (grade B). Cette molécule n'est pas non plus recommandée en prévention des épisodes maniaques (grade B).

En fin d'épisode maniaque, il est recommandé de maintenir le valproate de sodium en prévention des épisodes thymique (grade B). Le valproate de sodium est présenté comme moins efficace en monothérapie qu'en association avec du lithium (grade A). Il n'est pas recommandé d'utiliser le valproate de sodium en monothérapie chez des patients souffrant de trouble bipolaire de type II co-morbide d'un trouble de personnalité de type *borderline* (grade B).

L'utilisation de l'olanzapine en monothérapie est recommandée si elle a été efficace en phase aiguë maniaque chez des patients souffrant de trouble bipolaire de type I et ayant une tendance aux rechutes maniaques (grade A). En cas d'échec, l'ajout d'un thymorégulateur est recommandé (grade B). Que ce soit en monothérapie ou en association, l'olanzapine n'est pas recommandée en prévention des récurrences dépressives (grade B). Lorsque la Quetiapine a été efficace en phase aiguë, il est recommandé de maintenir cette molécule en association à un thymorégulateur (grade A). L'Aripiprazole peut être utilisé en monothérapie ou en association en prévention des récurrences maniaque (grade B). En cas d'échec à la monothérapie, après ajustement des doses, l'association est recommandée dès la seconde intention.

Pour les récurrences dépressives, le lithium, la lamotrigine et la quetiapine (en association) sont des traitements de première ligne. Pour les récurrences maniaques, le lithium, le valproate de sodium, la quetiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole sont des traitements de première ligne.

2.2.2.3 *Allemagne*

En 2012, Pfennig et col. (42) ont publié un article reprenant les recommandations de bonne pratiques allemandes (*S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen*) (43). Cette publication recommande de poursuivre le traitement de crise durant six mois avant réévaluation. Elle stipule que la monothérapie doit être privilégiée. Trois grades ont été définis par les auteurs, il

est spécifié que le grade A correspond au terme anglais « *must* », le grade B correspond au terme « *could* » et le grade 0 correspond au terme « *can* ». Le lithium obtient le grade A ce qui signifie qu'il doit être utilisé en première intention. La lamotrigine obtient le grade B, ce qui signifie qu'elle devrait être utilisée. Les antipsychotiques de seconde génération, le valproate de sodium et ses dérivés obtiennent le grade 0, ce qui signifie qu'ils peuvent être utilisés au long cours.

2.2.3 Recommandations américaines

2.2.3.1 Canada

En 2013, la CANMAT associée à l'ISBD (44) recommandent d'utiliser en premier intention une molécule parmi le lithium, la lamotrigine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone retard et l'aripiprazole. Les associations d'un antipsychotiques de seconde génération et de lithium ou de divalproate de sodium peuvent être utilisés dès la première intention. Il est spécifié que l'évaluation des traitements était rendue difficile par l'utilisation de protocoles enrichis ; qu'avec de tels protocoles, en général, la logique faisait qu'un traitement efficace en épisode aigu le serait aussi en traitement d'entretien. L'indication du traitement prophylactique n'est pas spécifiée.

En 2004, la *Canadian family physician* (45) recommandait l'utilisation de lithium en première intention. L'olanzapine pouvait être utilisée en seconde intention, tandis ce que la quétiapine était réservée à la troisième intention. Malgré cela, les antipsychotiques de seconde génération pouvaient être utilisés dès la première intention en cas de signes clinique de sévérité.

2.2.3.2 Etats-Unis

L'American of Psychiatric Association publiait en 2002 des recommandations de bonne pratique pour le traitement pharmacologique du trouble bipolaire (46). Les antipsychotiques de seconde génération étaient alors réservés au traitement de la phase maniaque. Il était recommandé de les arrêter dès que possible après rémission clinique. Le traitement prophylactique recommandé en première intention était le lithium. La lamotrigine et la carbamazépine étaient recommandées en seconde intention. A notre connaissance, et malgré une révision en 2005, cette recommandation n'a jamais été mise à jour.

En 2005, la *Texas implementation of medication algorithms* (47) publiait des recommandations de bonne pratique. Il était préconisé de maintenir le traitement efficace durant l'épisode aigu. En cas de bithérapie initiale, la molécule la moins bien tolérée au long cours devait

être arrêtée. En fin d'épisode maniaque, le lithium, le divalproate de sodium, et la lamotrigine pouvaient être utilisés. L'olanzapine représentait une alternative possible. L'aripiprazole était réservé à la seconde intention, la quétiapine à la quatrième intention. Après un épisode dépressif, la lamotrigine était à privilégier. Chez les patients en phase dépressive mais ayant une tendance à la rechute maniaque, la bithérapie associant la lamotrigine et un antimaniaque était recommandée dès la première intention. Dans toutes les situations, il était spécifié que le lithium était la molécule possédant le meilleur niveau de preuve.

2.2.3.3 Argentine

L'Argentine Association of Biological Psychiatry (AAPB) a émis une conférence de consensus sur le traitement du trouble bipolaire en 2005 (48) puis en 2010 (49). Les troubles bipolaires de type I et II étaient différenciés.

Chez les patients souffrants de trouble bipolaire de type I, il est recommandé d'utiliser le lithium en première intention puis le valproate de sodium en seconde ligne. Le traitement de seconde ligne peut être fonction du type de polarité prédominante. En cas de polarité dépressive prédominante, les associations de lamotrigine ou de quétiapine à du lithium peuvent être utilisées. Notons que la trithérapie (lamotrigine, lithium et quétiapine) est recommandée en troisième intention. A notre connaissance, ces recommandations sont les seules qui proposent l'utilisation d'une trithérapie. En cas de polarité maniaque prédominante, il est recommandé d'utiliser l'association de lithium et de valproate de sodium. Les antipsychotiques de seconde génération sont réservés à la troisième intention, toujours en association avec du lithium. En troisième intention, la trithérapie associant lithium, valproate de sodium et antipsychotiques de seconde génération est recommandée.

Chez les patients souffrant de trouble bipolaire de type II, la monothérapie par lithium ou lamotrigine est recommandée en première intention. En seconde ligne, le valproate de sodium, la quétiapine ou la carbamazépine peuvent être utilisés. L'olanzapine et l'aripiprazole sont réservés à la sixième intention.

2.2.4 Recommandation en Océanie

2.2.4.1 Australie (Malhi et al. 2009)

En 2009, la *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* publiait ses *Clinical practice recommendations for bipolar disorder* (50) qui recommandent l'utilisation d'un traitement prophylactique à partir du second épisode thymique et pour une durée de cinq ans. Le lithium devait être utilisé en première intention. En seconde intention la lamotrigine, le valproate de sodium, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine (en association avec un thymorégulateur) pouvaient être utilisés.

Un article plus récent et du même auteur (51) reprend cette recommandation, un changement significatif y est présent. Le Lamictal® est recommandé en traitement de première intention si le trouble bipolaire a une polarité dépressive prédominante.

2.2.5 Recommandation en Asie

2.2.5.1 Singapour

Le Ministère de la Santé de Singapour a publié des recommandations de bonne pratique en 2011 (52). Il recommande l'utilisation du lithium, du valproate de sodium ou de l'olanzapine en première intention. La lamotrigine, l'aripiprazole et la quétiapine, en association avec un thymorégulateur, sont réservés à la seconde intention.

2.2.5.2 Japon

La *Japanese Society of Psychiatry and Neurology* et la *Japanese society of mood disorder (JSMD)* (53) ont également publié des recommandations. Dans le trouble bipolaire de type I, le lithium est recommandé en première intention. La lamotrigine, l'olanzapine, la quétiapine en monothérapie puis en association avec le lithium ou du valproate de sodium, l'association de lithium avec la lamotrigine, l'aripiprazole seul puis en association avec du lithium puis en association avec du valproate de sodium et, enfin, le valproate de sodium en monothérapie sont des traitements recommandés en seconde intention. Les antipsychotiques de seconde génération sont réservés à la seconde intention, que ce soit en monothérapie ou en association. Au Japon seule la lamotrigine a l'AMM dans le traitement de prévention des récurrences thymiques.

Dans le trouble bipolaire de type II, les traitements de prévention recommandés sont le lithium et la lamotrigine.

2.2.5.3 Corée du sud

Le *Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder* (KMAP-BP) publié en 2013 (54) recommande en première ligne la monothérapie par thymorégulateur ou l'association d'un thymorégulateur et d'un antipsychotiques de seconde génération.

2.3 Synthèse

Le niveau d'intention des antipsychotiques varie en fonction des molécules, des recommandations et de leur date de parution. Le Tableau 3 récapitule les principales recommandations par ordre chronologique.

Toutes les recommandations évaluant la bithérapie recommandent, en seconde intention, l'utilisation d'un antipsychotique en association à un thymorégulateur. Les indications en première intention sont plus divergentes. Sur les quinze recommandations détaillées, seules cinq autorisent l'utilisation d'un des antipsychotiques en monothérapie et en première intention. Deux restreignent cette modalité de prescription à la prévention des récurrences maniaques. En seconde intention et parmi d'autres stratégies, la monothérapie par antipsychotique est recommandée par onze *guidelines*. Notons que la dernière version des *guidelines* éditée par la NICE a restreint l'indication des antipsychotiques par rapport à la version de 2006. Il en est de même pour la WFSBP qui a déclassé l'olanzapine.

Tableau.3 Niveau d'intention des antipsychotiques de seconde génération dans les recommandations

	<i>Recommandations</i>	<i>1ere intention</i>	<i>2cd intention</i>
Monothérapie	NICE	-	Olz (Qtp)
	WFSBP	Arp, Qtp	Olz
	CANMAT	AP2G	AP2G
	S3	-	-
	KMAP	-	0
	AEN	(Olz, Arp)	Qtp, Olz, Arp
	JSMD	-	Olz, Arp
	Singapour	Olz	Arp
	AAPB	-	-
	AFPBN	AP2G	AP2G
	NHMRC	-	Olz, Arp
	HAS	-	AP2G
	BAP	Qtp, (Arp, Olz)	Qtp, Olz, Arp
	TDSHS	(Arp)	Olz
APA	-	-	
	<i>Recommandations</i>	<i>1ere intention</i>	<i>2cd intention</i>
Bithérapie	NICE	0	TR+Olz/Qtp/(Arp)
	WFSBP	0	0
	CANMAT	TR+AP2G	TR+AP2G
	S3	0	0
	KMAP	TR+AP2G	0
	AEN	TR+Qtp	TR+AP2G
	JSMD	-	3eme intention
	Singapour	-	Qtp+TR
	AAPB	-	[Qtp+Li]
	AFPBN	TR+AP2G	TR+AP2G
	NHMRC	-	TR+AP2G
	HAS	TR+AP2G	TR+AP2G
	BAP	0	0
	TDSHS	Lmt+Olz	TR+AP2G
APA	0	0	

0: Non détaillé, **-**: Non recommandé, **(X)**: Indication seulement en prévention de épisode maniaque, **[X]**: Indication seulement en prévention d'épisode dépressif, **NICE**: National Institute for Health and Care Excellence (2014), **WFSBP**: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (2013), **CANMAT**: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (2013), **KAMP**: Korean medication algorithm for bipolar disorder 2013, **S3**: Recommendation Allemande (2013), **AEN**: Asociación Española de Neuropsiquiatría (2012), **JSMD**: *Japanese society of mood disorder*, **Singapour** (2011), **AAPB**: Argentine Association of Biological Psychiatry (2010), **AFPBN**: l'Association française de psychiatrie biologique et Neuropsychopharmacologique (2010), **HAS**: Haute Autorité de Santé (2009), **BAP**: British Association for Psychopharmacology (2009), **NHMRC**: National Health and Medical Research Council (2009), **TDSHS**: Texas Department of State Health Services (2005), **APA**: American Psychiatric Association (2002)

Dans la partie suivante, nous chercherons à comprendre les raisons de ces divergences de grade de recommandation. En effet, peu d'études sont menées sur l'utilisation des antipsychotiques au long cours et quelle que soit la classe pharmacologique étudiée, l'évaluation des thérapeutiques en prévention des récurrences est complexe. Pour autant, la prévention des nouveaux épisodes thymiques est bien l'objectif de tout traitement laissé au long cours.

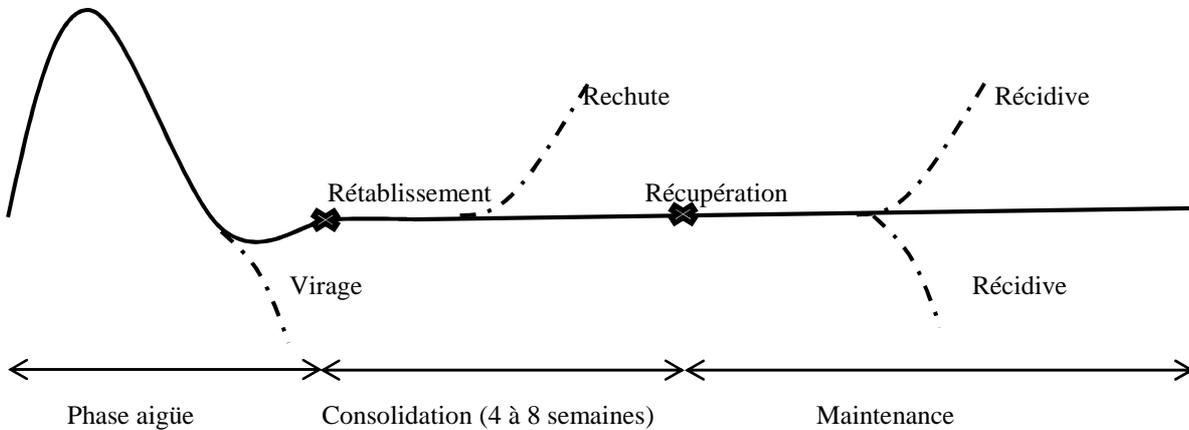
3 Définitions du traitement de prévention dans les troubles bipolaires

La grande majorité des études scientifiques concernant l'efficacité des traitements antipsychotiques dans les troubles bipolaires est réalisée durant un épisode aigu et sur une durée totale de 6 à 12 semaines. Dans cette revue de la littérature, nous avons cherché à cibler les traitements au long cours. Cependant, la terminologie utilisée pour définir les récurrences du trouble bipolaire est hétérogène : les termes tels que rémission, rechute, continuation, récurrence, maintenance ou prophylaxie ne sont pas définis par les classifications internationales DSM ni CIM. Goodwin propose une terminologie (55) puis détaille les modalités de recherche sur les traitements au long cours (22). Deux types d'études sont repérés, les études « de prévention » et les études « de prophylaxie ». Ces dernières sélectionnent des patients euthymiques quel que soit leur traitement en cours puis évaluent le taux de récurrence survenant malgré la poursuite du traitement. Les études dites « de prévention » par Goodwin, quant à elles, sélectionnent des patients répondeurs à une molécule puis étudient la réapparition de symptômes après l'arrêt précoce de celle-ci. Cette méthode met en évidence la rechute, c'est à dire la réapparition du même épisode. Avec un tel protocole, la récurrence, autrement dit l'apparition d'un nouvel épisode, pourrait être étudiée après une période de six mois d'euthymie sous traitement.

Cette classification ne fait pas consensus. Devant la complexité de la tâche, ces définitions ont fait l'objet d'un groupe de réflexion par l'*International Society of Bipolar Disorders (ISBD task force)*. Cette terminologie est illustrée dans le Schéma 1. L'ISBD différencie la rechute et la récurrence selon la durée de la phase de consolidation. La phase de consolidation est à risque de rechute alors que la phase de maintenance est à risque de récurrence. La limite entre consolidation et maintenance serait de huit semaines après un épisode dépressif alors qu'elle serait de quatre semaines après un épisode maniaque. Sur un plan méthodologique, l'ISBD évoque des délais plus longs que Goodwin pour l'évaluation de l'efficacité des traitements de prévention : 1 an en ce qui

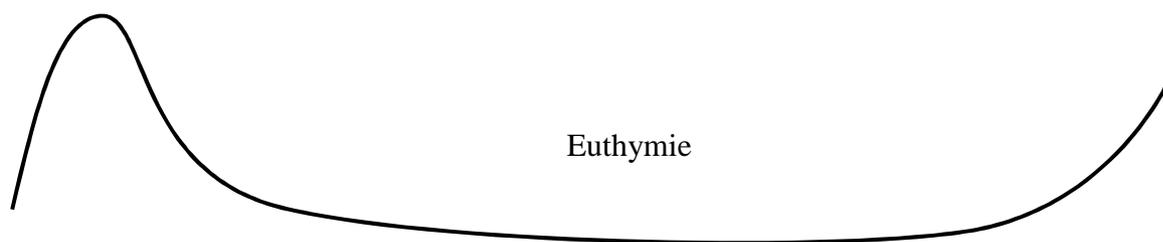
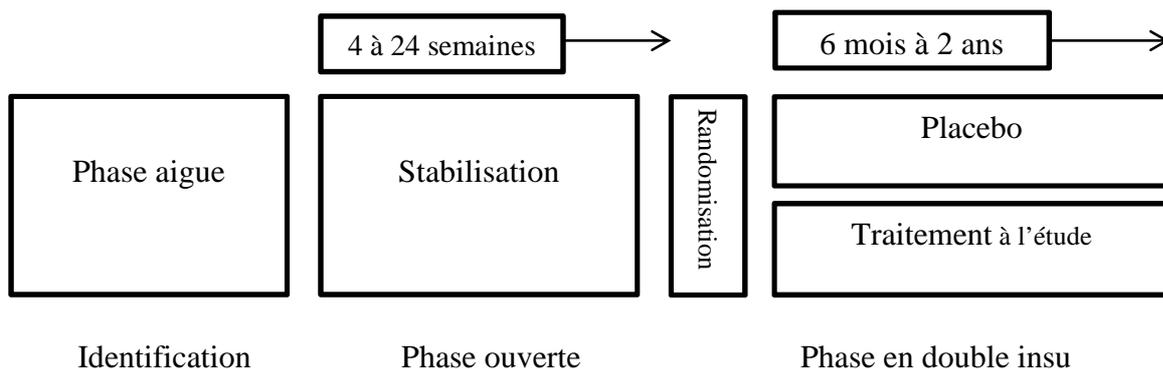
concerne la réponse au traitement, 2 à 3 ans pour le rétablissement et 3 à 5 ans pour la récupération (56).

Schéma 1. Définition des phases thymiques selon l'ISBD task force 2009



Le point commun de ces deux écoles est l'influence du délai de stabilisation pour différencier la rechute de la récidive. De même, la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié une recommandation pour l'étude des récurrences recommandant d'utiliser quatre à huit semaines de consolidation avant d'étudier la récurrence thymique. Le Schéma 2 représente la méthodologie actuellement utilisée pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique en prévention des récurrences thymiques.

Schéma 2. Protocole des études de prévention avec enrichissement



Si les cohortes observationnelles STEP-BD (57) et WAVE-BD (58) se fondent sur la définition de Goodwin, aucun essai clinique ne répond à ses exigences : la durée maximale de stabilisation retrouvée dans la littérature est de 12 semaines. Afin de conserver une certaine exhaustivité, tout en ciblant le traitement de prévention des récurrences, nous détaillerons ici les articles utilisant une période de stabilisation quel qu'en soit la durée ou un suivi de plus de trois mois, que ce soit en prévention des rechutes ou des récidives.

4 Évaluation de l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de prévention dans les essais cliniques : revue systématique

Notre revue d'articles scientifiques a été réalisée à partir du portail Pubmed. Nous avons ciblé les essais comparatifs et randomisés évaluant un traitement médicamenteux maintenu après la récupération d'un épisode aigu. Les mots clés utilisés étaient *efficacy, bipolar disorder, antipsychoti*, maintenance, prophylaxis, prevention, preventive, recurrence, relapse, long-term*. Ces recherches ont permis d'identifier 15 essais comparatifs et randomisés évaluant les antipsychotiques dans la prévention des récurrences thymiques tout épisode confondu. Parmi ceux-là, cinq étudient des molécules non commercialisées ou n'ayant pas l'AMM en France, cinq étudient les antipsychotiques en association à un thymorégulateur et cinq les évaluent en monothérapie. Les onze publications décrites ici sont des essais de phase III.

4.1 Efficacité des antipsychotiques utilisés en monothérapie

Toutes les études de monothérapie évaluent la prévention des rechutes thymiques ; ce sont des études dites de « *relapse prevention design* ».

4.1.1 Quétiapine

Un seul essai clinique évalue la quétiapine en monothérapie dans la prévention des rechutes tout épisode confondu. Il a été sponsorisé par le laboratoire produisant la molécule (AstraZeneca).

L'essai 144 (59), multicentrique, a pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance du maintien de la quétiapine après obtention d'un état de rémission d'un épisode aigu dans le trouble bipolaire de type I. L'étude comprenait une phase de traitement en ouvert de 24 semaines durant

laquelle les patients étaient traités pour épisode maniaque, dépressif ou mixte. Pour être randomisés dans l'étude menée en insu, les patients devaient être en rémission symptomatique (Young Mania Rating Scale (YMRS) et Montgomery-Åsberg depression rating scale (MADRS) < 12) à la vingtième semaine et être stabilisés depuis au moins un mois. A 24 semaines, les patients sélectionnés étaient randomisés en trois groupes : le maintien de la quétiapine (300 à 800 mg/j), le relais pour du lithium (0,6-1,2 mEq/l) ou pour un placebo. Ces patients étaient évalués cliniquement durant 104 semaines. Le critère principal jugeant l'efficacité était le délai avant une récurrence thymique. Elle était définie par la récurrence thymique (YMRS ou MADRS > 20) à deux consultations consécutives, la modification des thérapeutiques, l'hospitalisation ou tout évènement secondaire à une rechute thymique. La tolérance était évaluée par la recherche d'effets indésirables cliniques, la surveillance du poids et du bilan métabolique. . La méthodologie est complexe, les analyses sont faites sur trois populations différentes. L'effectif défini *a priori* devait permettre d'observer 600 récurrences thymiques. Des analyses intermédiaires jugées positives ont conduit à l'arrêt du recrutement. Ainsi, les résultats présentés ici sont issus de trois populations. La population de l'analyse intermédiaire (n = 966), celle de l'analyse en ITT intermédiaire (n = 730) et celle de l'analyse en ITT en fin de recrutement (n = 1172). En effet, le recrutement a été arrêté du fait d'une analyse per-protocole jugée positive. Sur les 2438 patients recrutés durant la phase ouverte, seule la moitié (n = 1226) ont été inclus dans la phase randomisée. Les analyses en intention de traiter ont été réalisées chez 1172 patients répartis en trois groupes comparables. La durée moyenne d'exposition a été de 158 jours pour la quétiapine, 83 jours pour le lithium et 74 jours pour le placebo. La dose moyenne de quétiapine était de 546 mg/jour [écart type (ET) 173], la moyenne des lithiémies plasmatiques était de 0,63 mEq/L [ET 0,45].

Par rapport au placebo, la poursuite de la quétiapine était associée à un allongement du délai de récurrence tout épisode confondu (HR 0,29 ; IC95% [0,23 ; 0,38] ; p < 0,0001 ; n = 1172), et pour le délai avant récurrence maniaque ou dépressive. L'évaluation des symptômes résiduels montrait une différence significative en faveur du maintien de la quétiapine pour les symptômes thymiques (YMRS et MADRS) mais pas pour les symptômes psychotiques positifs évalués par la PANSS-P (*Positive and Negative Syndrome Scale Positive Subscale*). L'étude des fonctions cognitives par les échelles MOS-Cog (*Medical Outcome Study Cognitive Scale*) et le *trail making test* était discordante. L'efficacité professionnelle, évaluée par l'échelle WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*), ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes. L'étude du délai de récurrence thymique dans les groupes lithium et placebo était en faveur du lithium (HR : 0,46 ; IC95% [0,36 ; 0,59] ; p < 0,0001 ; n = 1172). L'analyse du délai de récurrence

thymique tout épisode confondu montrait une différence significativement favorable à la poursuite de la quétiapine par rapport à un relais par le lithium (HR : 0,66 ; IC95% [0,49 ; 0,88] ; p = 0,005).

Les points forts de cette étude sont l'effectif important et la rigueur du protocole. L'étude comparative est réalisée en double insu, le schéma ainsi que les tests statistiques sont adaptés à une évaluation de supériorité versus placebo. Les diagnostics sont homogènes et les patients en épisode dépressif aigu n'ont pas été exclus. La rechute était évaluée selon des échelles standardisées durant un suivi défini *a priori*. L'objectif principal est respecté, le résultat est positif. Contrairement aux autres études comparables, le relais entre quétiapine et placebo/lithium a été progressif. Cette méthodologie permet d'éviter un biais de confusion entre la rechute induite par le sevrage brutal et l'absence d'efficacité du placebo ou du lithium.

Les limites sont nombreuses, les auteurs emploient le terme de « récive » alors que la durée de stabilisation est insuffisante pour parler de récive et ce, quelle que soit la définition utilisée. Seule, la moitié des patients initialement sélectionnés ont été inclus dans la phase de prévention. Une certaine inégalité en terme de type d'épisodes thymiques restreint la généralisation des résultats (1174 patients étaient en phase maniaque, 554 en phase mixte et 710 souffraient d'un épisode dépressif). Le taux plasmatique moyen des lithiémies était bas, 37% des patients avaient un taux inférieur à 0,6 mEq/l. Par conséquent, les auteurs soulignent que l'interprétation des résultats quétiapine *versus* lithium doit être faite avec précaution. Le biais de sélection en faveur de la quétiapine est flagrant. Ce biais est double, à la fois induit par le critère d'inclusion et le schéma d'enrichissement. Enfin, les critères d'exclusion de la population limitent la généralisation des résultats, les patients ayant eu des conduites suicidaires ou souffrants de comorbidité étant écartés.

La différence du délai de rechute sous quétiapine *versus* lithium tout épisode confondu n'était pas retrouvée pour les délais avant rechute dépressive, maniaque ou mixte. Ce résultat n'est pas discuté par les auteurs mais un manque de puissance statistique pourrait en être l'explication. L'autre explication serait une sous-évaluation de l'efficacité du lithium. En outre, cette hypothèse est étayée par le faible taux médian de lithiémie plasmatique. Deux ans après l'essai 144, Nolen et Weisler ont publié une analyse post-hoc (60) comparant l'efficacité du lithium versus placebo. Chez les patients traités par Lithium, le délai avant rechute tout épisode confondu n'était allongé qu'en cas de lithiémie supérieure à 0,6mEq/l.

4.1.2 Olanzapine

Deux essais cliniques évaluent l'olanzapine en monothérapie. Ils ont tous deux été menés par l'équipe de Tohen et sponsorisés par le laboratoire produisant la molécule (LILLY).

Le premier essai multicentrique évaluait le risque de rechute symptomatique chez des patients répondeurs à une bithérapie par olanzapine et lithium (61). Après la phase ouverte réalisée lors d'épisodes maniaque ou mixte, les patients euthymiques (YMRS < 12 et *Hamilton Depression Rating Scale* < 8) étaient randomisés pour arrêter progressivement une des deux molécules. L'évaluation de la rechute symptomatique (YMRS ou HAM-D \geq 15) était réalisée durant les 48 semaines de la phase en double insu. Le seuil de non-infériorité était fixé à -7,3% avec une puissance de 80%.

Parmi les patients inclus, 431 ont été en rémission symptomatique et ont pu être randomisés dans le groupe olanzapine (n = 217) ou lithium (n = 214). La dose moyenne d'olanzapine était de 11,9 mg/jour, le taux de lithium plasmatique moyen était de 0,76 mEq/l avec un écart type ET [0,14]. La rechute symptomatique était moins fréquente dans le groupe olanzapine (30% vs. 38,8%). La diminution du risque absolu était de 8,8% avec un intervalle de confiance IC95% [-0,1% ; 17,8%], le seuil de non-infériorité prédéfini (-7,3%) a bien été respecté cependant la différence n'était pas significative (OR : 1,5 IC95% [1-2,2] ; p = 0,055). Le risque de rechute syndromique était significativement inférieur pour les patients traités par olanzapine (OR : 1,6 ; IC95% [1-2,4] ; p = 0,05). L'évaluation temporelle montrait un résultat similaire. L'olanzapine allongeait le délai avant rechute syndromique mais aucune différence n'était retrouvée en termes de délai avant rechute symptomatique.

Les points forts de cette étude sont rares. Contrairement aux études suivantes, les deux groupes sont comparables en tout point et le relai de la bithérapie pour la monothérapie est progressif sur quatre semaines. Le taux de complétion est satisfaisant puisque la moitié des patients sous olanzapine a achevé l'étude.

Les limites sont nombreuses. Cet essai à un objectif d'efficacité, or c'est un essai de non infériorité. Ce type d'essai est à réserver aux évaluations de tolérance ou de faisabilité. De même, c'est un essai dit de continuation. Il n'y avait pas de phase de stabilisation thymique avant la randomisation. La limite principale de cet essai est l'évaluation du risque de rechute. Il semble que la rechute syndromique comme critère de jugement, seul résultat significatif, n'avait pas été défini *a priori*. Notons aussi que le log-rank test est significatif ; cependant les courbes de survie (Kaplan-Meier) se croisant, la comparaison du risque instantané perd tout son sens. Le comparateur apparaît défavorisé. Bien que ce soit un des critères d'exclusion, 154 patients ayant un antécédent d'intolérance ou de résistance au lithium ont été inclus puis randomisés. L'étude de cette sous-population a retrouvé une différence du taux de rechute symptomatique en défaveur du Lithium (46,3% vs. 34,5%). Selon les auteurs, l'absence de significativité (p = 0,152) exclut la répercussion

sur les résultats principaux. Au même titre, les taux de lithiémie étaient majoritairement bas, 61% des patients avaient un taux inférieur à 0,8 mEq/l. La différence du taux de rechute selon la lithiémie (cut off à 0,8 mEq/l) n'est pas significative, ainsi la faiblesse des lithiémies n'aurait pas eu de répercussion sur le résultat principal.

Tohen *et al.* ont mené un second essai clinique, en 2006 (62). Cet essai évaluait le risque de rechute thymique chez des patients en phase maniaque ou mixte ayant répondu à l'olanzapine. Après une phase curative ouverte, les patients en rémission symptomatique (YMRS < 12 et HAM-D < 8) étaient randomisés pour la phase en double insu. La rechute thymique (YMRS ou HAM-D ≥ 15 ou hospitalisation) était évaluée durant 48 semaines. Sur 910 patients éligibles, 731 ont intégré la phase ouverte. La moitié de ces patients ont été en rémission symptomatique et ont pu être randomisés dans le groupe olanzapine (n = 225) ou placebo (n = 136). La dose moyenne d'olanzapine était de 12,5 mg/j. L'olanzapine allongeait le délai de rechute thymique tout épisode confondu (174 vs. 22 jours $\chi^2 = 56,3$; df = 1; p < 0,001) et diminuait le taux de rechute (47% vs. 80% ; HR : 2,67 ; IC95% [2,03-3,5] ; p < 0,001). Il en était de même pour la rechute maniaque. Le délai avant rechute dépressive était significativement allongé par l'olanzapine (49 jours vs. 18 jours). Cependant, le taux de rechute dépressive était comparable dans les deux groupes (30% vs. 39% respectivement pour l'olanzapine et le placebo).

En 2009, Tohen *et al.* (63) ont publié une étude post-hoc ciblant les 304 patients ayant souffert d'un épisode index mixte. Les résultats portaient sur les 121 patients ayant été en rémission. L'évaluation de la rechute tout épisode confondu via des mesures de taux d'incidence et de durée était en faveur de l'olanzapine (59.2% vs. 91.1% ; p < 0,001 et 46 vs. 15 jours ; p < 0,001). Il en était de même pour la rechute maniaque. Aucune différence significative n'était retrouvée en termes d'incidence de rechute dépressive, hypomaniaque ou mixte ; cependant, le délai de rechute était allongé pour les épisodes hypomaniaque ou mixte.

Contrairement à l'étude publiée en 2005, le protocole utilisé pour ces deux études prévoyait une période de stabilisation de deux semaines, ce qui est très court. Cet essai est une étude de supériorité en intention de traiter autorisant une comparaison d'efficacité. A l'instar de toutes les autres études, ce protocole est enrichi. Aucun patient présentant un épisode dépressif initial n'a été inclus. Le relais olanzapine/placebo était brutal au premier jour de la phase de continuation. L'effectif est rendu faible par un taux de complétion extrêmement bas. La période de stabilisation était courte et n'avait pas une définition stricte (1 à 2 semaines). A ce titre, les auteurs ont mené des analyses post-hoc dont les résultats suggèrent que la durée de rémission avant randomisation ne serait pas associée avec le risque de rechute. Cette conclusion va à l'encontre des constatations des

Guidelines de la WFSBP (37) où Grunze et col. notaient un allongement du délai de récurrence du groupe placebo en fonction de la durée de stabilisation après épisode aigu (Keck 2006 : 6 semaines de stabilisation pour une durée de rechute médiane de 203 j ; Bowden 2003 : 4 semaines de stabilisation pour une durée de rechute médiane de 85 jours [étude de la Lamotrigine]; Tohen 2006 : 2 semaines de stabilisation pour une durée de rechute médiane de 22 jours).

4.1.3 Aripiprazole

Deux essais cliniques évaluent l'efficacité et la tolérance de l'aripiprazole en monothérapie au long cours. Ces études multicentriques sont toutes deux menées par Keck et col. et ont été sponsorisées par le laboratoire produisant la molécule (Bistol-Myers Squibb, Otsuka).

Le premier essai durait six mois (64), puis il a été prolongé jusqu'à une durée totale de deux ans (65). Après un essai de phase aiguë durant 3 semaines (66,67) ou une hospitalisation pour épisode maniaque ou mixte, les patients étaient inclus dans une phase ouverte dite de stabilisation. Seuls, les patients euthymiques (MADRS < 13 et YMRS < 10) durant au moins six semaines étaient inclus dans la phase d'étude randomisée menée en double insu versus placebo. Le critère de jugement principal était la durée avant rechute thymique.

Parmi 633 patients éligibles, 567 ont été inclus dans la phase ouverte de stabilisation et 206 patients ont répondu à l'aripiprazole. Mais seuls 161 d'entre eux ont été inclus dans la phase en double insu (77 pour l'aripiprazole et 83 pour le placebo). Les auteurs ne détaillent pas les raisons des 45 exclusions. Notons que l'article cite à la fois 77 et 78 patients dans le bras aripiprazole. Les patients randomisés dans le bras placebo interrompaient brutalement l'aripiprazole. La moitié des patients sous aripiprazole et 34% des patients sous placebo ont terminé l'essai de 26 semaines. La dose moyenne d'aripiprazole à l'inclusion était de 24,4 mg/jours. Le délai de rechute tout épisode confondu était significativement supérieur pour l'aripiprazole (HR : 0,52 ; IC95% [0,3 ; 0,91] ; p = 0,02). Le délai de rechute maniaque était aussi en faveur de l'aripiprazole mais aucune différence n'était retrouvée pour le délai de rechute dépressive. L'évaluation symptomatique était peu concluante. Les auteurs rapportent une différence significativement en faveur de l'aripiprazole pour l'évolution de la YMRS. Aucune différence n'était mise en évidence pour la MADRS ni pour la PANSS.

Parmi les patients ayant achevé l'essai de 26 semaines, tous les patients recevant l'aripiprazole et 28 des 29 patients recevant le placebo ont pu être inclus dans une étude de prolongation de 74 semaines. Douze patients ont terminé le suivi de 100 semaines, sans différence entre les deux groupes. La dose d'aripiprazole était stable durant les 100 semaines à une moyenne

de 23,6 mg/jours. Les résultats confirment ceux de l'étude de 26 semaines, l'aripiprazole allongeait le délai de rechute thymique (HR : 0,53 ; IC95% [0,32 ; 0,87] ; $p = 0,011$) et celui de rechute maniaque sans modifier celui de rechute dépressive. Une analyse post-hoc réalisée par l'équipe de Muzina (68) évaluait le délai de récurrence chez les patients connus pour faire des cycles rapides. L'étude des 28 patients confirmait l'allongement du délai de récurrence en cas de poursuite de l'aripiprazole.

Les points forts de ces essais cliniques sont la rigueur du protocole, la réalisation en double insu et la randomisation. Les diagnostics ainsi que la rechute thymique étaient par ailleurs évalués par des échelles standardisées durant un suivi de longue durée. La période de stabilisation avait une définition plus stricte que dans les autres études du même genre (YMRS < 10 pour l'étude de l'aripiprazole et < 13 pour l'étude de la quétiapine précédemment citée). Sa durée était supérieure à celle des autres études (voir Tableau 4). Selon les auteurs, cette méthodologie permettrait une généralisation des résultats à une population clinique. Seul l'essai de 26 semaines avait un objectif d'effectif et de nombre de rechute prédéfini, ces objectifs ont été atteints. L'objet principal des essais a été respecté et le résultat en est positif.

Les limites sont nombreuses. L'effectif est le plus faible de toutes les études comparables. Les auteurs confirment que l'enrichissement du protocole restreint la généralisation aux patients répondeurs à l'aripiprazole durant un épisode maniaque ou mixte. Ici le « taux d'enrichissement » s'approche de 4 : 1, c'est le ratio le plus important retrouvé dans les études d'antipsychotiques publiées à ce jour (cf. Tableau 4). Les deux groupes n'étaient pas comparables en tout point puisqu'il y avait une différence significative concernant le type d'épisode aigu. La mixité représentait 38% ($n = 30$) du groupe aripiprazole et 22% ($n = 18$) des patients du groupe placebo ($p = 0,024$), tandis que la manie représentait 62% ($n = 48$) du groupe aripiprazole versus 78% ($n = 65$). Les auteurs affirment sans plus de détails que cette différence n'a pu influencer les résultats: « *ces différences n'étaient pas attendues comme significativement influentes* ». Selon les échanges entre la *Food and Drug Administration* et le laboratoire Otsuka publiés sur le site de la FDA (69), cette différence n'influerait pas sur les résultats; cependant, l'effectif fut insuffisant pour en évaluer la répercussion avec une puissance satisfaisante. Nous regrettons l'absence d'analyses multivariées, lesquelles auraient permis d'ajuster les résultats sur le type d'épisode index. Notons aussi que la population homme/femme est inégalitaire (sex ratio à 1 : 2). Ce déséquilibre n'est pas différentiel, il serait donc peu limitant. Très peu de patients ont terminé l'étude: à la vingt-sixième semaine il ne restait que 12% des patients et seulement 1,3% ont achevé les 74 semaines supplémentaires. Aucun effectif n'était défini *a priori* pour l'essai de 74 semaines, seuls douze patients ont achevé le

protocole ; cet effectif apparaît être très faible pour une évaluation de supériorité. Des analyses en intention de traiter auraient été bénéfiques. A l'instar des autres études, l'évaluation clinique était peu concluante. Les auteurs exposent une amélioration de la YMRS; or, cette différence n'était significative qu'entre les semaines 18 et 26. Notons aussi que même chez les patients répondeurs, l'effet de l'aripiprazole était insuffisant pour endiguer l'aggravation de la symptomatologie maniaque au fil du temps. Ainsi, l'évolution du score sur 100 semaines est de +4,9 vs. +8,9 points, respectivement pour l'aripiprazole et le placebo. Le bénéfice clinique apparaît modéré.

À 100 semaines, 38% des patients avaient reçu 15 mg/jour et 62% avaient reçu 30 mg/jour. Bien que ce ne soit pas l'objectif de l'étude, les auteurs jugent que ces deux posologies seraient efficaces en prévention des rechutes. Notons que ces posologies sont élevées et qu'elles n'ont pu être diminuées tout au long du suivi de 2 ans.

Toutes ces limites témoignent de la faible validité des études de Keck *et al.* Pour autant, en 2011, l'équipe de Tsai soulignait l'importante représentation de ces études dans la littérature internationale (70). Cent quatre publications citent ces études, toutes sont en faveur de l'utilisation de l'aripiprazole en prévention des rechutes mais seules 5% d'entre elles en exposent les limites méthodologiques. Selon cette même équipe, les quatre facteurs limitant sont la durée insuffisante pour évaluer la prévention des récurrences, l'enrichissement, la surestimation des effets bénéfiques en raison du relais brutal pour le placebo et le faible taux de complétude.

4.2 Efficacité des antipsychotiques utilisés en bithérapie

Comme nous l'avons précédemment exposé, l'utilisation d'associations thérapeutiques est recommandée par différents guides de bonne pratique. Deux modalités d'associations ont été étudiées :

- Le traitement de combinaison: la bithérapie est instaurée à visé curative lors de l'épisode aigu puis elle est maintenue au long cours.
- Le traitement adjuvant est l'ajout d'une seconde molécule après l'échec d'une monothérapie.

Dans les deux cas, les protocoles sont dits de « *recurrence prevention designs* », ils ciblent l'évaluation de la récurrence thymique.

4.2.1 Aripiprazole

Deux études ont évalué l'aripiprazole en association à un thymorégulateur. Elles étaient toutes deux subventionnées par le laboratoire produisant l'aripiprazole. En 2011, l'équipe de Marcus publiait un essai évaluant l'ajout d'aripiprazole après échec d'un traitement par thymorégulateur (71). Durant une phase ouverte, des patients présentant un épisode aigu maniaque ou mixte recevaient indifféremment du lithium ou du valproate de sodium. En cas d'échec après deux semaines de traitement par lithium ou valproate (amélioration du score YMRS inférieure à 35% ou score supérieur à 16), l'aripiprazole était ajouté à la monothérapie thymorégulatrice. Les patients répondeurs (YMRS et MADRS \leq 12) devaient être stabilisés durant 12 semaines pour être randomisés dans deux groupes: maintien ou arrêt de l'aripiprazole. L'évaluation de l'efficacité, estimée par le délai de rechute, était alors menée en double insu durant 52 semaines. La rechute était définie cliniquement et selon des échelles standardisées (YMRS ou MADRS $>$ 16).

Un total de 1270 patients a été sélectionné, 686 ont intégré la phase en ouvert et 337 ont été inclus dans la phase en double insu. La dose moyenne d'aripiprazole avoisinait 15 mg/jour. L'ajout d'aripiprazole a été associé à une baisse du taux de rechutes à 52 semaines (17% vs. 29% respectivement pour l'aripiprazole et placebo). Le délai de récurrence était significativement plus long dans le groupe recevant l'aripiprazole (HR= 0,54 ; IC95% [0,33–0,89]). Il en était de même pour la récurrence maniaque mais aucune différence n'a été mise en évidence pour la récurrence dépressive.

En 2013, l'équipe de Yatham a publié une analyse post-hoc évaluant l'efficacité du traitement adjuvant selon la polarité de l'épisode index, maniaque ou mixte (72). Le délai de récurrence thymique était significativement allongé chez les patients ayant fait un épisode maniaque mais aucune différence n'était mise en évidence chez les patients inclus durant un épisode mixte.

Les points forts de cette étude sont la rigueur du protocole, la période de stabilisation de longue durée et l'effectif. La validité des résultats est incertaine, le taux de patients connus pour faire des cycles rapides était largement supérieur dans le groupe placebo (10% vs. 3%). Cette inégalité n'est pas à négliger car le critère principal est le délai de récurrence. Indépendamment de leur traitement, il apparaît logique que les patients présentant plus de quatre épisodes par an aient un intervalle libre plus court que les autres. Ainsi, le résultat principal de l'étude est en partie le reflet des récurrences induites par le sous-type clinique et non par l'inefficacité du placebo. De plus, la comparaison du taux de récurrence selon le thymorégulateur utilisé montre une absence de différence lorsque le valproate est combiné à l'aripiprazole (18% et 19% respectivement pour l'aripiprazole et le placebo). Ainsi, le résultat positif est principalement induit par la différence du taux de récurrence

dans le sous-groupe « lithium » (16% pour l'aripiprazole et 45% pour le placebo). Soulignons l'inégalité des taux plasmatiques de lithium (73 à 87% des patients recevant l'aripiprazole avaient une lithiémie entre 0,6 et 1 mmol/l mais seul 40 à 76% de ceux recevant le placebo étaient dans cette fourchette). Le sous-dosage du groupe placebo a pu creuser l'écart mesuré avec l'aripiprazole.

L'équipe de Woo a publié un essai clinique évaluant l'efficacité de l'aripiprazole en combinaison avec du divalproate de sodium (73). Les patients ayant souffert d'un épisode maniaque ou mixte étaient inclus dans la phase en double insu après une période de stabilisation de deux semaines. L'efficacité était évaluée durant six mois par le délai de rechute. Le protocole était donc différent puisqu'il évaluait la combinaison et le risque de rechute mais les résultats sont similaires. Sur les 83 patients randomisés, aucune différence significative n'était mise en évidence que ce soit pour la rechute maniaque, dépressive ou les deux.

L'aripiprazole utilisé en traitement adjuvant, chez des patients résistant aux thymorégulateurs, allongerait les délais de récurrences non dépressives. De nombreuses limites méthodologiques mettent en évidence le risque de surestimation de l'effet prophylactique antimaniaque. L'association à du valproate apparaît sans intérêt.

4.2.2 Olanzapine

Seul, un essai comparatif et randomisé évalue l'olanzapine en association. L'équipe de Tohen a évalué l'efficacité de l'ajout d'olanzapine chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I et un épisode maniaque ou mixte résistant à deux semaines de traitement thymorégulateur (YMRS \geq 15) (74). Après six semaines de traitement par bithérapie, les patients en rémission syndromique étaient randomisés pour la phase en double insu évaluant le traitement adjuvant à un thymorégulateur versus placebo. L'étude évaluait la récurrence syndromique (évaluée par les critères DSM-IV) et la récurrence symptomatique (YMRS \leq 12 et HamRSD \leq 8) tout épisode confondu durant un suivi de 12 mois.

Sur 160 patients éligibles, 99 ont atteint une rémission syndromique et 68 une rémission symptomatique avec la bithérapie olanzapine + thymorégulateur et ont été randomisés pour maintenir l'olanzapine (N = 51) ou l'arrêter au profit d'un placebo (N = 48). La dose moyenne d'olanzapine était de 9 mg/jour. Les taux plasmatiques moyens étaient de 0,76 mmol/l et 67 μ g/ml respectivement pour le lithium et le valproate. Aucune différence significative n'était retrouvée ni pour le délai, ni pour le taux de récurrence syndromique. Chez les 68 patients en rémission symptomatique, le délai de récurrence symptomatique était plus long dans le groupe bithérapie ($\chi^2_{1}=5,19$; p = 0,023; HR : 2,29, 95% CI [1,10-4,78]). Le taux de récurrence n'était pas

significativement différent dans les deux groupes. Aucune différence significative n'était retrouvée pour les taux ni même les durées de récurrence maniaque. Il en était de même pour le versant dépressif.

Le protocole est adapté à une évaluation de supériorité. Fait rare dans ce genre d'étude, l'effectif était calculé pour atteindre une puissance de 96% (pour 168 patients). Cet essai est un essai de continuation, il n'y avait pas de phase de stabilisation. La population sélectionnée est particulière, ce sont des patients souffrant d'un trouble bipolaire sévère (échec à un thymorégulateur puis seul la moitié d'entre eux ont répondu à l'association avec l'olanzapine). Notons aussi qu'ils devaient avoir fait deux épisodes dans l'année écoulée, définition ayant conduit à une surreprésentation des patients atteints de forme à cycle rapide. L'absence de significativité peut être expliquée par l'inefficacité préventive de la combinaison d'un thymorégulateur avec l'olanzapine ; cependant, il est possible que l'effectif soit insuffisant pour mettre en évidence une faible différence. L'effectif défini *a priori* n'a pas été atteint, la puissance atteinte serait donc de 79%. Notons tout de même que le seul résultat significatif est retrouvé chez les patients les plus répondeurs lors de l'épisode aigu (rémission symptomatique et syndromique). Ce résultat témoigne de l'impact de l'enrichissement des protocoles. Un fait étonnant n'est pas discuté par l'auteur, l'analyse en sous-groupe montre une absence de significativité chez les hommes.

4.2.3 Quétiapine

L'équipe de Suppes (essai 127) évaluait l'efficacité de la quétiapine utilisée en combinaison avec un thymorégulateur afin de prévenir les récurrences thymiques (75). La méthodologie était similaire aux précédentes ; une phase ouverte permettait de sélectionner les patients en phase aiguë répondeurs à l'association quétiapine + lithium ou valproate de sodium. Ces patients devaient être euthymiques (YMRS et MADRS ≤ 12) durant 12 semaines pour être randomisés afin de maintenir cette bithérapie ou d'arrêter la quétiapine. L'efficacité était évaluée par le délai de récurrence durant 104 semaines.

Parmi les 1953 patients sélectionnés, 628 furent randomisés (32,2%). La principale raison de non inclusion était l'apparition d'effets secondaires. La population initiale représentait 623 patients; 176 patients ont achevé le suivi (n = 110 et n = 66, respectivement pour la quétiapine et le placebo). La posologie moyenne de quétiapine était de 519 mg/jours. Moins de la moitié (42,5%) des patients étaient traités par lithium à un taux plasmatique moyen autour de 0,7 mEq/l. Le taux plasmatique moyen de valproate se situait autour de 70 µg/ml. Le délai de récurrence thymique tous épisodes

confondus était allongé par l'association de quétiapine (HR : 0,32 IC95% [0,24 – 0,42] ; $p < 0,0001$). Il en était de même pour le délai de récurrence maniaque et dépressive.

L'étude menée par Vieta (essai 126) est contemporaine de celle de Suppes (76). L'évaluation de l'efficacité de la quétiapine utilisée en combinaison avec un thymorégulateur était faite selon une méthodologie parfaitement superposable à l'essai 127. Les résultats en intention de traiter portaient sur 703 patients parmi les 1461 précédemment sélectionnés. La combinaison de thymorégulateur et de quétiapine allongeait le délai de récurrence thymique (HR : 0,28 ; IC 95 % [0,21 ; 0,37] ; $p < 0,001$). Il en était de même pour les délais de récurrence maniaque ou dépressive.

Les avantages de ces études sont certains, elles sont adaptées à une estimation de supériorité et à une évaluation de la récurrence. L'effectif était très important. Le terme de « *recurrence* » est utilisé pour évaluer la récurrence. Même si les lithiémies étaient légèrement basses, elles étaient supérieures à celle utilisées dans les essais comparables. Contrairement à l'étude de Marcus évaluant l'Aripiprazole, les résultats n'étaient pas influencés par l'épisode index ni le type de bithérapie thymorégulatrice. Afin de limiter l'impact de l'effet lié au sevrage, des analyses censurant la récurrence dans les quatre premières semaines ont été menées, elles confirment les résultats.

Les limites sont peu nombreuses mais aucunement discutées par Suppes. Notons que la récurrence thymique est définie par des critères classiques tels que la récurrence syndromique, la modification thérapeutique et l'hospitalisation ; cependant les scores nécessaires pour définir la récurrence symptomatique étaient plus élevées que dans les autres études (YMRS ou MADRS ≥ 20). Aucune mesure de qualité de vie ni de symptomatologie résiduelle n'a été évaluée. De plus, l'évaluation des récurrences a tendance à surévaluer l'effet des antipsychotiques. Dans sa commission de transparence, l'HAS remet en cause la pertinence de ces études. En effet, la bithérapie est un traitement de seconde intention ; cependant, la phase de pré-inclusion n'évalue pas la résistance à une monothérapie. Vieta souligne l'effet de l'enrichissement et l'absence d'évaluation spécifique de la récurrence mixte.

4.3 Synthèse

Cette revue de littérature met en évidence une redondance de limites communes à tous les essais. Le trouble bipolaire de type II n'a jamais été étudié. Ce sont tous des patients connus pour avoir plus d'une récurrence par an. Toutes les études sont enrichies, l'évaluation de l'efficacité préventive a été réalisée chez des patients ayant préalablement répondu au traitement en phase aiguë. Ce type de protocole a pour effet d'introduire un biais de sélection des sujets tolérants bien le

traitement et chez qui ce même traitement a été efficace dans une autre phase de la maladie. Une écrasante majorité des études a été sponsorisée par l'industrie pharmaceutique. Aucun essai n'est spécifiquement conçu pour évaluer la supériorité des antipsychotiques ou des associations versus un thymorégulateur. Les patients sont quasi exclusivement sélectionnés durant un épisode aigu maniaque ou mixte. Aucune étude n'évalue la récurrence du pôle opposé à l'épisode index, moyen simple pour différencier la rechute de la récurrence. A ce titre, l'équipe de Judd (19) évaluant l'évolution naturelle du trouble bipolaire durant 12 ans notait une prédominance de symptomatologie dépressive (31% du temps vs. 10% du temps pour la symptomatologie maniaque).

Les études évaluant le traitement adjuvant ont toutes un biais de confusion évident. Le protocole sélectionne les patients résistants à un thymorégulateur puis évalue l'ajout d'un antipsychotique versus ce même thymorégulateur. Il est probable que des patients déjà connus comme résistants vont rapidement rechuter sous cette même thérapeutique. Aucune étude ne compare deux bithérapies.

En dépit de ces remarques, l'étude approfondie des essais évaluant la monothérapie nous permet de dire que la poursuite de la quétiapine après un épisode aigu chez des patients présentant des rechutes majoritairement maniaques et non maîtrisées par du lithium, serait supérieure au placebo. Le maintien de l'olanzapine, chez des patients répondeurs lors d'un épisode aigu et ayant une tendance à la rechute maniaque, serait une stratégie plus efficace que l'arrêt. Dans la prévention des rechutes syndromiques, l'olanzapine serait équivalente au lithium à un taux plasmatique inférieur à 0,8 mmol/l. Lorsque l'aripiprazole a été efficace en épisode aigu, le maintien de cette monothérapie, à la même dose, serait une stratégie plus efficace que l'arrêt brutal. L'effet antimaniaque de l'aripiprazole, de l'olanzapine et de la quétiapine serait maintenu après l'euthymie. L'effet antidépresseur, lui, ne serait pas homogène dans une même classe pharmacologique. La monothérapie n'a pas été étudiée dans la prévention des récurrences thymiques. Afin de mieux définir le niveau d'intention, des études de supériorité versus thymorégulateur sont à réaliser.

Tableau 4. Monothérapie de continuation : Essais contrôlés randomisés

<i>Etude</i>	<i>Traitement (phase aigüe)</i>	<i>Stabilisation (semaines)</i>	<i>Population ouvert (n=) / insu (%)</i>		<i>Suivi max. (semaines)</i>	<i>Résultat (délai avant rechute)</i>
Arp vs. Pcb						
Keck 2006	3 semaines		28%	26		DR (HR=0,52 CI: 0,3-0,91) et DRM mais pas DRD
	Manie / Mixte	> 6	633			
Keck 2007			10%	74		DR (HR=0,53 CI: 0,32-0,87) et DRM mais pas DRD
Olz vs. Pcb						
Tohen 2006		> 2	910	50%	26	DR (HR=0,52 CI: 0,30-0,91), DRM et DRD
Tohen 2009 (post hoc)	6-12 semaines		304	40%		DR, DRM et DRD
	Manie / Mixte	Sevrage progressif sur 4 semaines	543	79%	48	Rechute syndromique équivalente. Pas de différence de rechute symptomatique
Olz vs. Lith						
Tohen 2005						
Qtp vs.Pcb						
Weisler 2011	20 semaines					
	Manie / Mixte / Dépressif	> 4	2438	50%	104	DR (HR=0,29 CI: 0,23-0,38), DRM et DRD

DR: Durée de rechute maniaque ou dépressive, **DRM:** Durée de rechute maniaque, **DRD:** durée de rechute dépressive, **Arp:** Aripiprazole, **Olz:** Olanzapine, **Qtp:** Quetiapine, **Pcb :** placebo, **Lith :** Lithium

L'évaluation des bithérapies dans la prévention des récurrences est très hétérogène. Les associations thérapeutiques sont évaluées en combinaison ou en traitement adjuvant et la définition de la récurrence n'est pas comparable entre les études. Néanmoins, nous observons que la bithérapie thymorégulateur et quetiapine allonge le délai avant récurrence dépressive, maniaque ou les deux. L'ajout d'aripiprazole à du lithium allonge le délai avant récurrence tout épisode confondu sans influencer le risque de récurrence dépressive. L'olanzapine n'a pas montré de différence significative *versus* placebo. L'efficacité du maintien d'un antipsychotique de seconde génération dans la prévention des récurrences reste incertaine et semble dépendre de la molécule utilisée.

Tableau 5. Associations thérapeutique prophylactique, RCT versus placebo

<i>Traitement</i>	<i>Phase aiguë</i>	<i>Phase de stabilisation</i>	<i>Population ouvert (n=) aveugle (%)</i>	<i>Suivi max.</i>	<i>Résultat (délai avant récurrence)</i>
+Olz Tohen 2004	Manie Mixte Echec à 2 semaines	-	160 (62%)	72	Délai avant récurrence symptomatique (non syndromique)
+Arp Marcus 2011	Manie Mixte Echec à 8 semaines	12	1270 (27%)	52	DR (OR= 0,54 IC: 0,33–0,89) et DRM mais pas DRD
Arp+Val Woo 2011	Manie Mixte 6 semaines	2	175 (47%)	24	Non significatif
Qtp+Li/Val Viéta 2008	Manie, mixte ou		1461 (48%)		DR (OR=0,28 IC: 0,21–0,37), DRM et DRD
Qtp+Li/Val Suppes 2009	dépressif 12 à 36 semaines	12	1953 (32%)	104	DR (OR=0,32 CI=0,24–0,42), DRM et DRD

+Olz ou **+Arp**: traitement adjuvant, ajout d'Olanzapine ou d'Aripiprazole après échec au Lithium ou au Valproate, **Qtp+Li/Val**: Combinaison thérapeutique par Quetiapine et Lithium ou Valproate

Les mesures des taux récidives de pôle opposé à l'épisode index sont peu concluantes si ce n'est par l'étonnante homogénéité des résultats. Toutes les études montrent une absence de significativité (Tableau 6).

Tableau 6. Taux de récurrence de pole opposé à l'épisode index

<i>Etude</i>	<i>Episode index : Effectif (n=)</i>	<i>Phase de stabilisation</i>	<i>Suivi</i>	<i>Définition de récurrence</i>	<i>Taux APA Vs. Pcb(%)</i>
Monothérapie					
Arp					
Keck 2006	M/Mi/Pcb : 161	> 6	26	Hospitalisation, modification thérapeutique, rechute	-
Keck 2007	M/Mi : 66		100		14 Vs. 16
Olz					
Tohen 2006	M/Mi/Pcb : 361	> 2	26	HAM-D \geq 15	30 Vs. 39
Tohen 2009	Mi/Pcb : 121				37 Vs. 44
Qtp					
Weisler 2011	M/Mi/Pcb : 1226	> 4	104	MADRS > 20 YMRS > 20	5 Vs. 12 10 Vs. 23
Bithérapie					
Arp+TR					
Marcus 2011	M/Mi/Pcb : 337	> 12	52	MADRS > 16	10 Vs. 13
Woo 2011	M/Mi/Pcb : 83	> 2	24	MADRS \geq 16	7,5 Vs. 23
+Olz					
Tohen 2004	M/Mi/Pcb : 99	-	78	HAM-D \geq 15 Syndromique	23 Vs. 39 30 Vs. 38
Qtp+Li/Val					
Viéta 2008	M/Pcb : 337 D/Pcb : 206	> 12	104	MADRS > 20 YMRS > 20	5,5 Vs. 16 7 Vs. 13
Suppes 2009	M/Pcb : 147 D/Pcb : 191			MADRS > 20 YMRS > 20	9,5 Vs. 16 5 Vs. 11,5

Arp : Aripiprazole, **+Olz** : Olanzapine adjuvent, **Pcb** : Placebo, **Qtp** : Quetiapine, **TR** : thymorégulateur

La récurrence de pôle opposé sous antipsychotique n'apparaît pas plus fréquente ni plus rapide que sous placebo ; cependant, elle reste très peu étudiée. Les patients bénéficieraient sûrement des avancées de la recherche clinique.

Le critère utilisé pour évaluer l'efficacité est un excellent témoin de la faible efficacité des thérapies médicamenteuses au long cours. En effet, toutes les études estiment un délai avant récurrence. L'absence de récurrence n'est pas attendue.

5 Evaluation des antipsychotiques au long cours: revue systématique des méta-analyses

Notre revue des méta-analyses a été réalisée à partir du portail Pubmed. Les mots clés utilisés étaient *bipolar, maintenance, prophylaxis, relapse, recurrence, prevent*, meta-analysis*. Sur 25 résultats, seuls 17 étaient des méta-analyses. Nous n'avons gardé *in fine* que cinq études : trois n'évaluaient pas les antipsychotiques, deux n'étaient pas spécifiques au trouble bipolaire et sept n'évaluaient pas le traitement au long cours. Rappelons que l'évaluation du traitement au long cours doit inclure des essais cliniques d'une durée supérieure à trois mois. Une recherche manuelle nous a permis d'identifier une méta-analyse supplémentaire. Nous n'avons eu accès qu'à quatre études sur les six sélectionnées.

5.1 Vieta 2011

Financée par le laboratoire AstraZeneca, la méta-analyse publiée par Vieta et al (77) avait pour objectif l'évaluation de l'efficacité des antipsychotiques dans le traitement d'entretien du trouble bipolaire. L'identification des études était faite jusqu'à mai 2010 à l'aide des bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane, et les données non publiées ont été recherchées. Pour être sélectionnés, les essais devaient avoir un effectif supérieur à 15 patients randomisés par groupe et le suivi devait être supérieur à six mois. Le comparateur pouvait être un placebo ou une molécule active. L'antipsychotique pouvait être évalué en monothérapie ou en association. Les analyses groupées des délais de récurrence permettaient le calcul d'un risque relatif.

Sur les 226 publications identifiées, 21 essais cliniques représentant 5 364 patients ont été inclus. La durée moyenne de suivi était de 68 semaines.

- **Macfadden 2009** : Cet essai clinique évaluait l'association de la rispéridone retard injectable à un thymorégulateur. C'était une étude de prévention évaluant le délai de rechute après arrêt ou poursuite de la rispéridone. La rechute était définie par un score supérieur à 15 aux échelles YMRS ou MADRS.
- **Quiroz 2010** : Cet essai clinique évaluait la rispéridone retard injectable en monothérapie. C'était une étude de prévention évaluant le délai de rechute après arrêt ou poursuite de la rispéridone. La rechute était définie par un score supérieur à 12 aux échelles YMRS ou MADRS.
- Les études de **Keck 2007, Tohen 2004 et 2006, Suppes 2009 et Vieta 2008** ont été précédemment décrites. Le Tableau 6 en récapitule les principaux éléments méthodologiques.
- **McElroy et Young 2008** : Vieta et col. présentent la méthodologie de ces études. Elles évaluent le délai de récurrence thymique sous quétiapine en monothérapie *versus* placebo. Pour l'étude de McElroy, la récurrence était définie par la clinique ou des scores YMRS > 12 ou MADRS > 20. Aucun détail n'est donné pour l'étude de Young. Vieta et col. citent les études EMBOLDEN présentées au *Biennial Conference of the International Society for Bipolar Disorder* de janvier 2008 à Dehli en Inde, correspondant à deux de posters dont le résumé a été publié dans le journal *European Psychiatry* en avril 2008 (78)(79). Les études EMBOLDEN I (80) (n = 802) et EMBOLDEN II (81) (n = 740) ont été publiées en 2010. Ces essais cliniques avaient pour objectif l'évaluation de l'efficacité curative de la quétiapine lors d'une phase aiguë dépressive. Le critère principal de jugement était la modification du score MADRS à huit semaines. La méthodologie spécifiait que les patients euthymiques pouvaient entrer dans une phase de continuation de 26 à 52 semaines sans en détailler le protocole ni les résultats. L'évaluation de la récurrence thymique n'y était pas spécifiée. Nous supposons que les chiffres utilisés dans cette méta-analyse étaient ceux des patients ayant participé à cette phase de continuation.

Le Tableau 7 synthétise les données méthodologiques des études évaluant les antipsychotiques incluses dans la méta-analyse de Vieta et col..

Tableau 7. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse de Vieta 2011

<i>Etude</i>	<i>Population</i>	<i>Episode index</i>	<i>Phase de stabilisation</i>	<i>Suivi max.</i>
Arp : Keck 2007	161	M/Mi	Oui	100
RLai+TR : MacFadden 2009	124	M/Mi	Oui	52
RLai : Quiroz 2010	203	M/Mi	Oui	104
Qtp+TR : Suppes 2009	623	M/Mi/D	Oui	104
Olz+TR : Tohen 2004	99	M/Mi	Oui	78
Olz : Tohen 2006	361	M/Mi	Oui	48
Qtp : McElroy 2008	256	M/Mi	Non	52
Qtp+TR : Vieta 2008	703	M/Mi/D	Oui	104
Qtp : Young 2008	328	M/Mi	Non	52

Arp : Aripiprazole, Rlai : Rispéridone retard injectable, Qtp : Quetiapine, Olz : Olanzapine, M : épisode maniaque, Mi : épisode mixte, D : épisode dépressif

L'analyse groupée évaluant les psychotropes en monothérapie *versus* placebo montrait une baisse significative du risque de rechute tout épisode confondu en cas de maintien du traitement de l'épisode aigu. Ce résultat portait sur huit études dont trois évaluaient les thymorégulateurs et cinq évaluaient les antipsychotiques. L'évaluation de l'aripiprazole et de l'olanzapine était faite par une seule étude par molécule (Keck 2007 et Tohen 2006). Seule, l'évaluation de la quétiapine a donné lieu à une analyse groupée (Young 2008 et McElroy 2008). Cette analyse montrait un risque de rechute tout épisode *versus* placebo diminué en cas de maintien de la quétiapine 300 mg (RR : 0,67 ; IC95% [0,49-0,90] ; p = 0,009 ; I² = 0% ; 2 études) et 600 mg (RR : 0,54 ; IC95% [0,36-0,81] ; p = 0,003 ; I² = 31% ; 2 études). Il n'y avait pas de différence en terme de rechute maniaque ou mixte (RR = 0,98 p = 0,94 et RR = 0,80 p = 0,47, respectivement pour la quétiapine 300 et 600 mg). Le risque de rechute dépressive était diminué par le maintien de la quétiapine 300 mg (RR : 0,55 ; p = 0,004) ou 600 mg (RR : 0,45 ; p = 0,002).

L'évaluation de la bithérapie *versus* comparateur (thymorégulateur ou lithium) a été réalisée à partir de six études : cinq évaluaient un antipsychotique associé à un thymorégulateur, une évaluait l'association de deux thymorégulateurs. Cette évaluation montrait un bénéfice du maintien de la thérapeutique utilisée lors de l'épisode aigu. Notons que l'évaluation de la récurrence maniaque seule et de la récurrence dépressive seule montraient des résultats divergents entre les études.

L'évaluation de la quétiapine associée à un thymorégulateur représentait plus de 50% du poids des méta-analyses. Cette association était évaluée par deux études précédemment détaillées (Vieta 2008 et Suppes 2009) et permettait une diminution du risque de récurrence, tout épisode confondu (RR : 0,38 ; $p < 0,01$), du risque de récurrence maniaque ou mixte (RR : 0,42; $p < 0,001$) ainsi que du risque de récurrence dépressive (RR : 0,48; $p < 0,001$). Là aussi, les autres antipsychotiques étaient évalués par une seule étude par molécule.

Tableau 8. Risque relatif des récurrences; méta-analyse (adapté de Vieta et col. 2011)

<i>Monothérapie</i>			
	<i>Tout épisode</i>	<i>Manie/mixte</i>	<i>dépressif</i>
Arp: Keck 2007	0,63*	0,50*	0,90
Olz: Tohen 2006	0,58*	0,40*	0,78
Qtp 300 mg[†]: Young 2008 et McElroy 2008	0,67*	0,85	0,55*
Qtp 600 mg[†]: Young 2008 et McElroy 2008	0,54*	0,78	0,45*
RLai : Quiroz 2010	0,54*	0,35*	1,41
Total (dont TR)	0,68*	0,65	0,70*
Bithérapie			
+Olz : Tohen 2004	0,60	0,69	0,59
Qtp : Vieta 2008 et Suppes 2009	0,38*	0,39*	0,41*
RLai : Macfadden 2009	0,50*	0,40*	0,66
Total (dont TR)	0,49*	0,42*	0,48*

Arp : Aripiprazole, **+Olz :** Olanzapine adjuvent, **Qtp :** Quetiapine, **RLai :** Rispéridone retard injectable, * : résultat significatif, [†] : Résultat groupé sur deux études, **TR :** thymorégulateur

Les résultats de cette méta-analyse sont limités par l'hétérogénéité des études incluses qui avoisinait un taux de 50% quel que soit l'évaluateur. Les raisons en sont les variations d'effectifs (de 37 à 703 patients), de durée de suivi (entre 26 et 130 semaines), des comparateurs (anticonvulsivants et/ou lithium ou placebo) et de polarité des épisodes index. Une revue critique réalisée par un collège de relecteurs du *centre for reviews and dissemination* (CRD) de l'université de York déplore l'absence d'évaluation méthodologique des études incluses (82). Comme nous

l'avons fait figurer dans le Tableau 7, nous pouvons dire à ce titre que les études de McElroy et de Young apparaissent être des essais de continuation. Ce type d'essai évalue la consolidation après un épisode aigu et non la récurrence thymique. Il apparaît évident qu'aucune comparaison n'est réalisable entre des études spécialement conçues pour évaluer la récurrence thymique sous traitement au long cours (Keck 2007, Tohen 2004 et 2006, Quiroz 2010, Macfadden 2009 : résultats principaux en terme de taux et de délai avant récurrence) et des études réalisées pour évaluer l'efficacité curative à court puis moyen terme (McElroy et Young 2010 : résultats principaux en terme de baisse du score MADRS). De même, les deux méthodologies d'évaluation des bithérapies n'étaient pas similaires (celle de Vieta et Suppes correspond à des essais de combinaison, et celle de Tohen à un essai de traitement adjuvant). La majorité des études étaient enrichies et discontinues. Par conséquent, les résultats de la méta-analyse n'apparaissent pas généralisables. Nous regrettons aussi l'absence d'analyse des effets indésirables qui, au vu de la faible efficacité mesurée, aurait permis d'évaluer une balance bénéfique/risque. Au vu du nombre et de l'importance de ces limites, l'interprétation des résultats doit être faite avec prudence.

5.2 Cipriani, Rendell, et Geddes 2010

Cette revue et méta-analyse étudiait l'olanzapine utilisé dans la prévention des récurrences bipolaires (83). Cette étude avait trois objectifs prédéfinis : déterminer l'efficacité préventive contre les récurrences maniaques, mixtes et dépressives, évaluer l'acceptabilité d'un traitement au long cours et déterminer le taux de mortalité chez les patients traités. Seuls, les essais randomisés et comparatifs étaient inclus. Les essais devaient cibler l'olanzapine, seule ou en association, prescrite au long cours, que l'olanzapine ait été efficace ou non lors d'un épisode maniaque antérieur. Les patients devaient avoir reçu un diagnostic de trouble bipolaire selon les critères DSM IV ou CIM-10. La recherche des études était réalisée dans les bases de données Cochrane, Medline, EMBASE, CINAHL et PsycINFO pour des articles publiés entre 1872 et juillet 2008. Les auteurs spécifient que le laboratoire Eli Lilly a été contacté pour inclure les études non publiées. Le critère principal de la méta-analyse était la durée estimée avant récurrence thymique conduisant à une sortie d'étude (résultat principal tel que défini dans les études incluses). Les critères secondaires étaient l'ajout d'une autre molécule, le délai avant rechute thymique, l'hospitalisation. L'acceptabilité du traitement par olanzapine était estimée par le taux global d'arrêt thérapeutique. La prolongation d'études ayant eu pour objectif l'évaluation de l'olanzapine en traitement curatif d'épisode maniaque était analysée séparément.

La revue avait identifié 189 essais, 122 n'étaient pas randomisés ou comparatifs, 36 étaient publiés plusieurs fois, 23 étaient des revues ou des rapports de cas cliniques et 11 ne ciblaient pas la

population prédéfinie. Au final, seul cinq essais ont été inclus pour l'analyse de l'efficacité et de l'acceptabilité :

- Tohen et col., 2003 (84): Dans cette étude, 251 patients déjà traités par olanzapine pour un épisode maniaque (YMRS \geq 20) étaient randomisés en deux groupes: olanzapine (5-20 mg/j ; N = 125) et divalproate de sodium (taux plasmatique entre 50 et 125 μ g/ml ; N = 126). Après une période de stabilisation de trois semaines, la rechute maniaque était évaluée en double insu durant un suivi de 47 semaines.
- Altamura et col., 2004 (85) : Dans cette étude, 33 patients ayant reçu un diagnostic de troubles bipolaire ou schizoaffectif étaient inclus puis randomisés en deux groupes: monothérapie par olanzapine ou divalproate de sodium. Ces patients étaient tous en phase euthymique. L'évaluation de la prévention des récurrence thymiques selon les critères DSM IV était faite en ouvert sur une période de six mois.
- Tohen et col., 2004 (74) (précédemment décrite) : Récidive sous bithérapie adjuvante olanzapine + thymorégulateur (n = 51) *versus* thymorégulateur + placebo (n = 48) durant 12 mois.
- Tohen et col., 2005 (61) (précédemment décrite) : Evaluation de rechute sous monothérapie après rémission sous bithérapie (lithium + olanzapine): olanzapine seule (n = 217) *versus* lithium seul (n = 214) durant 18 mois.
- Tohen et col., 2006 (62) (précédemment décrite) : Evaluation de la rechute sous olanzapine (n = 225) *versus* placebo (n = 136) durant 12 mois.

Les auteurs ont donc inclus une étude évaluant l'olanzapine *versus* le lithium, une étude *versus* valproate, une étude *versus* un thymorégulateur (lithium ou valproate) et deux études *versus* placebo. Parmi ces études, une évaluait la bithérapie et quatre la monothérapie.

L'évaluation de l'efficacité de l'olanzapine, seule ou en association, dans la prévention des récurrences thymiques tout épisode confondu ne montrait pas de différence significative avec le placebo (RR=0,68 ; IC95% [0.43-1.07]; p=0,09 ; deux essais, 460 participants). De même, aucune différence n'était retrouvée entre l'olanzapine et un thymorégulateur (RR=1,12 ; IC95% [0,46-2,70] ; p = 0,80; deux essais, 454 patients). L'olanzapine en monothérapie était efficace pour prévenir les épisodes maniaques (*versus* thymorégulateur : RR=0,59 ; IC95% [0,39-0,88] ; p=0,01 ; deux essais, 451 participants et *versus* placebo : RR=0,37 ; IC95% [0,24-0,57]; p < 0,00001 ; un essai, 369 patients). L'olanzapine utilisée en traitement adjuvant à un thymorégulateur ne montrait

aucun bénéfice en termes de nombre de rechutes maniaques ou dépressives. Le nombre de ré-hospitalisations était significativement diminué dans le groupe olanzapine que ce soit *versus* placebo ou lithium (RR=0,17 ; IC95% [0,04-0,82] ; $p < 0,03$; un essai, 361 participants et RR=0,62 ; IC95% [0,41-0,94] ; $p < 0,02$; un essai, 431 participants, respectivement). L'estimation de la tolérance montrait moins d'arrêt thérapeutique pour l'olanzapine (seule ou en association) que pour le placebo (seul ou en association). Les auteurs spécifient que la méta-analyse évaluant le délai des récurrences était rendue impossible par manque de données.

Le point fort de cette méta-analyse est la rigueur de son protocole. La revue est exhaustive. La qualité méthodologique des études a été évaluée. Les résultats s'appuient sur des études incluant de nombreux patients. La recherche de données non publiées a été faite (aucune étude incluse).

Les résultats de cette méta-analyse sont limités par le faible nombre d'études incluses. Les délais de récurrence, résultat principal de nombreuses études n'ont pu être analysés. De même, les auteurs regrettent l'impossibilité de prise en compte des co-prescriptions. La durée de suivi est aussi un facteur limitant : seul deux études évaluaient la récurrence thymique sur une durée supérieure à 12 mois. Aucun essai n'étudiait la récurrence après un épisode index dépressif. Le taux d'hétérogénéité était très élevé (autour de 60%). Les différences de protocoles ont été détaillées précédemment. Soulignons qu'une étude avait inclus des patients souffrant de trouble schizo-affectif. Les auteurs spécifient que parmi les cinq essais, quatre étaient sponsorisés par le laboratoire produisant l'olanzapine et que trois d'entre eux étaient enrichis (Tohen *et al.* 2004, 2005, 2006). Les essais sponsorisés représentaient 97,5% des patients inclus.

Ces limites méthodologiques poussent les auteurs à conclure que l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine ne peuvent être comparées à celle d'un thymorégulateur. La méta-analyse ne retrouvait aucune différence entre le placebo et l'olanzapine en termes de récurrence thymique. L'efficacité de l'olanzapine seule, utilisée en prévention des phases maniaques, chez des patients ayant précédemment répondu à ce traitement durant l'épisode index et étant résistant à un thymorégulateur, apparaît confirmée.

5.3 Popovic et col. 2011

Cette publication évaluait l'efficacité des psychotropes en prévention des récurrences thymiques via l'évaluation du nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter pour prévenir une récurrence (NNT) (86). La revue était effectuée sur les bases de données Pubmed jusqu'en 2010. Seuls ont été inclus les essais cliniques *versus* placebo d'une durée supérieure à six mois. Les essais n'utilisant pas d'échelles standardisées, non spécifiques au trouble bipolaire ou avec un effectif insuffisant (médiane inférieure à 16,5 patients par bras) étaient exclus. Sans être une méta-analyse comparative, l'analyse des données de réduction du risque absolu permettait de calculer le NNT.

Quinze études sur les 67 initialement identifiées ont été incluses. Tous les essais avaient un protocole de prévention des récurrences. Tous les essais évaluant les antipsychotiques ont été présentés précédemment. Le Tableau 7 en récapitule les méthodologies. La taille de l'effet était importante pour l'olanzapine en prévention des rechutes, tout épisode confondu, et modérée pour la prévention des rechutes maniaques. La quétiapine avait un effet important dans la prévention des rechutes, tout épisode confondu, ainsi que dans la prévention des rechutes maniaques, et un effet modéré pour les rechutes dépressives. L'association de la quétiapine et d'un thymorégulateur montrait une taille d'effet importante en prévention des récurrences tout épisode confondu. La rispéridone retard injectable a montré une taille d'effet modérée pour la prévention de la rechute tout épisode confondu ainsi que pour un épisode maniaque. En combinaison avec un thymorégulateur, elle montrait une efficacité modérée en prévention de la rechute, tout épisode confondu. Toutes les autres mesures d'association ont montré des tailles d'effets moindres (≥ 5). Elles sont présentées dans le Tableau 8.

Sans être une réelle méta-analyse, l'étude de Popovic et col. permet une évaluation simple en termes de NNT. C'est la seule étude du genre. La revue est exhaustive. Cependant, la validité externe de cette étude apparaît limitée par l'impossibilité de comparer les résultats. Comme nous l'avons précédemment exposé, indépendamment de la molécule utilisée, la durée de la phase de stabilisation modifie le délai de récurrence. Seules, trois études ont une durée de stabilisation similaire (cf. Tableaux 4 et 5). Notons que cette durée n'est pas spécifiée dans les publications sur la rispéridone. De même, la comparabilité est altérée par l'écart des définitions de la récurrence (l'écart maximal repéré est de huit points à la YMRS pour les études sur la quétiapine et la rispéridone).

Tableau 9. Evaluation des récurrences thymiques : Méthodologie et NNT

<i>Etude</i>	<i>Populat ion</i>	<i>Episode index</i>	<i>Suivi max.</i>	<i>Réccurrence</i>	<i>NNT</i>		
					<i>T</i>	<i>M/Mi</i>	<i>D</i>
Arp : Keck 2007	161	M/Mi	100	Rechute: Hospitalisation, modification thérapeutique, rechute	6*	7*	50
Olz+TR: Tohen 2004	99	M/Mi	78	Réccidive : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D \geq 15 ou hospitalisation ou modification thérapeutique	6	12	6
Olz: Tohen 2006	361	M/Mi	48	Rechute : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D \geq 15 ou hospitalisation	3*	5*	12
Qtp+TR : Suppes 2009	623	M/Mi/D	104	Réccidive : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D \geq 20 ou hospitalisation ou modification thérapeutique	4*	9*	6*
Qtp+TR : Vieta 2008	703	M/Mi/D	104	Réccidive : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D \geq 20 ou hospitalisation ou modification thérapeutique	4*	7*	7*
Qtp: Weisler 2008	1226	M/Mi/D	104	Rechute : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D \geq 20 ou hospitalisation ou modification thérapeutique	3*	3*	4*
RLai+TR : Macfadden 2009	124	M/Mi	52	Rechute : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D $>$ 15 ou hospitalisation ou aggravation de la CGI ou modification thérapeutique	5*	8*	16
RLai : Quiroz 2010	203	M/Mi	104	Rechute : Symptomatique ou YMRS ou HAM-D $>$ 12 ou hospitalisation ou modification thérapeutique	4*	4*	26

Arp : Aripiprazole, Rlai : Rispéridone retard injectable, Qtp : Quetiapine, Olz : Olanzapine, M : épisode maniaque, Mi : épisode mixte, D : épisode dépressif. NNT : nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter, * : Résultat significatif

5.4 Frecska et col. 2012

Cette méta-analyse étudiait le délai de réccidive tout épisode confondu, avec ou sans traitement (87). Les stratégies thérapeutiques, placebo, mono ou bithérapie (antipsychotique + thymorégulateurs, bithérapie thymorégulatrice, pharmacothérapie + psychothérapie) étaient évaluées tout au long du suivi de quarante mois. L'inclusion de 28 études a été réalisée par une recherche Pubmed sélectionnant des articles publiés entre 1997 et 2012. L'objectif des articles devait être l'évaluation du traitement de maintenance dans les troubles bipolaires ou schizo-affectifs. La durée s'écoulant avant la réccidive thymique devait être exprimée sous forme d'une

courbe de survie. La méthode statistique était atypique, les auteurs ont réalisé des courbes de survies composites via les données schématiques des courbes originelles.

De cette manière, 5231 patients ont été inclus. La courbe de survie composite couvrait 40 mois. La bithérapie s'est montrée supérieure à la monothérapie, tant en terme de taux de rechute à un an (48% versus 35%) et à deux ans (57% versus 42%), qu'en terme de délai avant récurrence (Log-Rank test : $\chi^2 = 55.2$, $df = 1$, $p < 0,001$). Il fallait traiter six patients par monothérapie et trois patients par bithérapie pour obtenir un patient indemne de récurrence à 40 mois (NNT = 6, IC95% [5,9-6,1] et NNT = 3, IC95% [2,9-3,1] respectivement).

Cette méta-analyse est intéressante car elle inclut un grand nombre d'études de longue durée dont le critère principal d'évaluation est homogène. Elle est limitée par la méthode d'évaluation choisie. Les auteurs ont reconstruit des valeurs quantitatives par l'intermédiaire des courbes de survie. Ils stipulent que cette estimation serait très fiable si les graphiques originels indiquaient le nombre de sujets restants (données *at risk*); à défaut de cela, les résultats de cette étude sont imprécis. L'autre limite réside dans l'hétérogénéité des études incluses en termes de population, de thérapeutique et de durée de suivi (de 6 à 144 mois). Notons que seule, la moitié des études incluses évaluait un traitement par antipsychotique (deux étudiaient l'aripiprazole, six l'olanzapine, deux la quétiapine, une la palipéridone, trois la rispéridone, une la ziprazidone). Les résultats peuvent ne pas être généralisables à la sous-population traitée par antipsychotique en prévention des récurrences.

5.5 Synthèse

Parmi les études détaillées ici, seule une méta-analyse était spécifique aux antipsychotiques utilisés en traitement d'entretien du trouble bipolaire. Peu d'essais cliniques sont disponibles : seul un essai évalue l'aripiprazole, rendant impossible l'évaluation de cette molécule par méta-analyse. Les quatre méta-analyses existantes confirment les données des essais cliniques. Cependant, l'hétérogénéité des protocoles rend les comparaisons difficiles. Pour une même molécule, les résultats peuvent diverger selon le type de prévention étudié (prévention d'épisode maniaque non significatif dans les études de EMBOLDEN). Les antipsychotiques en monothérapie ont un effet anti-maniaque prolongé dans le temps. L'association avec un thymorégulateur montre des résultats décevants. Les évaluations de la quétiapine en monothérapie ou en association avec un thymorégulateur sont peu concluantes. Nous retrouvons une baisse du risque relatif (Vieta 2011) mais une augmentation du NNT (Popovic 2011). L'ajout d'olanzapine à un thymorégulateur n'apporte aucun bénéfice clinique. Notre pratique clinique ainsi que des études de pharmaco-épidémiologie nous confirment que l'association d'un antipsychotique à un thymorégulateur est

fréquemment utilisée (88). De même, l'ajout d'un antipsychotique est plus fréquent que la modification de la monothérapie initiale (89). Au vu du faible niveau de preuve retrouvé ici, et à l'instar de la *World Psychiatric Association* (90) nous posons la question du bienfondé de cette pratique. Ces méta-analyses n'évaluaient pas les bithérapies selon le sous-type clinique de trouble bipolaire. Il est probable que des différences d'efficacité soient présentes. La comparaison à un thymorégulateur n'a pas été rendue possible par ces méta-analyses. La réduction du risque de récurrence *versus* placebo est assez homogène entre les études, elle avoisine 40%.

Le bénéfice à maintenir un antipsychotique apparaît modéré. L'évaluation du risque lié à la durée d'exposition reste à évaluer.

6 Évaluation de la tolérance : revue narrative

Un traitement au long cours doit être efficace mais aussi particulièrement bien toléré par l'organisme. Durant ces quinze dernières années, que ce soit par leur effet agoniste D₂ partiel ou par leur effet sérotoninergique, les antipsychotiques de seconde génération ont été plébiscités pour avoir une meilleure tolérance que les neuroleptiques (91)(92). Ce chapitre a pour objectif de détailler les effets secondaires qui apparaissent au long cours et de faire état des spécificités liées au trouble bipolaire.

6.1 Effets métabolique et cardiovasculaire

De nombreuses études ont montré que, chez les patients atteints de schizophrénie, les antipsychotiques de seconde génération étaient associés à une augmentation du risque de syndrome métabolique (93). Ce risque serait similaire chez les patients atteints de trouble bipolaire (94). Une méta-analyse d'étude évaluant la survenue du syndrome métabolique dans une population atteinte de trouble bipolaire a été menée par l'équipe de Vancampfort (95). Leur revue de littérature a été effectuée sur les bases de données MEDLINE, PsycINFO, EMBASE et CINAHL jusqu'en avril 2012. Elle ciblait les études évaluant le syndrome métabolique, chez des patients atteints de trouble bipolaire, quel que soient leur traitement ou leur lieu de soin. La recherche préliminaire identifiait 989 publications. Après relecture des méthodologies utilisées, 81 études issues de 37 publications ont été sélectionnées. Parmi celles-ci, six étaient spécifiques à l'utilisation des antipsychotiques.

Cette méta-analyse a inclus 6983 patients âgés de 43 ans et malades depuis 13 ans en moyenne. La méta-analyse des données, tout traitement confondu, montrait que 37% des patients présentaient un syndrome métabolique, le risque en était augmenté par rapport à la population générale (OR = 1,98; IC95% [1,74-2,25]). Ce risque était encore majoré par la présence d'un traitement antipsychotique (OR = 1,72 ; IC95% [1,24-2,38]). Près de la moitié des patients traités par antipsychotique de seconde génération avait un syndrome métabolique (45%).

Cette méta-analyse est d'une méthodologie exemplaire. Elle inclut de très nombreuses études dont la relecture méthodologique assure l'homogénéité. La population était exclusivement composée de patient atteint de trouble bipolaire de type I. L'analyse de la population traitée par antipsychotique de seconde génération était effectuée selon une méthodologie de « groupage » de données (six études). Plus que l'exposition aux antipsychotique de seconde génération, la situation géographique était le principal facteur modifiant la prévalence du syndrome métabolique.

Outre le risque de syndrome métabolique, les études de pharmacovigilance ont identifié une augmentation du risque de diabète, de prise de poids et d'hyperglycémie, conduisant la Haute Autorité de Santé (HAS) (96) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (97) mais aussi la *Food and Drug administration* (FDA) (98)(99)(100)(101) et l'*European Medicines Agency* (EMA) (102) à émettre des réserves quant à l'innocuité de ces thérapeutiques utilisées au long. Un suivi métabolique (surveillance du poids, de la tension artérielle, de la glycémie et du bilan lipidique) a été recommandé pour l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone, la clozapine et la ziprazidone. En 2003 de telles alertes avaient été faites pour encourager la surveillance du bilan lipidique. Une étude sur base de données, comparant la surveillance biologique des antipsychotique de seconde génération avant et après les mises en garde de 2003 faites par la FDA, l'APA et l'ADA (*American Diabetes Association*) montrait une faible efficacité de celles-ci (103). Sur les 109 451 patients ayant initiés un antipsychotique entre 2002 et 2005, les prescriptions de bilan lipidique n'avaient que très légèrement augmenté (+ 1,7%; p = 0,02). Seuls 10% des patients bénéficiaient d'un bilan lipidique dans une fourchette de deux mois autour de l'introduction d'antipsychotique de seconde génération. Le changement le plus significatif était la baisse des prescriptions d'olanzapine au profit de l'aripiprazole. En France, une étude similaire mais spécifique aux patients atteints de trouble bipolaire évaluait la surveillance du risque métabolique après instauration d'un antipsychotique. L'analyse des bases de données de remboursement du Régime Social des Travailleurs Indépendants (RSI) entre 2002 et 2004 montrait que seuls 12% des patients traités par antipsychotiques avaient eu un bilan métabolique à l'initiation puis à trois mois tel que recommandé par l'*American Psychiatric Association* (104).

L'élévation du risque cardio-vasculaire chez les patients traités par antipsychotique de seconde génération n'est quant à lui plus à démontrer. L'*European Psychiatric Association* (EPA), l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) et l'*European Society of Cardiology* (ESC) constatent qu'indépendamment des antipsychotique de seconde génération, les patients souffrant d'un trouble bipolaire ont un risque cardio-vasculaire élevé. Elles insistent sur le fait que ces risques coronariens sont modifiables. Afin de ne pas potentialiser ce risque, elles proposent d'éviter les antipsychotique de seconde génération en cas d'antécédents cardio-vasculaire personnels ou familiaux. Chez un patient traité par antipsychotique de seconde génération, une prise de poids de plus de 7% à six semaines indiquerait l'arrêt de celui-ci. En cas d'arrêt impossible et quels que soient les autres facteurs de risque, les recommandations relatives aux patients à haut risque cardio-vasculaires devraient être suivies (TA < 140/90 mm Hg, IMC < 25, périmètre abdominal < 102 cm pour les hommes ou 88 cm pour les femmes) et associées à l'introduction d'un traitement par statine (pour un objectif de LDL < 3 mmol/l)(105).

Il est évident que l'évaluation de la balance bénéfice/risque doit être judicieusement discutée avant de maintenir un antipsychotique de seconde génération en prévention des récurrences thymiques.

6.2 Effets extrapyramidaux et syndrome malin

Malgré des recherches approfondies, nous n'avons trouvé qu'une seule publication évaluant le syndrome malin chez des patients bipolaires. Cette étude de pharmacovigilance était basée sur 50 rapports de cas hospitaliers dénombrés entre 1998 et 2002. Le risque de syndrome malin était augmenté chez les patients traités par antipsychotique (OR : 2,36; IC95% [1,08-5,19]).

Très peu d'études évaluant le syndrome extrapyramidal (SEP) sont spécifiques au trouble bipolaire. Nous avons retrouvé une étude observationnelle cherchant à évaluer le risque de SEP chez des patients hospitalisés pour trouble bipolaire et traités par antipsychotique de seconde génération. Cinquante et une expositions à un antipsychotique de seconde génération chez 37 patients ont été répertoriées via l'analyse de données d'un essai clinique ouvert effectué à la clinique spécialisée *Cambridge Health Alliance* (106). La durée moyenne d'exposition à un antipsychotique de seconde génération était de 26 semaines. Plus des deux tiers des patients (67%) avaient eu un effet extrapyramidal moyen ou sévère selon les échelles *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS), *Barnes Akathisia Rating Scale* (BARS), et the *Simpson-Angus Scale* (SAS). Le traitement avait dû être arrêté chez 31%. Le niveau de preuve est faible, cependant ces

résultats montrent que la majorité des patients bipolaires exposés aux antipsychotiques de seconde génération subissent des effets indésirables dopaminergiques.

Les essais cliniques évaluant l'efficacité des antipsychotiques de seconde génération, précédemment décrits, comprenaient des mesures du syndrome extrapyramidal par l'intermédiaire des échelles standardisées SAS, BARS et AIMS. Durant les phases menées en insu, seule l'étude sur l'aripiprazole (65) rapportait une différence significative avec le placebo ; 22% des patients sous aripiprazole et 15% des patients sous placebo présentaient un SEP. Le traitement au long cours par olanzapine ou quétiapine, en monothérapie, était associé à un risque de SEP dans 4,5% (62)(59) des cas, sans différence avec le placebo. En bithérapie, la combinaison quétiapine et thymorégulateur était associée à 5 (59) ou 10% (75) de SEP, là aussi sans différence avec le placebo. Bien que les antipsychotiques de seconde génération soient peu pourvoyeurs de SEP, un biais de sélection pourrait expliquer ces chiffres extrêmement bas. Seuls, les patients répondeurs et tolérants à la molécule en phase aiguë, étaient inclus dans les phases menées en insu. Notons qu'en dépit de cela, 70 à 78% des patients présentaient des effets indésirables, en phase ouverte (59) comme en phase d'insu (65). Hormis pour l'aripiprazole, l'absence de différence significative versus placebo est retrouvée pour les dyskinésies, les tremblements, la constipation et la sécheresse buccale. Les patients sous placebo avaient donc autant d'effets indésirables dopaminergiques que les patients traités par quétiapine ou olanzapine. Cette constatation fait suggérer un éventuel effet sevrage. Rappelons qu'un effet sevrage aurait pu être favorisé par le protocole discontinu (arrêt de l'antipsychotique de seconde génération au jour 1 de la phase d'insu). Les effets rebond et de sevrage des antipsychotiques de seconde génération sont très peu évalués par les essais cliniques mais les études psychopharmacologiques sont de plus en plus nombreuses. A ce titre, la revue de littérature conduite par l'équipe de Cerovecki (107) met l'accent sur la contradiction entre fréquence et méconnaissance de ces effets. Ces effets seraient dépendants des molécules utilisées cependant l'arrêt progressif est recommandé.

Les propriétés dopaminergiques varient entre les molécules. Parmi les trois antipsychotiques de seconde génération évalués dans ce travail, l'aripiprazole paraît être la molécule la plus pourvoyeuse d'akathisies et de SEP. Les patients bipolaires traités par antipsychotique de seconde génération sont exposés à des effets secondaires extrapyramidaux, que ce soit à l'introduction ou à l'arrêt des antipsychotiques de seconde génération.

6.3 Récurrence thymique au sevrage

Les essais cliniques précédemment détaillés ont bien souvent un protocole discontinu et permettent d'estimer un effet de sevrage à l'entrée, en phase d'insu. Comme il a été exposé dans l'évaluation de l'efficacité, les récurrences thymiques tout épisode confondu, et la rechute maniaque étaient significativement plus fréquentes et plus rapides dans les groupes placebo. Les courbes de survie de ces types de rechute montrent une différence prolongée dans le temps ; cependant nous remarquons que les rechutes thymiques sous placebo apparaissent principalement dans les huit premières semaines (environ 25% de rechutes pour l'aripiprazole, environ 35% pour la quétiapine, près de 40% pour l'olanzapine). Un effet rebond apparaît possible.

Les mesures de récurrence de polarité inverse à l'épisode index n'ont jamais montré de différences significatives (cf. Tableau 6). L'aspect des courbes de récurrence dépressive est quant à lui peu homogène entre les molécules. Un effet rebond inducteur d'épisode apparaît possible et mériterait une évaluation spécifique.

6.4 Virage de l'humeur sous traitement

Un effet inducteur de virage de l'humeur a longtemps été discuté chez les patients traités par antipsychotique de première génération. L'équipe de Tohen a évalué le bénéfice à la poursuite de perphénazine en combinaison avec un thymorégulateur (108). Le maintien de cette molécule après un épisode maniaque était associé à une récurrence dépressive plus rapide que l'arrêt de cette thérapeutique. Aucun bénéfice n'avait été retrouvé au maintien de cette bithérapie au long cours. La principale conclusion des auteurs est que le maintien de ce neuroleptique pourrait favoriser le virage dépressif. L'évaluation de cet effet secondaire chez les patients traités par antipsychotique de seconde génération est peu présente dans la littérature, nous n'avons retrouvé aucune étude spécifiquement conçue pour évaluer le virage (ni même la récurrence de pole opposé). Un résultat secondaire d'une étude évaluant l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine *versus* halopéridol en monothérapie montre que le virage dépressif était significativement plus rapide chez les patients traités par halopéridol (109). En 2012 une équipe française effectuait une revue de la littérature afin d'évaluer le risque de virage hypomaniaque ou maniaque chez des patients traités par antipsychotique de seconde génération (110). Seuls quatre essais cliniques évaluant l'effet des antipsychotiques de seconde génération durant un épisode dépressif aigu comprenaient une mesure du virage maniaque. Aucune différence significative n'a été retrouvée avec le placebo.

Le virage de l'humeur n'est pas directement étudié pas les essais précédemment détaillés ; cependant, l'étude effectuée par Tohen en 2004 retrouvait que la dépression était l'effet indésirable, induit par l'ajout d'Olanzapine, le plus fréquent (37%). Le risque de dépression induite était augmenté par rapport à la monothérapie par thymorégulateur (RR : 8,1 ; IC95% [-10,4-26,6]). Notons que ce résultat secondaire n'est pas discuté et que les auteurs ne détaillent pas la méthodologie d'évaluation du lien entre cet effet et la molécule. De même, l'étude de Marcus évaluant l'association de l'aripiprazole à un thymorégulateur spécifie aussi que l'effet indésirable ayant conduit à une sortie d'étude le plus fréquent était la manie ou la dépression (71). En monothérapie, Keck (64) ne retrouvait pas d'effet dépressogène mais l'effet secondaire le plus fréquent était la manie induite (12%). Ce résultat n'est pas discuté par les auteurs mais l'hypothétique effet stimulant de l'aripiprazole pourrait en être l'explication. Les études de Suppes (75), Tohen (62), Vieta (76) et Weisler (59) ne détaillent pas cet éventuel effet secondaire thymique.

Cliniquement, le risque de virage chez des patients traités par antipsychotique de seconde génération n'apparaît pas évident; cependant, il serait nécessaire d'en approfondir la recherche pour le bénéfice des patients.

6.5 Effets cognitifs

A court terme, les antipsychotiques de seconde génération ont des effets neurocognitifs délétères mais réversibles à l'arrêt du traitement. La toxicité neurologique ou l'effet cognitif au long cours sont peu connus et d'autant moins chez les patients souffrant de trouble bipolaire. Une revue de littérature récente faisait l'état des effets neurocognitifs des antipsychotiques de seconde génération et constatait le manque d'études au long cours (111). Le Tableau 9 synthétise les résultats des sept publications que nous avons retrouvées. Deux évaluent spécifiquement les effets des antipsychotiques de seconde génération en traitement d'entretien. L'étude de Jamrozinski (112) évaluait les effets cognitifs de plusieurs types de molécules mais une analyse post-hoc était spécifique aux antipsychotiques de seconde génération. Celle de Duffy et col. (113) évaluait l'efficacité thymorégulatrice de la quétiapine chez les adolescents mais comprenait des évaluations cognitives tout au long du suivi. L'étude de Bourne (114) est une méta-analyse regroupant les données de l'ensemble des thérapeutiques utilisées dans le trouble bipolaire, mais des analyses par régression linéaire permettaient de comparer les résultats par molécule.

Le Tableau 10 met en évidence le fait que le traitement par antipsychotique de seconde génération est associé à une baisse de la performance cognitive tout au long de la prescription. Des altérations cognitives sont retrouvées dans toutes les publications mais apparaissent hétérogènes

entre les molécules et entre les études. Les études sont bien souvent réalisées sur de faibles effectifs, ainsi leur niveau de preuve est faible. La sévérité des atteintes cognitives apparaît somme toute modérée.

Tableau 10. Effet cognitif des antipsychotiques de seconde génération utilisés en prévention des récurrences thymiques

<i>Etude</i>	<i>Population (n)</i>	<i>Méthode</i>	<i>Performances cognitives</i>	<i>Evaluation cognitive</i>
Bourne 2013 (114)	2876 31 études	Méta-analyse 1267 TB vs. 1609 contrôles 209 avec AP2G, 537 sans	AP2G < témoins pour VLT Li = AD = témoins AC = témoins (WCST diminué)	Apprentissage verbal, mémoire de travail, flexibilité et vitesse de traitement.
Kozicky 2012*	47	Patients TB euthymiques vs. sujets sains 17 TR, 15 Risp, 15 Qtp, 28 Sains	Risp < TR ou TR+Qtp pour mémoire de travail, flexibilité et apprentissage verbal	Fonction exécutives Apprentissage verbal
Torrent 2011 (115,116) Long cours : Adulte	119	Cohorte prospective Patients TBI euthymiques vs. sujets sains 26 Olz, 12 Qtp, 30 Risp, 16 NT, 35 sains	NT > AP2G Qtp > Olz/Risp pour mémoire verbale	Attention, mémoire verbale, fonctions exécutives
Duffy 2009 (113) Long cour : Adolescent	21 (13 – 20 ans)	Cohorte prospective : Score à 12, 24, 48 semaines Qtp monothérapie (moy : 300mg) et euthymique vs. sains	Fonctions cognitives comparables au groupe témoin	Vitesse de traitement
Jamrozinski 2009 (112) Long cours	80	Observationnel 40 TBI euthymiques vs. 40 sujets sains AP2G (n = 18) vs. sujet sains. Autres traitements (n = 22) vs. sujets sains	Moindre performance chez les patients traités par AP2G. Score au test TOL diminué si traitement au long cours. Autre traitement = sains	Fluence et reconnaissance verbale. Planification de taches
Yurgelun-Todd 2002* Long cours	167 TBI phase maniaque suivi 47 semaines.	Prospective self-report Olz vs. Dvp	Olz > Dvp	Résolution de problème, mémoire, attention, concentration
Reinares 2000 Long cours	20 TB I ou II euthymiques sous AP depuis 6 mois	Observationnel Risp (n = 11) vs. AP1G (n = 9)	TMT : Risp > AP1G Risp = AP1G pour autres mesures	Mémoire, attention

TB : trouble bipolaire, **Olz** : Olanzapine, **Qtp** : Quetiapine, **Risp** : Risperidone, **NT** : Patients non traités, **Dvp** : Divalproate, **APIG** : Antipsychotique de première génération, **TOL** : Tower of London, **TMT** : Trail making test, **VLT** : Verbal Learning Task, moy : moyenne, * : Adapté de revue de littérature de Diaz et col. 2012

L'évaluation des effets secondaire au long cours, de la réversibilité à l'arrêt du traitement, des effets dose-dépendants ou temps-dépendants reste incertaine et devrait être encouragée.

6.6 Comportement suicidaire

Des études menées chez des patients souffrant de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif ont montré une baisse du risque suicidaire chez les patients traités par clozapine (117). Cette baisse du risque suicidaire n'était par retrouvée chez les patients traités par rispéridone, olanzapine ou quetiapine (118). La suicidalité sous traitement antipsychotique de seconde génération au long cours est peu étudiée chez des patients souffrant de trouble bipolaire.

Yerevanian et col. ont mené une étude rétrospective chez 405 anciens combattants atteints de trouble bipolaire (119). Le risque de suicide était élevée chez les patients traités par monothérapie d'antipsychotique de seconde génération, intermédiaire chez les patients sous bithérapie associant antipsychotique de seconde génération et thymorégulateur, et faible chez les patients traités par thymorégulateurs seuls (respectivement mesurée à 33, 12 et 3,5 / 100 patient-année). Le risque suicidaire était neuf fois plus important chez les patients traités par antipsychotique de seconde génération seul *versus* TR seul. Aucune différence n'était retrouvée entre les différents antipsychotiques de seconde génération. Le lien de causalité entre prescription d'un antipsychotique de seconde génération et suicide n'est pas évalué par cette étude ; du fait de leur effet sédatif, les antipsychotique de seconde génération ont pu être préférentiellement prescrits chez des patients identifiés à haut risque suicidaire.

L'étude de Ahearn et col, elle aussi rétrospective et menée chez des anciens combattants atteints de trouble bipolaire (n = 1 306), retrouvait un taux de tentative de suicide plus élevé chez les patients traités par monothérapie d'antipsychotique de seconde génération (24%) *versus* lithium (15%) (120).

L'équipe de Yood a mené une étude sur base de données de remboursement chez 20 489 patients atteints de trouble bipolaire et nouvellement traités par un antipsychotique de seconde génération. L'objectif était la comparaison entre les patients traités par aripiprazole et ceux traités par un autre antipsychotique de seconde génération (121). Les antipsychotiques de seconde génération pouvaient être utilisés en monothérapie ou associés à un thymorégulateur. Les taux de tentative de suicide retrouvés étaient de 21 pour 1000 patient-années pour l'aripiprazole, 24 pour

l'olanzapine, 32 pour la quétiapine et 20 pour la rispéridone. Le risque suicidaire était similaire quel que soit l'antipsychotique de seconde génération utilisé. Notons que cette étude était sponsorisée par l'industrie pharmaceutique.

Tel que spécifié dans la revue de Yerevanian et col., il semble que les données actuelles ne permettent pas d'évaluer avec fiabilité le lien entre risque suicidaire et traitement antipsychotique de seconde génération (118).

Les effets secondaires chez les populations gériatrique et obstétrique ne seront pas développés dans ce travail.

6.7 Synthèse

Le développement des antipsychotiques de seconde génération est une avancée pharmacologique certaine. Afin de supplanter les antipsychotiques de première génération, leur bonne tolérance clinique a été mise en avant. Ils sont maintenant utilisés en pratique courante depuis plus d'une décennie. Ce délai aura été nécessaire pour mettre en évidence des effets indésirables sévères.

7 Epidémiologie et coût du traitement au long cours

Comme nous avons pu le voir, les antipsychotiques de seconde génération font débat au sujet de leur efficacité et de leur tolérance. Si le coût unitaire de ces thérapeutiques est élevé, la balance coût-efficacité est toujours incertaine. Le coût d'une pathologie chronique est souvent important, mais qu'en est-il du trouble bipolaire ? Nous détaillerons ici des études médico-économiques et des études pharmaco-épidémiologiques.

7.1 Estimation du coût

7.1.1 Coût du trouble bipolaire

En France, le coût direct lié aux hospitalisations des patients atteints d'un trouble bipolaire de type I a été estimé à 1,3 milliard d'euros pour l'année 1999 (122). Notons que les calculs de coût ont été effectués pour une faible prévalence (0,82%). En 2003, une étude du coût également lié aux hospitalisations (hôpital Saint Anne à Paris) retrouvait un coût de 226 467 euros pour 100 000

habitants (123). En 1998 et sur une période de trois mois, le coût direct lié à chaque épisode maniaque ayant mené à une hospitalisation aurait été de 22 297 euros (124).

Le coût directement lié à la maladie et aux hospitalisations qu'elle nécessite pour être traitée est donc important. Cependant, les coûts indirects représenteraient 80% du coût total de la maladie (125). Les évaluations de coût, de dépenses, de productivité des patients atteints de maladie est un sujet sensible en France; ce n'est pas le cas dans tous les pays. Nous avons retrouvé deux études évaluant le coût global lié au trouble bipolaire. Le coût global correspond au coût direct lié aux soins et au coût indirect lié au handicap social et au manque de productivité. Un tel coût total a été évalué à deux milliards de livres sterling pour l'année 1999 au Royaume-Uni (126) et à 5,8 milliards d'euros pour l'année 2002 en Allemagne (127).

Nous n'avons retrouvé aucune étude menée en France évaluant le coût global, ni même la balance coût-efficacité des molécules prescrites en traitement d'entretien du trouble bipolaire. Selon des données de l'assurance maladie sur les pathologies reconnues comme une affection de longue durée (ALD), le coût annuel direct par patient bipolaire bénéficiant du statut de l'ALD était, en 2009, de 8 255 euros, répartis en 5 336 euros lié aux soins hospitaliers dans le public et 2 294 euros liés aux soins de ville. A titre de comparaison, un patient atteint de diabète non insulino-dépendant représentait un coût annuel comparable en ambulatoire (2 488 euros) et un coût total bien moindre (4 289euros) (128).

7.1.2 Coût lié au traitement médicamenteux

Rappelons que moins de la moitié des traitements de fond disponibles sont « génériques ». Les antipsychotiques sont les plus onéreux, puis viennent les thymorégulateurs anticonvulsivants et, enfin, le lithium. Le Point de repère n°34 de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (129) indique que les antipsychotiques sont passés devant les antidépresseurs en terme de coût lié au traitement en psychiatrie (les antipsychotiques représentent 438 millions d'euros de dépenses remboursés en 2009).

Tableaux 11. Médicament du trouble bipolaire, prix unitaire remboursé

MEDICAMENT	PRIX PRINCEPS / GENERIQUE	COUT JOURNALIER*
Aripiprazole	108,08 (28cp)	3,85 à 7,70
Olanzapine	99,74 / 58,60 (28cp)	2,09 à 7,12
Quetiapine	63,85 (30cp)	2,3 à 6,12
Rispéridone	43,48 / 30,80 (30cp)	1,03 à 7,24
Carbamazépine	5,96 / 5,87 (30cp)	0,20 à 0,40
Divalproate de sodium	42,02 (90cp)	0,94 à 1,87
Valpromide	6,56 (30cp)	0,66 à 1,31
Lamotrigine	31,6 / 12,43 (30cp)	0,83 à 4,21
Lithium	9,57 (60cp)	0,21 à 0,49

* : Fourchette des posologies minimale et maximale

L'olanzapine est le seul antipsychotique à être « générique ». Toutefois, le générique reste beaucoup plus cher que les traitements non antipsychotiques. Toutes molécules confondues, le coût journalier peut se situer entre 0,21 euros pour le lithium d'action prolongé et 11,6 euros pour l'aripiprazole. De façon simpliste, nous pouvons dire qu'en termes de dépense médicamenteuse brute, 55 patients traités par lithium coûteraient le même prix qu'un patient traité par aripiprazole.

7.2 Etudes pharmaco-épidémiologiques d'utilisation

L'observation pharmaco-épidémiologique a été rendue possible par l'obtention des AMM des antipsychotiques dans le trouble bipolaire. En effet, même si nous avons vu que de telles prescriptions ont toujours existé hors AMM, il est maintenant plus aisé de faire le lien entre diagnostic de trouble bipolaire et prescription d'antipsychotiques. Parmi les études présentées ici, quatre quantifient les pratiques de prescriptions et une en évalue les répercussions.

Une étude de Pillarella et col. a évalué les pratiques de prescription des antipsychotiques de seconde génération dans le trouble bipolaire avant et après l'AMM de l'olanzapine aux USA (7). Une base de données d'audit mensuel des consommations médicales menées auprès de 4 800 médecins par l'entreprise IMS Health a été utilisée. Il s'agissait des données de consultations médicales au terme desquelles une prescription d'antipsychotique était effectuée chez des patients identifiés comme souffrant d'un trouble bipolaire. Les années 1998 et 2009 étaient comparées. Le nombre des consultations pendant lesquelles des patients bipolaires recevaient un traitement par antipsychotique augmentait de 18% (3,7 millions) à 49% (7,8 millions). Les patients traités par thymorégulateurs étaient moins nombreux en 2009 (67%) qu'en 1998 (82%). La monothérapie par

antipsychotique était bien plus fréquente en 2009 (27%) qu'en 1998 (7%), la part des bithérapies associant un antipsychotique et un thymorégulateur diminuait de 77% à 47%. Ainsi, en 2009, 53% des prescriptions d'antipsychotiques n'étaient pas associés à un thymorégulateur. En 2009, un antidépresseur était prescrit chez 38% des patients traités par antipsychotiques. Durant l'année 2000, date d'obtention d'AMM de l'olanzapine, les prescriptions de cette molécule ont augmenté de 92%. Les prescriptions des autres antipsychotiques ont aussi augmenté de manière significative (+42%).

Cette étude est d'une fiabilité clinique incertaine. Cependant, elle permet d'observer les pratiques de prescription chez de très nombreux professionnels. L'augmentation des prescriptions d'antipsychotiques aux USA a fortement augmenté durant les dix dernières années. Mais qu'en est-il en Europe ?

Une étude comparable a été menée par Hayes et col. sur l'évolution des prescriptions des traitements prescrits chez des patients souffrant de trouble bipolaire au Royaume-Uni (10). Les données collectées entre 1995 et 2009 étaient issues d'une base de donnée représentant 490 médecins généralistes traitant neuf millions de patients (*Health Improvement Network primary care database*). Les types de prescription ainsi que la durée de traitement étaient évalués. Le début de traitement était défini par deux délivrances consécutives, tandis que l'arrêt était défini par l'absence de délivrance sur une période de trois mois. Sur 5 224 patients identifiés comme souffrant d'un trouble bipolaire, 4 700 recevaient un antipsychotique ou un thymorégulateur. En 1995, 41% recevaient au moins deux fois un psychotrope sur l'année. Une augmentation continue de 3% par an était observée, pour arriver à un taux de prescription de 78% pour l'année 2009. Les durées de traitement toutes thérapeutiques confondues augmentaient de 23% au cours de la période d'étude. L'augmentation des prescriptions était importante pour le valproate (+23%) et l'olanzapine (+10%). La part du lithium est restée stable durant les quinze années (de 23% à 29% entre 1995 et 2009). En 2009, la monothérapie la plus fréquente était représentée par les antipsychotiques (19%) puis venaient les anticonvulsivants (17%) et le lithium (16%). Les polythérapies étaient largement prédominantes (48%).

Cette étude montre que l'augmentation des prescriptions d'antipsychotiques est généralisable aux anticonvulsivants au Royaume-Uni et que ces augmentations se font au détriment du lithium, pourtant toujours considéré comme *gold standard* au Royaume-Uni.

Hooshmand et col. (130) ont publié une étude pharmaco-épidémiologique s'intéressant à l'évolution des pratiques de prescription des antipsychotiques de seconde génération et des

thymorégulateurs chez des patients suivis en ambulatoire entre les années 2000 et 2011. L'étude portait sur 597 patients souffrant de trouble bipolaire participant à la cohorte *Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder* (STEP-BD). Ces patients devaient avoir été adressés à la clinique spécialisée de l'Université de Stanford (Californie) entre 2000 et 2011, sans y être préalablement traités. Les caractéristiques de la population concernant les pratiques de prescription étaient comparées entre les années 2001-2005 et 2006-2011. Le diagnostic de trouble bipolaire était posé à un âge significativement plus jeune sur la période 2006-2011 par rapport à la période 2001-2005. La prescription médicamenteuse était moins associée aux caractéristiques psychotiques des épisodes thymiques et à l'ancienneté de la maladie. Les thymorégulateurs représentaient 64% des prescriptions, tandis que les antipsychotiques de seconde génération en représentaient 45%. Seul, le taux de prescription des antipsychotiques augmentait significativement entre les années 2001 et 2005 puis 2006 et 2011 (+10%). L'étude de l'utilisation des antipsychotiques en monothérapie retrouvait une augmentation significative de la part de la quétiapine et de l'aripiprazole (respectivement, de 7% à 20% et de 3% à 10%). Les prescriptions d'olanzapine et de rispéridone diminuaient. L'évaluation des pratiques de prescription des thymorégulateurs retrouvait une augmentation des prescriptions de lamotrigine aux dépens du valproate et du lithium. La part du lithium passait de 25% pour la période avant 2005 à 15% pour la période après 2006. La bithérapie associant les deux classes de molécules restait le traitement le plus prescrit, aucune évolution quantitative n'était retrouvée.

Cette étude nous permet de confirmer l'augmentation révélée par les deux précédentes. De plus, nous voyons que les prescriptions de monothérapie d'antipsychotiques de seconde génération continuent de croître après 2006, au détriment des thymorégulateurs et que cette augmentation est en faveur des dernières molécules ayant obtenu l'AMM. Le traitement médicamenteux est plus facilement initié, notamment chez les jeunes malades sans antécédent de symptômes psychotiques.

L'étude des bases de données est un outil puissant mais les enquêtes de prescriptions ont toujours leur place dans la recherche actuelle. Nuss et col. ont étudié les prescriptions médicamenteuses ambulatoires de 135 psychiatres ayant une activité hospitalière ou privée (131). Cette étude observationnelle, transversale, multicentrique, conduite en France métropolitaine entre novembre 2008 et mai 2009 a concerné une population de 619 patients adultes atteints de trouble bipolaire (58% de type I et 42% de type II). Le sujet de notre travail étant le traitement d'entretien, nous analyserons plus en détail les prescriptions en phase euthymique. L'euthymie était constatée chez 227 patients (37,6%). Il a été observé que, durant cette phase, 92,2% des patients étaient traités. La plupart des patients traités (83,4%) recevaient au moins un stabilisateur de l'humeur.

Seul, le tiers de ces patients étaient traités par du lithium (seul ou en association). La moitié des patients euthymiques recevaient un antipsychotique au long cours (seul ou en association). L'étude des bithérapies montre que l'association du lithium et d'un anticonvulsivant est très peu utilisée (7%), contrairement à l'association d'un antipsychotique et d'un antidépresseur (12%). Un antidépresseur était prescrit chez 49% des patients euthymiques, 89% des patients en phase dépressive et 63,4% en phase mixte. La moitié des patients recevant un antipsychotique recevait aussi un antidépresseur.

Cette étude confirme la faible utilisation du lithium en France. Elle confirme aussi que les antipsychotiques sont en passe de devenir la classe pharmacologique la plus prescrite et que leur association à un antidépresseur se banalise. Néanmoins, leur prescription en monothérapie reste rare.

L'étude de bases de données est adaptée à l'observation des pratiques en situation réelle de prescription cependant cette modalité d'étude permet aussi de comparer différentes stratégies thérapeutiques. Voyons ici comment la pharmaco-épidémiologie sur base de données permet d'évaluer la persistance, l'adhésion et le coût de différentes stratégies thérapeutiques.

L'étude de Rascati et col était réalisée sur sept bases de données de remboursement en officine au Texas (132). Elle évaluait cinq antipsychotiques de seconde génération prescrits de manière incidente sur six mois d'antériorité et durant une période prospective de douze mois, entre les années 2002 et 2008. Ces médicaments devaient être délivrés à des patients identifiés comme bipolaires par un des codes diagnostiques CIM correspondant au trouble bipolaire. Les patients ayant reçu un code diagnostique de schizophrénie ou d'épilepsie étaient exclus. L'adhésion était évaluée selon un rapport entre la durée théorique de traitement, évaluée par la quantité totale de médicament délivré, et le délai entre première et dernière délivrance. Ce ratio appelé *medication possession ratio* correspond au temps pendant lequel le patient est effectivement en possession du traitement sur la durée théorique de traitement. Il permettait de classer les patients entre adhérents ($\geq 80\%$) et non adhérents ($<80\%$). La persistance était évaluée par la durée de traitement elle-même définie par la différence entre les dates de première et dernière délivrance. La dernière délivrance de l'épisode de traitement était identifiée par un délai d'au moins 30 jours entre deux délivrances. Le coût était évalué par les remboursements médicamenteux, les remboursements des soins psychiatriques (consultations et médicament) et le coût total des soins médicaux.

L'évaluation de l'observance portait sur les 2 446 patients bénéficiant d'un traitement antipsychotique. Seuls, 45% de ces patients bénéficiaient de doses recommandées et 58% d'entre

eux étaient observant. Les autres mesures sont effectuées sur la population adhérant au traitement (n = 1 102). Le taux de persistance du traitement à douze mois, tous groupes confondus, était de 18% sans différence significative entre les groupes. L'adhésion médiane au traitement était de 96 jours. L'étude du coût concernait la période de douze mois après l'inclusion. Elle retrouvait des moyennes de dépense de 3 487 \$ (soit 2 591 euros) pour les médicaments, 2 302 \$ (1 711 euros) pour les consultations liées à la psychiatrie, pour un total des soins de 31 590 \$ (23 477 euros). Les soins inclus dans ces calculs ne sont pas détaillés. Les auteurs concluent que les pratiques de prescription, ainsi que l'observance, peuvent être améliorées.

Comme nous l'avons vu la pharmaco-épidémiologie sur base de données est tout à fait adaptée à la surveillance des prescriptions en situation réelle. Au vu des nombreuses limites méthodologiques des essais cliniques que nous avons présentés dans ce travail, il apparaît opportun d'élargir le champ d'utilisation des bases de données. Nous avons présenté ici des études observationnelles et une étude d'observance comparative mais la pharmaco-épidémiologie permettrait également d'évaluer le risque de récurrence thymique et la tolérance médicamenteuse au long cours. En effet, seules les études de bases de données permettent d'étudier un nombre de patients suffisant, sur une période de temps suffisamment longue pour mettre en évidence l'événement peu fréquent qu'est la récurrence. Voyons ici comment une étude sur base de données peut apporter des éléments permettant d'évaluer la balance bénéfique/risque d'une stratégie thérapeutique prédéterminée.

DEUXIÈME PARTIE : PRESENTATION DE L'ETUDE PERSONNELLE

L'étude spécifique des antipsychotiques comme traitement d'entretien est pertinente. Nous avons suffisamment de recul de prescription, mais leur place reste à définir en termes de niveau d'intention et nous connaissons mal le retentissement de ces prescriptions au long cours. De nombreuses études de cohortes françaises réalisées en population réelle nous permettent de penser que les antipsychotiques seraient utilisés en marge des recommandations de bonnes pratiques (133)(131)(134)(135). Afin d'objectiver le profil exact des prescriptions médicamenteuses comme traitement d'entretien nous avons réalisé une étude pharmaco-épidémiologique.

1 Objectifs

Depuis que les traitements antipsychotiques de seconde génération ont commencé à obtenir l'AMM dans le traitement du trouble bipolaire, trois stratégies sont officiellement devenues possibles pour le traitement d'entretien de ce trouble :

- 1) Traitement antipsychotique ayant obtenu une AMM pour le trouble bipolaire sans thymorégulateur (AP2G)
- 2) Traitement thymorégulateur sans antipsychotique (TR)
- 3) Combinaison thérapeutique d'un antipsychotique ayant obtenu l'AMM et d'un thymorégulateur (AP2G+TR)

A partir des bases de données de l'Assurance maladie française nous cherchons à comparer les modalités d'utilisation de ces trois stratégies thérapeutiques et leurs répercussions sur le parcours de soin des patients, en population générale française et en conditions réelles de prescription.

2 Sources des données

Cette étude a été rendue possible par le partenariat avec l'Assurance Maladie et plus particulièrement la Coordination régionale de la Gestion du Risque d'Aquitaine (CGDR), cellule chargée de produire des études médico-économiques, à des fins d'actions de maîtrise médicalisée et de coordonner les Caisses Primaires d'Assurance Maladie dans le déploiement des programmes nationaux. L'élaboration du projet de recherche, effectué avec le concours de la CGDR a débuté en janvier 2013 pour aboutir à un partenariat en juin 2013, date de réception de la demande d'échanges de données (cf. annexe 1).

Une convention d'échanges de données agrégées a été signée en mai 2014 entre l'Université de Bordeaux, représentée par Madame le docteur Marie Tournier, et la coordination régionale de gestion du risque, représentée par Monsieur le directeur Philippe Claussin. L'important travail de gestion des bases de données et d'analyses statistiques effectué par Mélodie Naudin-Queyla (chargée d'étude statistique) a rendu possible l'échange des données à la mi-juillet 2014. L'étude présentée ci-dessous est issue d'un travail étroit et régulier afin d'exploiter les données que nous allons présenter.

2.1 Le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie : SNIIRAM

Le SNIIRAM est le Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie. Cette base de données nationale a été créée en 1999 par la loi de financement de la Sécurité Sociale. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) est chargée de sa gestion.

Les informations nécessaires à l'établissement du système national d'information inter-régimes sont issues des données ambulatoires gérées par les CPAM et des données hospitalières gérées par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) qui transmet le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Avant envoi au SNIIRAM, les identifiants des patients sont anonymisés de façon irréversible.

Le DCIR (Datamart de consommation inter-régime) et le PMSI sont les deux bases de données hébergées dans l'entrepôt du SNIIRAM qui vont à présent être détaillées parce que leur exploitation constitue le point de départ de notre travail de recherche.

2.2 Présentation du Datamart de consommation inter-régime : DCIR

Le DCIR est, comme son nom l'indique, l'ensemble des données de consommations des affiliés de tous les régimes. Il s'agit des prestations remboursées : médicaments, consultations et actes soins paramédicaux, prélèvements biologiques, indemnités journalières, pensions d'invalidité, transports sanitaires..., des informations relatives au prestataire de soins et/ou prescripteur (spécialité, mode d'exercice, sexe, âge, département d'implantation...), des dates de soins, des montants remboursés par l'assurance maladie et payés par les patients.

Les prestations peuvent notamment être recherchées à partir des codes CIP (Code Identifiant de Présentation) et ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) des médicaments répertoriés dans la base des médicaments, des codes de prestation en nature (PRSNAT) de la liste des produits et prestations (LPP) répertoriant les prestations de soins et des codes de la Table nationale de biologie (TNB) répertoriant les actes de biologie. Nous avons extrait de ces tables les données dont nous voulions disposer pour la présente étude ainsi une liste des codes ATC, des codes TNB et des codes de prestation en nature (PRSNAT) a été établie (cf. annexe2).

Les principales données disponibles dans la base de données DCIR Aquitaine sont :

- Consommation médicamenteuse identifiée grâce aux codes CIP et ATC
- Consultations ambulatoires médicales, codes PRSNAT
- Actes de biologie, codes TNB
- Identification du patient
- Spécialité du médecin prescripteur

2.3 Présentation du programme médicalisé du système d'information : PMSI

Sont disponibles dans le SNIIRAM les tables annuelles depuis 2005 du PMSI MCO (médecine-chirurgie-obstétrique), PSY (hospitalisation à temps complet en psychiatrie), SSR (soins de suite et de réadaptation) et HAD (hospitalisation à domicile). Ce recueil d'informations se caractérise par des données administratives relatives aux patients et à leur hospitalisation (âge, sexe, date d'entrée...) et des informations médicales comme, notamment, le mode de prise en charge et le diagnostic du patient. L'exploitation du PMSI permet ainsi d'avoir des données quantitatives d'activité mais également des données plus qualitatives sur les actes pratiqués dans chaque établissement et sur les pathologies traitées, en particulier les diagnostics. Les données spécifiques à la psychiatrie figurent dans le recueil d'informations pour la psychiatrie (RIM-P) dont nous avons extrait les données nécessaires à la sélection des patients et à l'évaluation qualitative de leur santé.

Le RIM-P est encore en voie de développement et subit des modifications régulières. Ainsi, il faut être prudents sur l'exhaustivité de certaines données, encore mal renseignées par les établissements et donc parfois difficiles à interpréter.

Les principales données disponibles dans la base de données PMSI-Psy national sont :

- Hospitalisation en psychiatrie
- Diagnostic principal selon la classification des maladies de l'OMS (CIM X)
- Diagnostic associé représentant les comorbidités
- Identification du patient (NIR, âge, sexe)
- Mode d'hospitalisation (admission en soins psychiatriques à la demande du représentant de l'Etat, admissions en soins psychiatriques à la demande d'un tiers, hospitalisation libre)
- Score AVQ
- Type de structure hospitalière, public ou privée

2.4 L'outil DCIR-PMSI

La mise à disposition du DCIR et du PMSI dans l'entrepôt SNIIRAM est très récente (2012) et la fonction de chaînage prévue entre ces deux bases de données constitue une nouveauté en France dont l'exploitation reste encore exceptionnelle. Selon la CNAMTS, seulement une quinzaine d'études aurait été effectuées à ce jour et toujours pour la production d'études médico-économiques. La mise à disposition de données issues du DCIR PMSI pour la recherche pharmacologique et épidémiologique doit être soulignée comme une première en France. En ce sens, ce travail de recherche peut être considéré comme une étude pilote.

Reposant sur une anonymisation identique du bénéficiaire, un chaînage des informations contenues dans le PMSI et le DCIR est rendu possible. Le DCIR-PMSI permet de suivre le parcours du patient entre la ville et l'hôpital et de relier sa consommation de soins en ville avec les informations médicales recueillies lors d'une hospitalisation. Au moment de la réalisation de ce travail, les données hospitalières des années 2007 à 2012 pouvaient être croisées aux données ambulatoires de 2011 à 2013.

3 Méthode

3.1 Design de l'étude

A partir des données inter-régimes de l'Assurance Maladie Aquitaine, nous avons mené une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte historique entre janvier 2009 et décembre 2013. Les patients ont été identifiés par l'existence d'un diagnostic de trouble bipolaire posé en hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2009 et 31 décembre 2012. Ont ensuite été sélectionnés les traitements incidents AP2G, TR ou AP2G + TR prescrits entre le 30 juin 2011 et le 31 décembre 2012. Les traitements incidents étaient définis par l'absence de délivrance d'un médicament de la classe considérée dans les six mois précédents. La date de référence était la date de première délivrance du traitement incident. Les patients ont été suivis pendant 12 mois à compter de cette date.

Figure 1. Design de l'étude

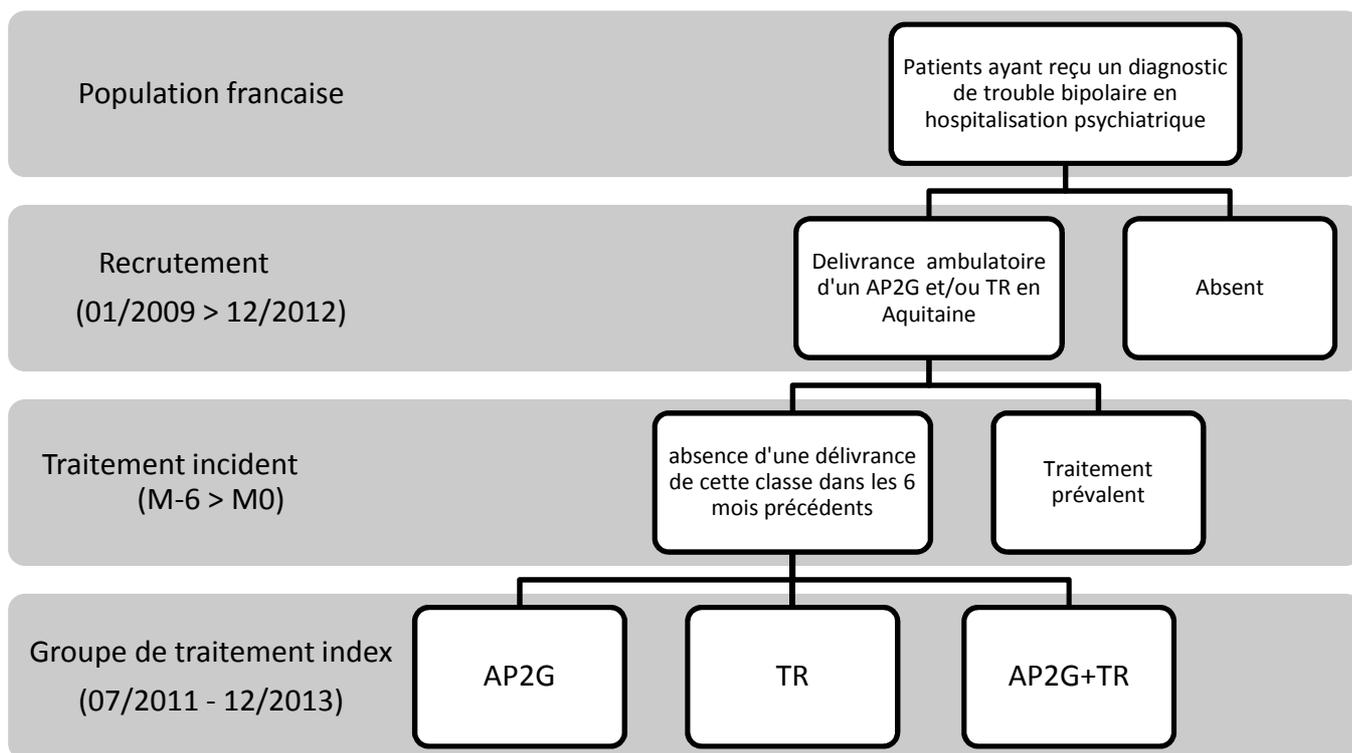


Tableau 1. Utilisation des bases de données

PERIODES	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Disponibilité des données							
Données DCIR							
Données PMSI							
Extraction des données							
Recrutement							
Consommation de ville							
Analyse des données							
Traitement incident							
Suivi							

DCIR : données de consommation inter-régimes, PMSI : programme de médicalisation du système d'information

3.2 Population à l'étude

Parmi les bénéficiaires et leurs ayant droits, ont été inclus les patients :

- Hospitalisés pour un épisode maniaque (codes CIMX F30) ou un trouble bipolaire (code CIMX F31) en Aquitaine entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2012.
- Ayant bénéficié d'un remboursement pour un nouveau traitement AP2G et/ou TR, la date de délivrance en officine correspondant à la date de référence.
- N'ayant pas reçu de médicament de la classe d'intérêt, AP2G et/ou TR, dans les six mois précédant la date de référence (traitement incident).
- Ayant eu au moins un renouvellement de la prescription initiale.
- Présents dans la base de données six mois avant et douze mois après la date de référence.
- Agés de plus de 18 ans.

3.3 Exposition médicamenteuse initiale

Nous avons considéré trois types d'exposition au traitement de fond du trouble bipolaire :

- TR incident seul, c'est à dire que, si un traitement par AP2G ayant l'AMM dans le trouble bipolaire était prescrit de manière concomitante, il l'était pendant une période consécutive inférieure à 1 mois sur la durée de l'épisode de traitement index.

- AP2G incident seul, c'est à dire que, si un traitement par un thymorégulateur était prescrit de manière concomitante, il l'était pendant une période consécutive inférieure à 1 mois sur la durée de l'épisode de traitement index.
- TR et AP2G incidents, introduction des deux traitements dans une même période d'un mois et délivrés de manière concomitante pendant une période consécutive supérieure à un mois. La date index correspondait à la date du premier médicament délivré.

Les thymorégulateurs considérés étaient : le lithium et les anticonvulsivants ayant une AMM dans le trouble bipolaire (valpromide, divalproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine).

Les antipsychotiques de seconde génération considérés étaient ceux qui ayant obtenu une AMM dans le trouble bipolaire : quétiapine, olanzapine, rispéridone, aripiprazole.

Afin de limiter le biais de déplétion nous n'avons étudié que les traitements incidents. En effet, le fait d'être déjà exposé au long cours à un traitement lors de la sélection est un facteur protecteur de l'évènement d'intérêt, ici représenté par la modification du traitement initial.

Afin de cibler l'indication de prescription comme la prescription d'un traitement de fond nous n'avons étudié que des épisodes de traitements supérieurs à 28 jours. Le patient devait avoir bénéficié d'au moins un renouvellement de la prescription initiale.

3.4 Variables étudiées

Nous avons réalisé des requêtes tests afin d'évaluer la fiabilité quantitative du codage dans le PMSI psychiatrique. *In fine* nous n'avons étudié que les actes codés de façon homogène pour plus de 90% des séjours. Ainsi nous n'avons pas étudié le score AVQ et les diagnostics associés. Le mode légal de soins n'a pas non plus été retenu car les modalités de classifications ont été changées durant notre période de suivi. Avant l'année 2010, le codage RIM-P des modes légaux de soins était rempli de manière hétérogène entre les établissements. De plus, la récente modification de réglementation des hospitalisations sans consentement, (loi n° 2011-803 du 5 juillet 2011) a conduit à une modification de la base RIM-P rendant cette donnée difficilement utilisable.

La base DCIR répertorie la totalité des actes de consultation et de biologie à partir desquels nous avons réalisé une sélection pour ne retenir que les actes d'intérêt. Les codes correspondant aux consultations et aux visites à domicile ont été pris en compte ; aucun acte technique n'a été étudié. Pour la biologie, nous avons sélectionné les bilans en relation avec le type de prescription médicamenteuse étudiée. Les bilans en lien avec la surveillance des thymorégulateurs ont été

catégorisés selon le type de surveillance; hématologique (numération formule sanguine, plaquette), biochimique (ionogramme, urée, créatinine), hépatique (enzymes hépatiques, bilirubine, phosphatase alcalines, gammaglutamyl transférase), thyroïdien (thyroxines, *thyroïde stimulating hormone*) et médicamenteux (lithiémies, carbamazépinémie, acide valproïque plasmatique). Les bilans en lien avec la surveillance des antipsychotiques correspondaient à la surveillance métabolique (glycémie, triglycéride, cholestérol total, lipoprotéine de basse densité). Les codes sélectionnés sont présentés en annexe 1.

L'outil DCIR-PSMI nous a permis de sélectionner notre population de patient. Le chaînage entre le DCIR et le PMSI permet aussi d'étudier les hospitalisations en MCO et psychiatrie durant la période de suivi ; cependant il existe un décalage temporel entre les deux bases de données. Les données hospitalières de l'année 2013 n'étaient pas disponibles au moment de notre étude, l'évaluation des hospitalisations durant l'épisode de traitement n'a été réalisée que pour les années 2011 et 2012. De plus, plusieurs codes CIMX pouvaient être posés durant une même hospitalisation, ainsi notre proxy selon lequel un code équivaut à une hospitalisation, a été rendu inutilisable. Dans un objectif de fiabilité nous avons regroupé les données nous permettant d'évaluer le nombre d'hospitalisations pour arriver à trois possibilités : aucune, une seule et plus d'une hospitalisation.

Le type d'épisode thymique est lui aussi directement issu du codage hospitalier ; or plusieurs hospitalisations pouvaient être présentes durant le suivi. Afin de refléter au mieux l'état clinique lors de l'instauration de la molécule index, nous avons utilisé le diagnostic principal de l'hospitalisation la plus proche de la date de première délivrance ambulatoire du traitement index. Ce code pouvait avoir été posé avant la première délivrance, reflétant ainsi la prescription de sortie, ou après la première délivrance reflétant alors le traitement à l'admission. Cette hospitalisation pouvait également se situer à distance de la délivrance initiale et ne pas avoir de lien avec celle-ci.

L'étude des médecins (généralistes, spécialistes, libéraux ou hospitaliers) ayant initié ou renouvelé la prescription index n'a pas été réalisée.

3.4.1 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

Les informations recueillies au cours de leur hospitalisation pour épisode thymique d'un trouble de l'humeur bipolaire en Aquitaine (*source PMSI-Psy*) sont les suivantes:

- Diagnostic principal selon la classification CIM-10 : F30, F31 avec le détail des sous-types décrivant la polarité de l'épisode.

- Données sociodémographiques à la date de référence : âge (moyenne, écart type pour chaque groupe), sexe (nombre et proportion pour chaque groupe).

3.4.2 Données étudiées durant la période de suivi de douze mois

Ont été étudiés :

- La modification de la stratégie thérapeutique initiale telle que définie en 3.5
- Le coût de la consommation de soins sur une base mensuelle moyenne et individuelle par groupe de stratégie thérapeutique catégorisé selon le type de dépenses (médicaments, acte de biologie, actes de consultations médicales et paramédicales) : moyenne et écart type pour les montants remboursés et payés par le patient.
- Les hospitalisations en psychiatrie : moyenne, écart type pour chaque groupe

3.4.3 Données étudiées durant la période d'exposition au traitement initial

Ont été étudiés :

- La survenue et l'âge des décès
- Les co-prescriptions d'autres psychotropes : antidépresseur, anxiolytiques/hypnotiques, AP1G et AP2G n'ayant pas l'AMM dans le trouble bipolaire soit amisulpride et clozapine : au moins une délivrance sur la période de suivi ; le nombre et la proportion pour chaque groupe.
- Le nombre et le type des consultations médicales sur les 12 mois de suivi : moyenne et écart type pour chaque groupe.
- Le nombre et le type d'actes de biologie : moyenne et écart type pour chaque groupe.
- Le coût de la consommation de soins sur une base mensuelle moyenne et individuelle par groupe de stratégie thérapeutique catégorisé selon le type de dépenses (médicaments, acte de biologie, actes de consultations médicales et paramédicales) : moyenne et écart type pour les montants remboursés et payés par le patient.
- Les hospitalisations en psychiatrie : nombre et proportion pour chaque groupe.

3.5 Devenir du traitement initial

Nous avons émis l'hypothèse qu'un traitement interrompu ou modifié était un traitement inefficace ou mal toléré. Nous avons étudié les délivrances ambulatoires des traitements incidents puis mensuellement après la date index, pendant 12 mois. Ainsi, chaque mois, nous avons recherché les délivrances survenues dans les 28 jours afin d'identifier si le traitement index était toujours en cours ou s'il y avait eu une modification de traitement.

Cinq types d'événements ont pu survenir à chaque évaluation :

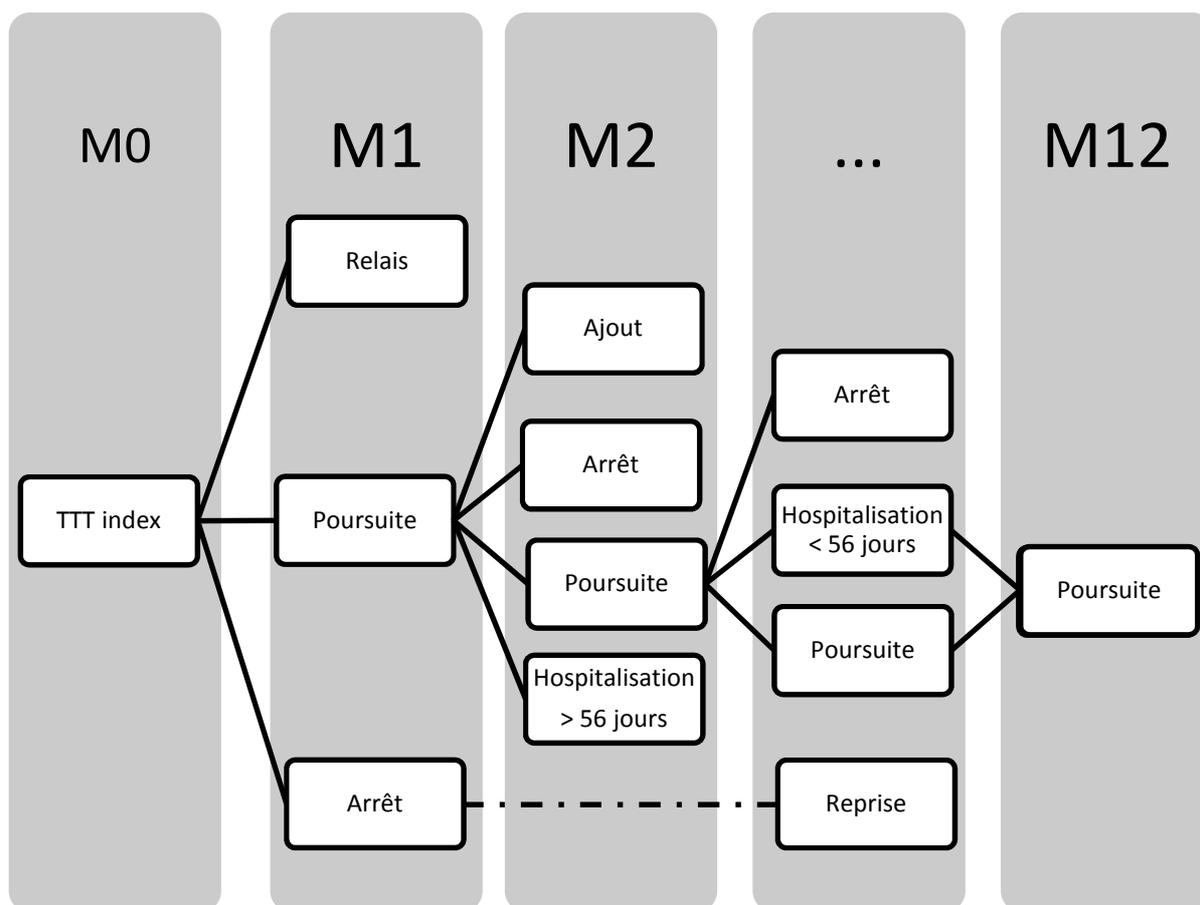
- La poursuite du traitement initial.
- L'arrêt du traitement initial. Lorsqu'un traitement initialement délivré était absent lors d'une évaluation, nous avons recherché sa date d'arrêt afin de nous assurer que l'arrêt du traitement était réel. Nous définissions l'arrêt du traitement initial par un écart entre deux délivrances correspondant à la durée théorique de la précédente délivrance multipliée par deux. La durée maximale de délivrance en France correspondant à 28 jours, nous avons considéré qu'une délivrance équivalait à 28 jours de traitement. Ainsi, un arrêt de traitement survenait lorsque la délivrance n'était pas renouvelée dans les 28 jours suivant la fin théorique du traitement, soit lorsqu'il existait plus de 56 jours entre deux délivrances. Dans le cas des bithérapies initiales (AP+TR), nous avons détaillé s'il y avait arrêt d'une molécule ou des deux. Nous avons différencié l'arrêt total défini par une absence de délivrance d'une des molécules cibles sur la période de suivi de l'arrêt temporaire défini par la reprise du traitement index après arrêt.
- Le relais du traitement initial par un autre traitement. Le relais pouvait être intra-classe (un TR par un autre TR ou un AP2G pour un autre AP2G) ou inter-classe (un TR par un AP2G ou inversement). Dans ces cas, les deux traitements ne devaient pas être prescrits simultanément plus d'un mois et la molécule initiale devait être arrêtée au second mois. Le relais de traitement, qu'il soit intra ou inter-classe, était assimilé à une modification de la stratégie thérapeutique initiale.
- L'ajout d'une autre molécule de classe différente, TR ou AP2G. Les deux traitements devaient être initiés sur une période supérieure à un mois et co-prescrits pendant une durée supérieure à un mois. Un ajout inférieur à un mois était donc considéré comme une poursuite du traitement index.
- Une hospitalisation. L'hospitalisation a été assimilée à un échec de la thérapie initiale.

3.6 Durée de suivi et d'exposition

Les patients ont été suivis tant qu'ils étaient exposés au traitement initial sur une période maximale de 12 mois. Le suivi prenait fin lorsque l'un de ces événements se produisait :

- Arrêt du traitement initial, dans son ensemble s'il s'agissait d'une pluri-thérapie
- Relais du traitement initial pour un autre des traitements étudiés
- Ajout d'un autre traitement AP2G ou TR au traitement initial
- Décès
- Déménagement hors Aquitaine
- Fin de la période de suivi (12 mois)
- Hospitalisation en psychiatrie si supérieure à 56 jours

Figure 2. Devenir des traitements



3.7 Analyses statistiques

Un travail important préalable d'extraction des données, de croisement des bases de données et de data management a permis d'obtenir une base de données propre aux analyses statistiques comprenant une ligne d'informations par sujet.

Des analyses statistiques descriptives ont permis de décrire les trois groupes de patients correspondant aux trois stratégies thérapeutiques étudiées. Les caractéristiques de ces groupes ont été comparées par des tests statistiques univariés (chi² pour les variables qualitatives et test de Student ou analyse de variance (ANOVA) pour les variables quantitatives).

Des analyses de survie évaluant le délai avant modification du traitement initial, quel qu'en soit la modalité, ont été conduites pour chaque type de stratégie thérapeutique. Des courbes de survies ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier. La différence entre les courbes des différentes stratégies thérapeutique a été calculée selon le test du Log-Rank avec un risque alpha de 5%. Les patients n'ayant pas connu l'évènement ou étant décédés durant le suivi ont été censurés.

4 Résultats

4.1 Descriptif de la population

4.1.1 Nombre de sujets inclus

Nous avons dénombré 94 631 patients en France qui ont reçu un diagnostic de trouble bipolaire à l'occasion d'une hospitalisation dans un établissement psychiatrique entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2012. Parmi ces patients, 2252 ont bénéficié du remboursement d'au moins une des molécules cibles, en Aquitaine, sur la période d'inclusion du 01/07/11 au 31/12/12. La part des thérapeutiques incidentes est représentée par les Figures 3, 4 et 5.

Figure 3. Part des stratégies thérapeutiques incidentes en Aquitaine

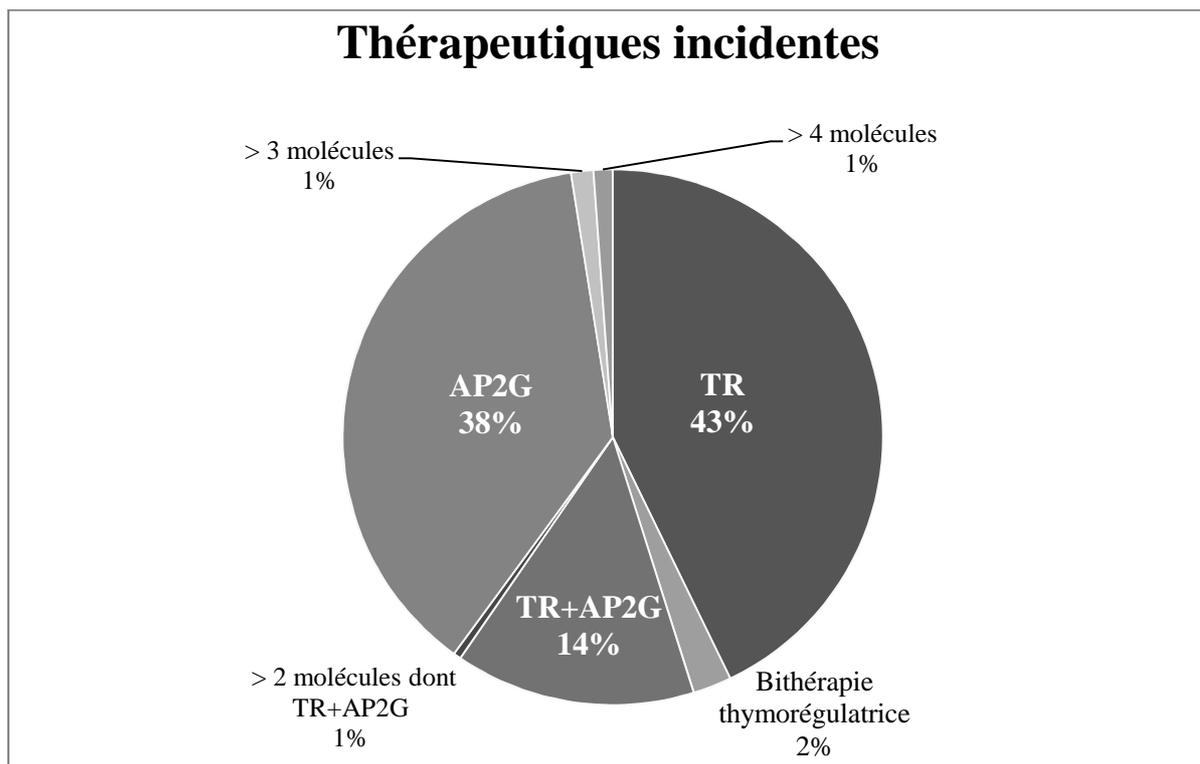


Figure 4. Monothérapie incidente

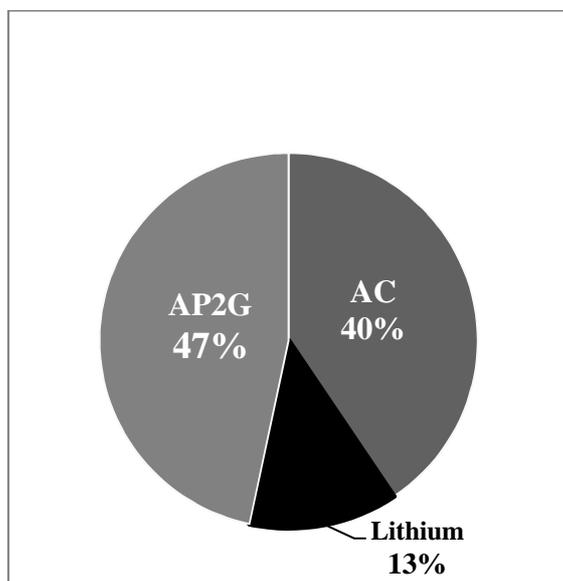
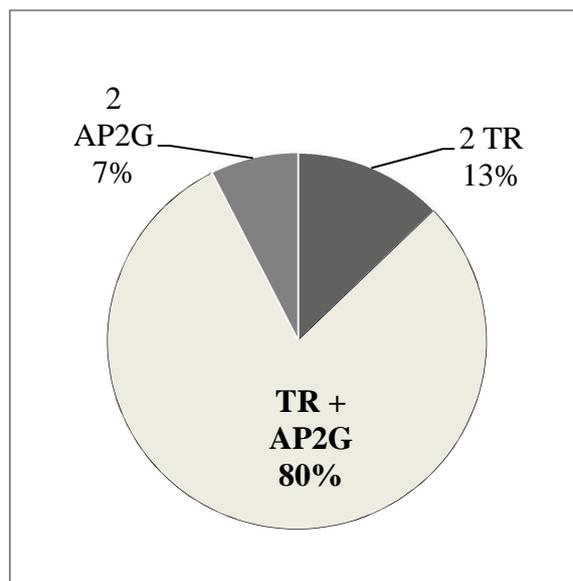
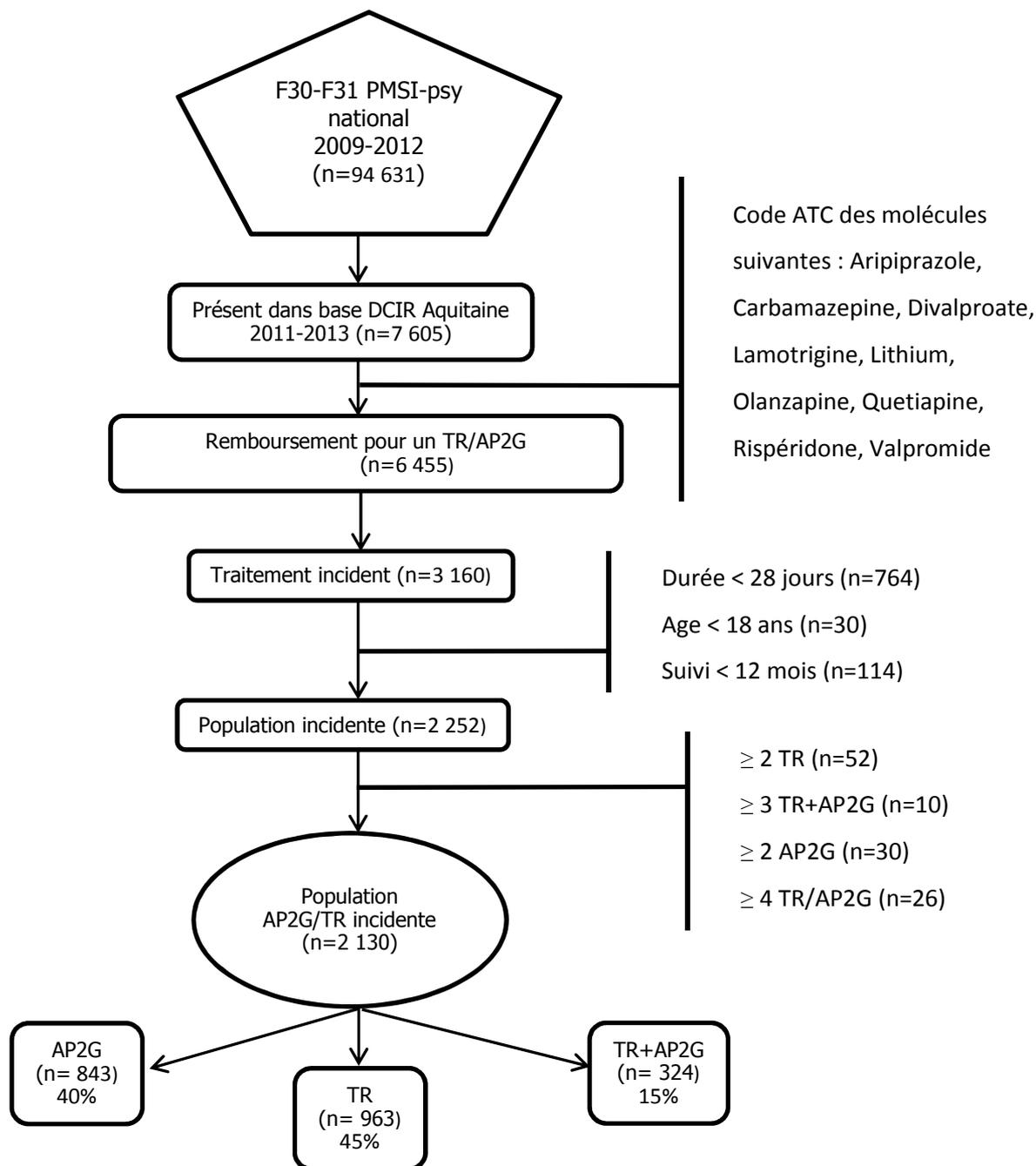


Figure 5. Bithérapie incidente



Au terme des étapes de sélection décrites dans la Figure 6, 2 130 patients ont été répartis selon les trois groupes. Le groupe AP2G pour les 843 patients recevant un antipsychotique incident en monothérapie, le groupe TR pour les 963 patients traités par thymorégulateur, anticonvulsivant ou lithium, en monothérapie et le groupe AP2G+ TR pour les 324 patients recevant une bithérapie associant un antipsychotique et un thymorégulateur.

Figure 6. Répartition des patients : *Flowchart*



4.1.2 Caractéristiques sociodémographiques et diagnostic principal

Le type de diagnostic principal posé lors des hospitalisations est détaillé dans le Tableau 2. Le nombre de diagnostics par groupe est supérieur au nombre de patients, étant donné qu'un même patient peut avoir eu plusieurs hospitalisations entre les années 2011 et 2012.

Tableau 2. Diagnostic principal hospitalier par groupe de traitement

Diagnostic principal		Groupes de traitement initial			Total
		AP2G	TR	TR+AP2G	
Nombre de diagnostics hospitalier sur les 12 mois	Moyenne	1,3	1,3	0,9	
	Ecart type	2,4	2,5	1,9	
Hypomanie	Nombre	9	13	4	26
	Pourcentage	1,01	1,24	1,12	
Manie sans symptômes psychotiques	Nombre	7	10	5	22
	Pourcentage	0,79	0,95	1,4	
Manie avec symptômes psychotiques	Nombre	32	16	10	58
	Pourcentage	3,59	1,52	2,81	
Episode maniaque sans précision	Nombre	10	11	3	24
	Pourcentage	1,12	1,05	0,84	
TB : épisode actuel hypomaniaque	Nombre	46	68	37	151
	Pourcentage	5,16	6,47	10,39	
TB : épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques	Nombre	47	82	27	156
	Pourcentage	5,27	7,8	7,58	
TB : épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques	Nombre	95	85	53	233
	Pourcentage	10,67	8,32	14,88	
TB : épisode dépressif léger ou moyen	Nombre	62	99	22	183
	Pourcentage	6,96	9,42	6,2	
TB : épisode actuel dépressif sévère sans symptômes psychotiques	Nombre	204	245	68	517
	Pourcentage	22,9	23,31	19,1	
TB : épisode actuel dépressif sévère avec symptômes psychotiques	Nombre	82	42	18	142
	Pourcentage	9,2	4	5,1	
TB : épisode actuel mixte	Nombre	199	257	67	523
	Pourcentage	22,33	24,45	18,82	
TB actuellement en rémission	Nombre	31	30	15	76
	Pourcentage	3,48	2,85	4,21	
Autre TB	Nombre	13	11	4	28
	Pourcentage	1,46	1,05	1,12	
TB sans précision	Nombre	51	81	22	154
	Pourcentage	5,72	7,71	6,18	
Total	Nombre	891	1051	356	2298
	Pourcentage	38,77	45,74	15,49	100

Les données sociodémographiques ainsi que les regroupements de diagnostics principaux sont comparés selon le groupe de traitement initial des patients dans le Tableau 3. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour l'âge et le sexe.

Les caractéristiques cliniques psychotiques (que ce soit lors d'une phase maniaque ou dépressive) étaient plus fréquentes dans les groupes comprenant un antipsychotique de seconde génération (21% *vs.* 13%). A contrario, l'absence de caractéristiques psychotiques était plus fréquente dans le groupe thymorégulateur (respectivement 27%, 49%, 12% pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G). Dans le groupe bithérapie, nous avons retrouvé une prédominance de patients hospitalisés pour épisode maniaque ou hypomaniaque (respectivement 26%, 21%, 39% pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G). Il en était de même dans le groupe AP2G *versus* TR (Chi2 8,55 ; DF = 1 ; p = 0,0034). Notons que la phase dépressive était l'épisode thymique diagnostiqué le plus fréquemment, que ce soit chez les patients traités par antipsychotique ou par thymorégulateur. Il n'y avait pas de différence entre le nombre de diagnostics de dépression des groupes AP2G et TR, que ce soit avec ou sans symptômes psychotiques. Il y avait autant de diagnostics d'épisode de dépression sévère sans symptômes psychotiques (F31.4) dans les groupes AP2G et TR (23% et 23%).

Tableau 3. Caractéristiques sociodémographiques

	AP2G <i>n</i> = 843		TR <i>n</i> = 963		TR + AP2G <i>n</i> = 324		Tests statistiques
	<i>Moyenne / n</i>	<i>Écart-type / %</i>	<i>Moyenne / n</i>	<i>Écart-type / %</i>	<i>Moyenne / n</i>	<i>Écart-type / %</i>	<i>p</i>
Âge (années)	50,5	15,2	50,2	15,2	49,8	16,6	0,79*
Sexe féminin	593	70%	676	66%	111	70%	0,26*
Diagnostic principal							
Présence de symptômes psychotiques	183	21%	137	13%	75	21%	0,48 ⁺⁺
Absence de symptômes psychotiques	244	27%	409	39%	43	12%	
Episode dépressif	335	39%	379	36%	108	30%	0,17 ⁺⁺
Episode dépressif sans symptômes psychotiques	266	32%	344	34%	90	28%	
Episode (hypo)maniaque	235	26%	218	21%	140	39%	<0,003 ⁺⁺
Episode mixte	199	22%	257	24%	67	19%	
Trouble bipolaire en rémission	31	3%	30	3%	15	4%	
Trouble bipolaire non spécifié	64	7%	92	9%	26	7%	
Durée de l'épisode de traitement (jours)	176	121,2	169	113,6	152	103,6	0,009*

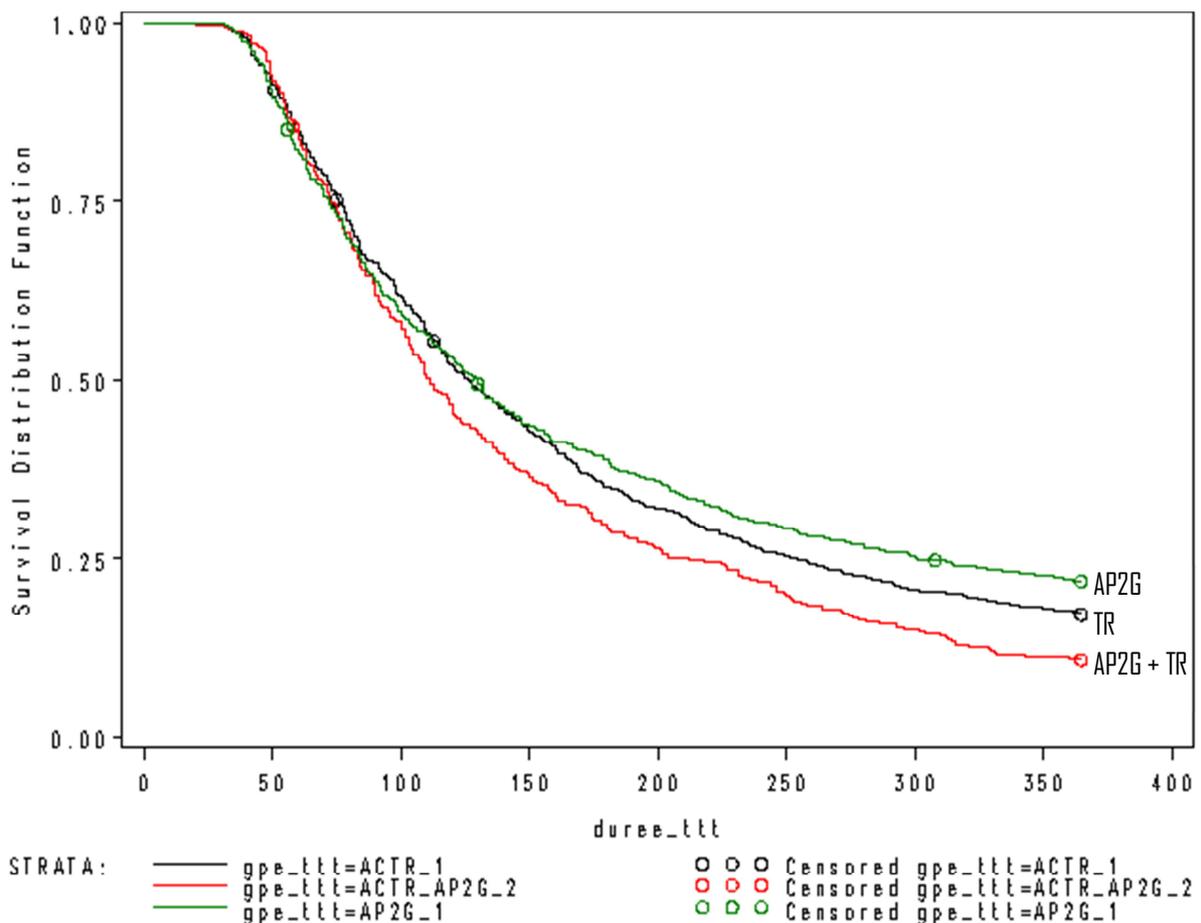
* : Test de type ANOVA, ⁺⁺ : Chi2 AP2G vs. TR

4.2 Devenir du traitement initial

4.2.1 Durée de traitement

La durée moyenne avant modification du traitement initial était respectivement de 176 (ET 121), 169 (ET 114) et 152 (ET 104) jours pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G. Le délai avant modification du traitement index représenté dans la figure 7 était significativement différent entre les trois groupes. Cette différence était mise en évidence par les comparaisons de moyennes (Tableau 3) mais aussi par l'analyse de survie (Log-Rank χ^2 13,0 ; DF = 2 ; p = 0,0015). Il est apparu que les patients recevant l'association d'un thymorégulateur et d'un antipsychotique parmi l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone étaient plus susceptibles d'avoir une modification thérapeutique que les autres patients. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes de monothérapie (Log-Rank χ^2 2,3 ; DF = 1 ; p = 0,13). Le taux de poursuite après douze mois était similaire entre les trois groupes.

Figure 7. Durée avant modification : analyse de survie (courbe de Kaplan-Meier)



4.2.2 Modification de la stratégie thérapeutique initiale

La plupart des patients (78% des patients du groupe AP2G, 82% du groupe TR et 89% du groupe TR+AP2G) ont connu une modification du traitement index avant la fin du suivi de douze mois.

4.2.2.1 Arrêt et reprise du traitement index

Au terme du suivi de douze mois, l'arrêt était comparable entre les deux groupes monothérapie (60% vs. 63% ; Chi2 1,66 ; DF = 1 ; p = 0,2). Les patients sous bithérapie étaient plus susceptibles d'avoir un arrêt d'au moins une ou des deux molécules (78%).

Sur une période totale de douze mois, la reprise du traitement index après modification de celui-ci était effectuée respectivement chez 60%, 63% et 68% des patients des groupes AP2G, TR et AP2G+TR. Les patients du groupe bithérapie étaient plus susceptibles de reprendre le traitement après modification. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes monothérapie (Chi2 1,12 ; DF = 1 ; p = 0,28).

4.2.2.2 Ajout d'une des molécules cibles

L'ajout d'une molécule thymorégulatrice ou antipsychotique parmi l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine représentait respectivement 8%, 10% et 3% des patients pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G. Les patients traités par bithérapie étaient moins susceptibles de recevoir une nouvelle molécule, tandis qu'il n'y avait pas de différence d'ajout entre les deux groupes de monothérapie (Chi2 2,8 ; DF = 1, p = 0,09).

4.2.2.3 Relai de traitement pour une des molécules cibles

Le relai du traitement initial pour un autre des traitements ciblés représentait respectivement 11%, 10% et 7% des patients pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G sans différence significative entre les trois groupes (p = 0,22), ni entre les deux groupes de monothérapie (p = 0,6).

4.2.2.4 Synthèse

Le Tableau 4 reprend le type de modification dans la population totale. Nous voyons que moins du quart des patients maintiennent leur traitement plus d'un an, que la modification la plus

fréquente est l'arrêt et qu'un arrêt ou une modification sont très majoritairement suivis d'une reprise des thérapeutiques sur l'année.

Tableau 4. Evolution des thérapeutiques sur douze mois

<i>Type d'événement</i>	<i>Groupes de traitement initial</i>		
	<i>AP2G</i>	<i>TR</i>	<i>AP2G+TR</i>
Décès	5%*	3%	4%
Poursuite après un an	17%	14%	7%*
Modification dans l'année	78%	83%	89%
↳ Arrêt	60%	63%	78%
↳ Relais	11%	10%	7%
↳ Ajout	8%	10%	3%**
↳ Reprise	60%	63%	68%**

* : Chi2 1ddl p = < 0,05 ; ** : Chi2 2 ddl p = < 0,05

4.3 Autres types d'événements sur la période d'exposition au traitement initial

4.3.1 Nombre d'hospitalisations psychiatriques sur la période de traitement

Plus d'un quart (27%) des patients du groupe bithérapie ont été hospitalisés avant d'avoir modifié leur traitement, dans la période de suivi. Ils étaient respectivement de 20% et 21% dans les groupes AP2G et TR. Les hospitalisations multiples représentaient 4% des patients des groupes AP2G et TR+AP2G et 5% des patients du groupe TR. Les patients du groupe bithérapie avaient un risque supérieur d'être hospitalisés que les autres patients (Chi2 6,33 ; DF = 2 ; p = 0,042). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de monothérapie (p = 0,44).

4.3.2 Survenue et âge du décès

Le décès représentait 4,5% des patients (n = 43), 3,2% (n = 31) et 3,7% (n= 12) respectivement dans les groupes AP2G, TR et TR+AP2G. Il y avait significativement moins de décès dans le groupe TR que dans le groupe AP2G (chi2 4,05 ; DF = 1 ; p = 0,044). L'âge de décès n'était pas différent entre les trois groupes (62, 63 et 53 ans ; p = 0,13).

4.3.3 Co-prescription de psychotropes

Le Tableau 5 reprend le type des co-prescriptions et leur fréquence. Le Tableau 6 quantifie le nombre de boîtes délivrés sur la période de traitement. Les anxiolytiques et hypnotiques sont les classes pharmacologiques les plus prescrites : plus de 80% des patients ont reçu au moins une fois un anxi-hypnotique durant la période du traitement initial. Il y avait significativement plus de boîtes prescrites chez les patients du groupe AP2G que dans les autres groupes ($p = 0,0027$).

Les antidépresseurs sont prescrits chez près de la moitié des patients. Le groupe AP2G était associé à une plus grande fréquence de co-prescription d'antidépresseurs, alors que le groupe bithérapie recevait significativement moins d'antidépresseurs (respectivement 56%, 52% et 40% pour les groupes AP2G, TR et bithérapie). Il n'y avait pas de différence de quantité de boîtes délivrées ($p = 0,45$).

Les AP1G étaient prescrits chez respectivement 37%, 30% et 40% des patients des groupes AP2G, TR et TR+AP2G. Il y avait significativement moins de patients recevant un AP1G dans le groupe TR que dans le groupe AP2G ($\text{Chi}^2 4,59$, $\text{DF} = 1$; $p = 0,032$). Cette différence n'était pas retrouvée pour le nombre de boîtes AP1G ($p = 0,16$).

Il y avait plus de patients recevant une co-prescription d'AP2G n'ayant pas obtenu l'AMM dans le trouble bipolaire dans le groupe TR que dans les autres groupes (23% dans le groupe TR vs. 4% dans les autres groupes).

Tableau 5. Fréquence des co-prescriptions de psychotropes sur la période de traitement

	<i>Groupes de traitement initial</i>					
	<i>AP2G</i>		<i>TR</i>		<i>AP2G+TR</i>	
AP2G	843	100%	133	14%	323	100%
TR	158	19%	963	100%	319	98%
AP2G hors AMM	35	4%	218	23%*	14	4%
AP1G	309	37%	303	31%*	129	40%
Anxiolytique/hypnotique	715	85%	835	87%	266	82%
Antidépresseur	476	56%	501	52%	130	40%*

* : Différence significative pour un risque alpha de 5%

Tableau 6. Co-prescriptions de psychotropes sur la période de traitement, nombre de boites

<i>Médicaments</i>	<i>AP2G</i>		<i>TR</i>		<i>AP2G+TR</i>		<i>ANOVA</i>	<i>T-TEST</i>
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	<i>p</i>	<i>p</i>
AP2G	9,4	7,9	2,0	1,6	8,6	8,0		
TR	2,6	2,1	11,1	10,1	9,5	8,9		
AP2G hors AMM	5,8	6,9	6,6	8,4	6,1	12,8	0,8681	0,6
AP1G	8,6	11,6	7,4	10,1	9,1	12,7	0,2607	0,17
Anxiolytique/hypnotique	20,5	24,2	17,4	19,1	16,3	17,1	0,0027	0,005
Antidépresseur	10,5	11,0	10,2	10,6	9,2	12,3	0,4645	0,64

ANOVA : Analyse de variance entre les trois groupes, T-Test ; Test de Student entre les deux groupes de monothérapie.

4.4 Prestations de soins et remboursement

4.4.1 Consommation de soins

Le tiers des patients recevait des soins infirmiers. Comme indiqué dans le Tableau 7, il y avait significativement plus d'actes infirmiers dans le groupe AP2G. Le nombre médian était de 4 (IIQ 32) dans ce groupe alors qu'il était de 2 (IIQ 8) et 3 (IIQ 39) respectivement dans les groupes TR et bithérapie.

Tableau 7. Moyenne des actes de soins sur la période de traitement

<i>Acte</i>	<i>Groupes de traitement initial</i>						<i>ANOVA</i>	<i>T-TEST</i>
	<i>AP2G</i>		<i>TR</i>		<i>AP2G+TR</i>			
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
Infirmier	66,1	172	37,5	127,1	79,6	236,1	0,034	0,028
Psychiatrique	9,3	9,1	9,3	9,5	8,9	8,0	0,85	0,97
Autre spécialiste	2,8	2,9	2,9	2,8	2,7	2,5	0,67	0,59
Généraliste	6,5	7,1	5,8	6,4	5,2	5,5	0,016	0,065

ANOVA: Analyse de variance sur les trios groupes, T-Test : Test de Student AP2G versus TR

Durant la période d'exposition au traitement index, au moins une consultation psychiatrique en libéral était effectuée par respectivement 60%, 53% et 43% des patients des groupes AP2G, TR et TR+AP2G. Le nombre médian des consultations psychiatriques était de 6 (IIQ 10) pour les trois groupes.

Respectivement, 49%, 43% et 34% des patients des groupes AP2G, TR et TR+AP2G ont bénéficié d'une consultation d'un spécialiste non psychiatre. Les groupes de monothérapie étaient comparables tandis qu'il y avait moins de patients ayant consulté dans le groupe bithérapie ($p = 0,001$). Le nombre médian des consultations des spécialistes non psychiatres était de 2 pour les trois groupes. Les intervalles interquartiles étaient de 2, 2 et 3 respectivement pour les groupes AP2G, bithérapie et TR.

Respectivement, 97%, 85%, 84% des patients pour les groupes AP2G, TR et TR+AP2G ont bénéficié d'une consultation de médecine générale. Le nombre médian des consultations de médecine générale était de 4 (IIQ 5) dans les groupes monothérapie, 3,5 (IIQ 5) pour le groupe TR et 3,5 (IIQ6) pour le groupe AP2G.

4.4.2 Consommation d'actes de biologie

Les bilans hépatiques et médicamenteux étaient plus fréquemment effectués chez les patients du groupe TR. Comme nous l'avons représenté dans le Tableau 8, le nombre de patients ayant bénéficié de bilans thyroïdien, hématologique, rénal, métabolique et biochimique était comparable dans les trois groupes.

Tableau 8. Pourcentage de patients ayant bénéficié d'un acte de biologie

	<i>Groupes de traitement initial</i>					
	<i>AP2G</i>		<i>TR</i>		<i>AP2G+TR</i>	
Thyroïdien	102	12%	125	13%	45	14%
Médicamenteux	56	7%*	365	38%	120	37%
Hépatique	327	39%	432	45%*	123	38%
Rénal	339	40%	406	42%	123	38%
Hématologique	382	45%	478	50%	137	42%
Métabolique	332	39%	338	35%	123	38%
Biochimique	310	37%	360	37%	114	35%

* : AP2G versus TR, Chi2 significatif pour un risque alpha de 5%

Comme indiqué dans le Tableau 9, il y avait significativement plus de d'actes de dosage médicamenteux dans les groupes comprenant un thymorégulateur. Aucune différence n'était retrouvée pour les autres types de bilan biologique. Les types de bilan sanguin les plus réalisés étaient les marqueurs métaboliques et la fonction hépatique.

Tableau 9. Nombre d'actes de biologie sur la période de traitement

<i>Médicaments</i>	<i>Groupes de traitement initial</i>						<i>ANOVA</i> <i>p</i>	<i>T-TEST</i> <i>p</i>
	<i>AP2G</i>		<i>TR</i>		<i>AP2G+TR</i>			
	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		
Thyroïdien	1,3	0,8	1,4	0,9	1,3	0,9	0,1	0,93
Médicamenteux	1,7	1,0	3,0	3,2	1,5	2,3	0,002	< 0,0001
Hépatique	4,9	11,1	4,6	6,5	3,6	3,8	0,31	0,6
Rénal	1,8	1,7	1,8	1,6	1,6	1,1	0,48	0,7
Hématologique	1,8	1,6	2,1	2,3	1,8	1,3	0,14	0,08
Métabolique	5,2	5,8	4,7	4,8	4,1	2,9	0,072	0,2
Biochimique	3,0	4,3	3,2	3,9	2,4	2,1	0,16	0,43

ANOVA: Analyse de variance sur les trios groupes, T-Test : Test de Student AP2G versus TR

4.4.3 Coût des prestations

Le Tableau 8 présente les coûts moyens des prestations par patient sur la période d'exposition au traitement initial. Nous constatons que les groupes comprenant un antipsychotique de seconde génération ont un coût plus élevé que le groupe thymorégulateur seul.

Le coût du remboursement des soins infirmiers et de consultation de médecine générale était significativement plus onéreux dans les groupes comprenant un AP2G. Le coût lié au remboursement de dosages médicamenteux différait entre les groupes. La somme moyenne remboursée par patient était de 52 euros pour le groupe TR, alors qu'elle n'était que de 40 euros dans le groupe AP2G.

Le remboursement lié au médicament différait pour les anxiolytiques et hypnotiques. Le groupe AP2G était associé à un remboursement plus élevé que les autres groupes (51 *versus* 41 et 40 euros). La dépense de santé liée aux antidépresseurs était significativement plus élevée dans le groupe AP2G que dans le groupe thymorégulateur (135 *versus* 117 euros).

Tableau 10. Cout moyen par patient des prestations de soins sur la période de traitement

	<i>Groupes de traitement initial</i>			<i>ANOVA</i> <i>p</i>	<i>T-Test</i> <i>p</i>
	<i>AP2G</i> <i>(euros)</i>	<i>TR</i> <i>(euros)</i>	<i>TR+AP2G</i> <i>(euros)</i>		
Actes de soin					
Infirmier	455,8	267,1	575,6	0,034	0,034
Psychiatrique	303,6	301,2	283,1	0,775	0,901
Autre spécialiste	58,7	58,8	54,7	0,805	0,988
Généraliste	143,2	124,1	111,1	0,011	0,031
<i>Sous total</i>	961	751	1024		
Acte de biologie					
Thyroïdien	67	59	57	0,274	0,186
Médicamenteux	40	52	48	0,119	0,010
Hépatique	115	102	91	0,373	0,390
Rénal	73	71	65	0,582	0,767
Hématologique	74	76	72	0,845	0,752
Métabolique	116	117	98	0,194	0,920
Biochimique	98	102	88	0,579	0,639
<i>Sous total</i>	582	581	518		
Médicament					
AP2G	630	128	653		
TR	43	138	139		
AP2G hors AMM	172	179	148	0,895	0,876
AP1G	65	54	71	0,193	0,154
Anxiolytique/hypnotique	51	41	40	0,001	0,001
Antidépresseur	135	117	119	0,860	0,040
<i>Sous total</i>	1 095	656	1 171		
Total des dépenses	2 639	1 988	2 713		

ANOVA: Analyse de variance sur les trios groupes, T-Test : Test de Student AP2G versus TR

Les dépenses de santé par patient et par an sont présentées dans le Tableau 9. Nous voyons que les différences de sommes sont homogènes avec celles retrouvées sur la période de traitement.

Tableau 11. Dépenses de santé par patient et par an

	<i>AP2G</i>	<i>TR</i>	<i>TR+AP2G</i>
	<i>(euros)</i>	<i>(euros)</i>	<i>(euros)</i>
Actes de soin			
Infirmier	553	339	701
Psychiatrique	580	546	592
Autre spécialiste	78	80	79
Généraliste	265	11	236
<i>Sous total</i>	<i>1 476</i>	<i>975</i>	<i>1 608</i>
Acte de biologie			
Thyroïdien	80	70	75
Médicamenteux	66	74	72
Hépatique	141	147	135
Rénal	94	99	92
Hématologique	98	109	104
Métabolique	145	151	145
Biochimique	124	141	125
<i>Sous total</i>	<i>749</i>	<i>791</i>	<i>747</i>
Médicament			
AP2G	913	449	1021
TR	141	225	241
AP2G hors AMM	204	219	249
AP1G	94	75	97
Anxiolytique/hypnotique	91	73	77
Antidépresseur	216	193	189
<i>Sous total</i>	<i>1 659</i>	<i>1 234</i>	<i>1 874</i>
Total des dépenses	3 902	3 000	4 229

5 Discussion

5.1 Synthèse des principaux résultats

5.1.1 *Caractéristiques socio-démographiques et diagnostic principal*

Parmi les 94 631 patients hospitalisés pour trouble bipolaire en France entre les années 2009 et 2012, 6 455 ont reçu au moins un remboursement pour une des molécules ciblées en Aquitaine entre le 1^{er} juillet 2011 et le 31 décembre 2012. Les 2 130 patients ayant bénéficié d'un traitement incident ont été suivis pendant 12 mois. Parmi eux, 843 patients (soit 40%) recevaient un traitement incident par antipsychotique de seconde génération ayant une AMM dans le trouble bipolaire en monothérapie (aripiprazole, olanzapine, rispéridone et quétiapine), 963 patients (soit 45%) un thymorégulateur en monothérapie (carbamazépine, divalproate de sodium, lamotrigine, lithium et valpromide) et 324 patients (soit 15%) un thymorégulateur et un de ces antipsychotiques de seconde génération. Les données des anticonvulsivants et du lithium ont été regroupées et nous n'avons pu par conséquent obtenir les données spécifiques au lithium. Nous savons cependant que seul 24% des patients du groupe recevant un thymorégulateur en monothérapie (230 des 963) recevaient du lithium.

Les effectifs des groupes de monothérapie sont comparables. Le groupe bithérapie était d'un effectif bien moindre car les deux molécules devaient être initiées à moins de 28 jours d'intervalle. Il y avait deux tiers de femmes pour un tiers d'homme. Ce n'était pas différentiel entre les groupes. L'âge moyen était similaire dans les trois groupes pour une moyenne de 50 ans. Nous ne connaissons pas les antécédents de traitement des patients ; cependant, leur âge étant comparable, il est possible que les niveaux d'intention des prescriptions soit comparables.

Comme nous pouvions l'imaginer, lors de l'hospitalisation la plus proche de la date d'inclusion, l'absence de caractéristiques psychotiques était plus fréquente dans le groupe thymorégulateur. A contrario, les antécédents de symptômes psychotiques présentés lors de l'hospitalisation étaient plus fréquents dans les groupes comprenant un antipsychotique. De façon plus surprenante, la fréquence des épisodes dépressifs, que ce soit avec et sans caractéristiques psychotiques, était comparable dans les deux groupes traités par monothérapie. Il serait intéressant d'étudier la proportion de délivrance de quétiapine, seul antipsychotique ayant l'AMM dans la phase dépressive ; il est possible que ce seul aspect modifie les résultats. Il est nécessaire de préciser

que nous ne connaissons pas le délai écoulé entre l'hospitalisation ayant permis d'identifier le patient et la délivrance ambulatoire ayant permis l'inclusion. Ces deux événements peuvent n'avoir aucun lien entre eux et la délivrance observée être indépendante de la symptomatologie présentée lors d'une hospitalisation antérieure ou postérieure.

Les diagnostics hospitaliers d'épisode maniaque ou hypomaniaque étaient plus fréquents dans le groupe traité par bithérapie. Il en était de même dans le groupe traité par antipsychotique de seconde génération en monothérapie *versus* par thymorégulateur. Ainsi, il est possible que les antipsychotiques soient majoritairement prescrits pendant un épisode maniaque ou hypomaniaque et qu'ils soient maintenus au long cours, en ambulatoire, soit par impossibilité de les interrompre, soit par l'absence de remise en question de leur utilité.

5.1.2 *Devenir du traitement index*

La durée médiane de l'épisode de traitement était de plus de quatre mois dans les groupes monothérapie. Sur les douze mois de suivi, 80% de ces patients modifiaient leur traitement. Il n'y avait pas de différence en termes de nombre de modification, ni de délai avant modification entre les deux groupes monothérapie. Les patients du groupe bithérapie avaient une durée avant modification médiane de 110 jours. La modification était plus rapide mais aussi plus fréquente (90%) que dans les autres groupes.

La modification la plus fréquente était l'arrêt du traitement initial, sans différence entre les deux groupes de monothérapie (60%). Le groupe bithérapie était plus susceptible d'arrêter au moins une des deux molécules. La reprise du traitement initial dans les douze mois de suivi était fréquente dans les trois groupes (autour des deux tiers des patients ayant interrompu leur traitement) et significativement plus fréquente dans le groupe bithérapie que dans les autres groupes.

Le relais ou l'ajout était moins fréquent dans le groupe bithérapie (un patient sur dix) que dans les groupes de monothérapie (environ, un patient sur cinq). Les patients traités initialement par bithérapie étaient moins susceptibles de recevoir une trithérapie au cours du suivi. Il n'y avait pas de différence d'ajout entre les deux groupes de monothérapie. Ainsi le passage à une bithérapie était de l'ordre de 9% et s'avérait similaire dans les groupes antipsychotiques et thymorégulateur. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de relais d'une molécule cible vers une autre. Le relais concernait environ un patient sur dix.

Au total, dans un même groupe, la modification la plus fréquente était l'arrêt simple de la molécule initiale après une durée d'environ cinq mois de traitement en moyenne. L'ajout et le relais étaient comparables. Fort heureusement, les patients sous bithérapie bénéficiaient plus souvent d'un arrêt ou d'un relais que d'un ajout.

5.1.3 Parcours de soins sur la période d'exposition au traitement initial

Les patients du groupe traité initialement par bithérapie étaient plus souvent hospitalisés que les autres patients. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de monothérapie.

Le taux de décès était autour de 4%. Il y avait significativement moins de décès dans le groupe traité par thymorégulateur que dans le groupe traité par antipsychotique avec AMM dans le trouble bipolaire. Dans les groupes de monothérapie, l'âge de décès était similaire autour de 60 ans. L'écart avec le groupe de bithérapie était d'une décennie (51 ans). La mortalité semblait donc élevée et prématurée dans les trois groupes.

Les anxiolytiques et hypnotiques étaient prescrits chez 80% des patients de manière uniforme dans les trois groupes. La quantité délivrée était significativement plus importante chez les patients traités par antipsychotique. Plus de la moitié des patients traités par antipsychotiques recevaient un traitement par antidépresseur. Cette co-prescription était significativement plus fréquente que dans les autres groupes. La quantité prescrite était similaire dans les trois groupes. Les antipsychotiques de première génération étaient co-prescrits chez plus du tiers des patients. Etonnamment, les patients traités par thymorégulateurs étaient significativement moins exposés aux antipsychotiques de première génération que les patients traités par antipsychotiques de seconde génération. La quantité délivrée était similaire entre les trois groupes. Enfin, les antipsychotiques de seconde génération n'ayant pas l'AMM dans le traitement du trouble bipolaire (amisulpride, clozapine) étaient significativement plus prescrits chez les patients recevant un thymorégulateur. Il est possible que ces molécules soient prescrites sur une durée limitée et dans l'indication d'un épisode maniaque, ou que les prescripteurs les considèrent comme des produits équivalents et ne tiennent pas compte des AMM.

De manière générale, les co-prescriptions étaient très fréquentes quel que soit le groupe. Ces prescriptions pouvaient être épisodiques ou maintenues tout au long du suivi, sans que nous en ayons connaissance.

5.1.4 Prestations de soins et remboursement

Les patients traités par antipsychotiques bénéficiaient significativement deux fois plus souvent d'actes infirmiers que les patients traités par thymorégulateur. Environ un tiers des patients en était bénéficiaires, de manière équivalente dans les trois groupes. Le suivi psychiatrique en ville était équivalent entre les groupes monothérapie. Étonnement, les patients traités par bithérapie avaient significativement moins souvent un suivi psychiatrique. Le nombre de consultations était équivalent dans les trois groupes. Les consultations de médecine générale étaient significativement plus fréquentes chez les patients traités par antipsychotiques, que ce soit en monothérapie ou en bithérapie. Il est possible que les antipsychotiques, que ce soit en monothérapie ou en bithérapie, soient instaurées ou renouvelées par les médecins généralistes. Nous devons étudier le type de prescripteur instaurant le traitement, mais nous n'avons pu obtenir ces données. Les données de consultations ambulatoires en centre médico-psychologique ou à l'hôpital ne peuvent être chaînées avec les données de la base de données ambulatoire (DCIR), ainsi la part des patients bénéficiant d'un suivi psychiatrique est très probablement sous-évaluée dans notre étude.

De manière générale, les patients souffrant de trouble bipolaire sont très régulièrement suivis, que ce soit par un médecin généraliste, un psychiatre, un autre spécialiste ou un infirmier.

Les bilans hépatiques et les dosages médicamenteux étaient plus fréquemment effectués chez les patients du groupe traité par thymorégulateur. Cette donnée est très probablement en lien avec le taux de prescription d'anticonvulsivants. En effet 76% des patients du groupe thymorégulateur recevaient un anticonvulsivant. Les recommandations en termes de surveillance hépatique et du taux plasmatique semblent être appliquées. Aucune différence n'a été mise en évidence pour la proportion ou le nombre de bilans thyroïdien et rénal. Il est probable que la très faible part de prescription de lithium en soit l'explication.

Le bilan métabolique était plus fréquemment réalisé chez les patients recevant un antipsychotique que chez les patients recevant un thymorégulateur. Étonnamment, ce résultat n'est pas retrouvé lorsque l'antipsychotique est prescrit en association avec un thymorégulateur. Près des deux tiers des patients n'avaient pas eu de bilan métabolique durant la période d'exposition à l'antipsychotique. Il apparaît probable que les recommandations de suivi métabolique ne soit respectées que chez une minorité de patients. Il est possible que les bithérapies soient considérées a priori comme temporaires, ce qu'elles ne sont pas toujours.

Nos résultats indiquent que la surveillance biologique à l'initiation d'un traitement est prescrite chez moins de la moitié des patients. Il est possible que les patients traités par anticonvulsivants soit mieux surveillés que ceux traités par antipsychotique.

5.1.5 Coût des prestations

Le coût des soins infirmiers et des consultations de médecine générale était significativement plus élevé chez les patients traités par un antipsychotique. Ainsi, le coût des soins infirmiers était près de deux fois supérieur dans les groupes comprenant un antipsychotique que dans le groupe traité par thymorégulateur. Les dépenses liées aux remboursements d'anxiolytiques et d'antidépresseurs étaient significativement supérieures chez les patients traités par antipsychotique en monothérapie. Le coût lié aux actes de biologie représentait une part bien moindre des dépenses (24% vs 31 et 40% pour les consultations et les médicaments).

Les sommes des dépenses sont inégales. Que ce soit en moyen clinique, thérapeutique ou paraclinique, les patients du groupe traité par antipsychotiques en monothérapie étaient associés à une dépense de santé plus importante (+32% des dépenses monétaires). Nous n'avons pas le sous-total des patients traités par lithium, mais au vu de la part des dépenses médicamenteuses, il est fort probable que les dépenses seraient bien moindres dans cette population. Les dépenses les plus importantes étaient liées aux remboursements d'antipsychotiques (57% des dépenses médicamenteuses des groupes comprenant un antipsychotique), suivis des actes infirmiers (47% des dépenses de tous les actes de soins).

Au vu de leurs durées moyennes de suivi respectives, nous pouvons estimer la dépense totale de santé par patient à 17,8 euros par jour (535 euros par mois) pour le groupe bithérapie, 15 euros par jour (451 euros par mois) pour le groupe antipsychotique en monothérapie et 11,8 euros par jour (353 euros par mois) pour le groupe traité par thymorégulateur en monothérapie.

5.1.6 Synthèse

Quel que soit leur traitement utilisé en monothérapie, les patients ont des durées de traitement comparables. Les consommations de soins diffèrent fortement entre les groupes. Les patients traités par antipsychotique en monothérapie avaient des co-prescriptions d'antidépresseur et d'antipsychotique de première génération plus élevées que les autres. Il leur était prescrit également une plus grande quantité d'anxiolytiques. Ils avaient une consommation de soins infirmiers et de consultation de médecine générale bien supérieure aux autres patients. Le coût total était bien

supérieur pour ces patients que pour les patients traités par thymorégulateur (+25%). Les patients traités par antipsychotiques étaient aussi plus susceptibles de décéder durant leur période d'exposition au traitement.

5.2 Limites méthodologiques

Notre étude évalue des patients ambulatoires. Notre objectif premier aurait été de n'inclure que des traitements d'entretien. Cependant, même dans cette population, notre méthode implique que nous ayons inclus à la fois des patients en phase aiguë, de consolidation et de prévention. Dans l'idéal, une étude du traitement prophylactique en pharmaco-épidémiologie serait rendue possible par un partenariat avec la CNAM-TS. Ainsi, l'utilisation des données nationales impliquant des effectifs bien plus importants, nous permettrait de ne sélectionner que les patients ayant maintenu leur traitement au moins six mois, tout en conservant une possibilité de comparaison entre plusieurs groupes. Soulignons ici que seule la pharmaco-épidémiologie sur bases de données permet de réaliser des études évaluant le traitement prophylactique, c'est à dire après un an d'observance médicamenteuse et couvrant plusieurs années de traitement. En effet, l'étude de cohortes prospective la plus longue que nous avons retrouvée évaluait la prévention des récurrences au cours d'une période de deux ans après une stabilisation de trois mois (75)(76)(75,136). La majeure partie de ce type d'études couvre moins d'un an de traitement (64)(71)(61)(62)(63)(73). Malheureusement, les moyens nécessaires pour réaliser de telles cohortes ne sont pas mis à la disposition des structures universitaires.

5.2.1 Biais de sélection

Un biais de sélection existe puisque nous avons recruté les patients via un diagnostic posé lors d'une hospitalisation à temps complet, de jour, de nuit ou de semaine. Les patients sélectionnés ont tous été hospitalisés à un moment donné, ainsi les pathologies plus sévères sont probablement surreprésentées. Il est possible que cette probable sévérité ait influencé la réponse aux traitements. Il est cependant peu probable que cette sélection influence la comparaison des trois stratégies thérapeutiques. Ce biais de sélection est susceptible d'avoir entraîné une surévaluation de la fréquence des associations thérapeutiques et des co-prescriptions.

L'autre biais de sélection éventuel est que nous n'avons inclus que les patients ayant renouvelé au moins une fois leur traitement. Cette modalité a pu sélectionner les patients observant et tolérant bien la molécule utilisée. Cependant, nous voulions étudier le traitement au long cours et

ainsi tendre vers l'évaluation d'un traitement de prévention des récurrences, il était donc nécessaire que les patients soient exposés au traitement sur une durée la plus longue possible. Ce critère permet également de s'assurer de la prise du traitement. On peut penser qu'une partie des personnes qui n'ont reçu qu'une délivrance unique de traitement n'ont jamais utilisé le traitement.

5.2.2 Biais d'information

Le biais d'information inhérent à toute étude sur base de données est lié à la qualité du codage des informations. Cette limite est d'autant plus présente dans le PMSI, reflet des cotations hospitalières. La base RIM-P, encore en phase de déploiement, est incomplète pour bon nombre de variables, raison pour laquelle nous n'avons utilisé les données des années 2009 à 2011 alors que nous disposons des données dès l'année 2007. Pour cette même raison, nous avons délibérément choisi de ne pas étudier le score de sévérité clinique infirmier AVQ codé lors des hospitalisations. Ce score est pourtant le seul marqueur direct présent dans les bases pour évaluer la sévérité clinique observée par un professionnel de santé. Il en était de même pour le mode légal de soin qui, en 2009, était non uniformément coté entre les établissements. Cette variable était aussi rendue inutilisable par la récente modification de législation (loi du 5 juillet 2011) ayant conduit à une modification de la base RIM-P. Afin de limiter le biais d'information, nous n'avons utilisé que les variables codées uniformément.

Concernant les consultations ambulatoires en centre médico-psychologique ou à l'hôpital, ces données ne peuvent être chaînées avec les données de la base de données ambulatoire (DCIR), ainsi le suivi psychiatrique à l'hôpital dont a pu bénéficier notre cohorte n'a pas été quantifié.

La variable du nombre d'hospitalisation par patient est rendue peu fiable de par les limites précédemment décrites et parce que nos données ne couvrent pas toute la période de suivi. En effet, les données hospitalières de l'année 2013 n'étaient pas disponibles au niveau régional au moment de l'extraction des données.

Le type d'épisode est directement tiré du code hospitalier. Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs hospitalisations pouvaient être présentes. Ce code pouvait avoir été posé avant la première délivrance, reflétant ainsi la prescription de sortie ou après la première délivrance, reflétant alors le traitement à l'admission. Cette hospitalisation pouvait également se situer à distance de la délivrance initiale et ne pas avoir de lien avec celle-ci.

La base ambulatoire apparaît être bien plus fiable. Sa principale limite est la perte de vue des patients hospitalisés. A ce titre, l'utilisation de l'outil DCIR-PMSI permet de croiser la base ambulatoire avec la base hospitalière et ainsi éliminer le facteur de confusion entre arrêt de traitement et hospitalisation. Au vu de l'absence des données hospitalières 2013, nous n'avons pas pu réaliser cette manipulation. Ainsi, une hospitalisation inférieure ou égale à 56 jours a été considérée comme un équivalent de délivrance du moment où aucune molécule antipsychotique ou thymorégulateur n'a été changée. Une hospitalisation de plus de 56 jours a été assimilée à un arrêt de délivrance.

Une autre limite est que nous ne connaissons pas l'utilisation et l'observance réelles du médicament. Nous rendons équivalent la délivrance en officine et l'observance. Afin de limiter ce biais, nous n'avons inclus que les patient ayant eu au moins deux délivrances à 56 jours d'intervalle.

Nous avons étudié la durée avant modification de traitement. Ainsi la date d'arrêt était la date de dernière délivrance plus 28 jours. Nous avons supposé qu'un arrêt était le reflet d'un échec thérapeutique, or il est possible d'arrêter une molécule du fait de son succès. De même, un patient en rémission symptomatique peut se croire guéri et ne pas maintenir un traitement de prévention des récives. Ce biais de mesure n'était pas nécessairement différentiel entre les groupes. De plus, la confusion a été limitée par l'analyse de la reprise d'un médicament après arrêt.

5.2.3 *Biais de confusion*

La prise en compte de facteurs de confusion n'a pu être faite compte tenu de l'impossibilité d'analyses multivariées.

5.2.4 *Limites statistiques*

L'analyse de Kaplan-Meier évalue une variable dichotomique prédéfinie, ici la poursuite ou la modification. Or il est peu probable qu'entre ces deux points temporels l'état clinique d'un patient ait été stable et totalement euthymique. Au vu de l'impossibilité d'échange de données individuelles, nous n'avons pu réaliser d'analyses multivariées. Alors même que les données de l'assurance maladie le permettraient, l'absence de prise en compte de certaines variables et le modèle statistique utilisé dans notre étude ne permettent pas d'associer nos résultats à la prescription de tel ou tel médicament. Notre méthodologie a mis en évidence des différences entre plusieurs groupes de patients.

5.3 Interprétation des données

5.3.1 Méthodologie des études similaires retrouvées dans la littérature

La méthodologie choisie est similaire aux principales études sur bases de données. Notre évaluation de la durée de traitement est faite via la durée théorique de traitement selon le conditionnement des molécules dispensées en pharmacie de ville (28 jours). Le délai entre deux renouvellements nous a permis de définir l'arrêt de traitement (délai supérieur à 56 jours). Plusieurs autres méthodologies peuvent être utilisées. Une d'entre elles évalue la durée de traitement non pas par le conditionnement mais par la quantité de boîtes, marqueur indirecte de la posologie prescrite. Ainsi, la dose quotidienne moyenne permet d'évaluer la durée nécessaire pour consommer la quantité de boîtes délivrées. De par la spécialité pharmacologique étudiée ainsi que la pathologie à traiter, nous n'avons pas utilisé cette technique. En effet, les écarts de posologie prescrit pour une même molécule sont importants ; pour ne citer qu'elle la posologie de l'aripiprazole peut varier d'un facteur six. Le reflet de la posologie n'est pas non plus un marqueur fiable de la gravité d'une situation clinique puisque, pour une même posologie prescrite dans une même situation pathologique, il existe une grande variabilité individuelle.

5.3.2 Population des études similaires retrouvées dans la littérature

L'effectif retrouvée était similaire à celle de l'étude de Rascati (132) ($n = 2\,246$ et $2\,130$), il en était de même pour le sex ratio (respectivement 74% et 70%). En termes d'âge et de sexe, notre population est comparable à de nombreuses études retrouvées dans la littérature. Une prédominance féminine, autour des deux tiers, est retrouvée dans toutes les études observationnelles, que ce soit de cohorte ou sur bases de données. Il est possible que les femmes atteintes de troubles psychiatriques soient plus disposées que les hommes à demander une aide médicale. L'âge est légèrement plus variable, les moyennes se situent entre 40 et 50 ans. Nous avons remarqué que les études américaines retrouvent une moyenne nettement plus proche de 40 ans (137)(138)(139), alors que les études françaises retrouvent une moyenne plus proche de 50 ans (131)(140)(141). Il est possible que le fait d'avoir sélectionné des patients ayant un antécédent d'hospitalisation ait influencé l'âge de nos sujets.

Notre répartition entre les trois groupes diffère de celle retrouvée dans la littérature en ce qui concerne les stratégies thérapeutiques. Les associations de thymorégulateurs et d'antipsychotiques représentent 15% de notre population. Or la bithérapie est bien souvent la stratégie thérapeutique la

plus représentée, que ce soit aux USA (88), en Europe (10)(9) ou en France (131). Il est probable que notre modalité de recrutement des bithérapies ait fortement sous-évaluée son utilisation en pratique courante. Pour étudier le parcours de soins des bithérapies et le comparer des monothérapies, nous avons fait le choix de ne sélectionner que les bithérapies dont les deux molécules étaient incidentes et initiées le même mois.

Le rapport de 1/1 entre les monothérapies est quant à lui bien plus classique dans les études récentes (9)(10) et confirme la forte augmentation des prescriptions d'antipsychotiques précédemment démontrée. La faible incidence du lithium retrouvée dans notre étude (24% des monothérapies) est plus délicate à évaluer, car la plupart des études regroupe les anticonvulsivants et le lithium sans en détailler les proportions. L'étude de Levine (88), qui date de 2001, retrouvait que la moitié des patients sous thymorégulateur recevait du lithium seul ou en association. En 2009, l'étude de Greil (9) retrouvait que 34% des patients présentant un trouble bipolaire, étaient traités par lithium seul ou en association. L'étude de Nuss (131) retrouvait que 14% des patients présentant un trouble bipolaire recevaient un thymorégulateur en monothérapie tandis qu'ils étaient 7% à avoir un antipsychotique.

5.3.3 Durée de traitement

L'étude sur base de données de Rascati et col. retrouvait une durée de traitement légèrement plus courte que la nôtre (médiane de 96 jours) (132). Le taux de persistance à douze mois, lui, est parfaitement comparable. Sur 1 102 patients étudiés, ils retrouvent un taux de persistance à douze mois de 18%. Tous groupes confondus, nous retrouvons un taux de persistance à douze mois de 18,26%. L'étude de Rascati et col. n'évaluait que les antipsychotiques, afin d'améliorer la comparabilité entre les deux études, nous avons fait le calcul sur nos deux groupes recevant un antipsychotique (n = 1 167), et nous retrouvons un taux de 18,9% lui aussi similaire à celui de leur étude. Une revue de littérature (90) cite l'étude de l'*US national MarketScan research databases* réalisée entre 2002 et 2003 à laquelle nous n'avons pas pu avoir accès. Cette étude retrouvait une durée médiane de 29 semaines (~203 jours) pour le lithium et de 13 semaines (~91 jours) pour les antipsychotiques de seconde génération. Rappelons que les médianes retrouvées dans notre étude allaient de 110 à 130 jours selon les groupes. Une des explications de ce léger écart des durées de prescriptions d'antipsychotiques peut être liée à la définition de notre date d'arrêt. En effet, nous avons défini la date d'arrêt comme la date de dernière délivrance plus 28 jours (durée théorique

d'une délivrance). L'étude de Rascati utilisait la date de dernière délivrance comme date d'arrêt, nous n'avons pas connaissance de la méthodologie l'*US national MarketScan research databases*.

L'étude observationnelle de Nuss et col. (131) retrouvait une durée moyenne de traitement de 1 à 5 mois, la minimale représentant les patients en phase maniaque et la maximale la phase euthymique. Notre étude retrouve des moyennes allant de 5 à 6 mois selon les groupes. Nos patients étant suivi en ambulatoire, il apparaît normale que notre moyenne se rapproche de la moyenne des patients euthymiques.

Il apparaît que la durée de traitement mesurée par notre étude est légèrement plus longue que celle retrouvée dans la littérature. Ce phénomène peut être lié à notre sélection de patients ayant reçu au moins deux délivrances de traitement consécutives, ce qui a favorisé la sélection de patients observant et tolérant bien le traitement initié. Cependant, nous avons évalué une durée avant modification et non une durée avant arrêt de délivrance, ce qui aurait pu modifier notre durée de traitement. Rappelons néanmoins que l'arrêt était la principale modification (78% tous groupes confondus). L'absence de différence de durée de traitement entre les groupes monothérapie peut être liée à plusieurs facteurs : la sélection de patients plus observant. Il est également possible que le délai de suivi soit trop court pour mettre en évidence une différence d'efficacité au long cours. En effet, même si environ 25% des patients bipolaires rechutent dans l'année, la récurrence n'est pas évaluable par un suivi de douze mois. Tel que la NICE le spécifie dans son rapport préliminaire de 2014 (40), une autre possibilité est que le marqueur que nous avons utilisé dans cette étude, à savoir qu'un traitement modifié ou arrêté correspond à un traitement inefficace ou mal toléré, soit inadapté à une pathologie cyclique faite de fluctuations thymiques.

5.3.4 Modification du traitement

Nous n'avons retrouvé aucune différence en termes d'ajout ou de relais entre les groupes monothérapie, ni même au sein d'un même groupe. Le groupe bithérapie était plus susceptible d'avoir un relais de traitement. Une étude sur base de données menées par Verdoux et col. (140) évaluait spécifiquement le relais et l'ajout d'un antipsychotique chez des patients initialement traités par un thymorégulateur. Ces modifications représentaient 18% des patients. Notre étude retrouve un taux similaire (20% des patients du groupe traité en monothérapie par thymorégulateur). L'étude observationnelle de Russo (139) retrouvait que l'arrêt ou le relais était plus fréquent chez les patients traités par anticonvulsivant que chez les patients traités par antipsychotique. Nous n'avons

pas retrouvé une telle différence. Notons que cette étude a été menée en 1994 et que seuls 12% des patients étaient traités par antipsychotiques de seconde génération.

5.3.5 Taux d'hospitalisation

L'équipe de Crump et col (142). a mené une étude sur base de données sur 6 618 patients souffrant d'un trouble bipolaire afin d'en évaluer les comorbidités somatiques. La moyenne des hospitalisations observées sur l'année 2001 était de 1 [ET 3]. Notre étude sur les douze mois de suivi retrouvait une moyenne allant respectivement de 0,9 [ET 1,9] à 1,3 [ET 2,3] pour le groupe bithérapie et thymorégulateur. Ces résultats paraissent être comparables.

5.3.6 Mortalité

Nous retrouvons un taux de mortalité extrêmement élevé : tous groupes confondus, le taux d'incidence annuel était de 40/1000 patients. Ce taux était significativement plus élevé chez les patients traités par antipsychotique en monothérapie (51/1000). Notons tout de même que notre effectif apparaît trop faible pour réaliser une comparaison entre les groupes. Une étude de Jones et col. (143) menée sur base de données au Royaume-Uni évaluait la mortalité des patients souffrant d'un trouble bipolaire. L'incidence annuelle était de 76/1000 chez les patients traités par antipsychotique de seconde génération alors que leur groupe contrôle retrouvait un taux d'incidence à 15/1000 patients bipolaire non traités par antipsychotique. Notons que le suicide n'était pas pris en compte. En Suède, l'étude de Carlborg et col. (144) menait une étude sur base de données retrouvant un taux de mortalité de 2,4% chez l'ensemble des patients bipolaires. De même, l'équipe de Crump retrouvait un taux de 30/1000 chez les patients bipolaires avec un risque de mortalité légèrement augmenté chez les patients traités par antipsychotique de seconde génération en monothérapie par rapport aux patients traités par lithium en monothérapie (142). Les différences de méthodologie, de facteur géographique et d'âge des patients inclus expliquent probablement les écarts mesurés ; cependant toutes ces données confirment que les patients souffrant d'un trouble bipolaire ont un taux de mortalité dramatiquement plus élevé que la population générale.

5.3.7 Co-prescriptions

Les co-prescriptions dramatiquement élevées sont une pratique courante et sont retrouvées par la totalité des études épidémiologiques. La forte association entre les antipsychotiques de seconde et de première générations retrouvée ici n'est pas unique. En 2007, l'équipe de Bret et col.

(145) analysait les pratiques de prescriptions hospitalière et retrouvait une telle association chez 41% des patients bipolaires. Il est possible que ces associations soient maintenues en ambulatoire et au long cours.

Les co-prescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques sont souvent nécessaires mais s'avèrent banalisées à tort. A l'instar des autres études, les anxio-hypnotiques sont prescrits chez la majeure partie des patients présentant un trouble bipolaire. Le taux de 85% retrouvé ici est supérieure à celui retrouvé dans l'étude de Nuss (131) (respectivement 68% et 63% pour les anxiolytiques et les hypnotiques) cependant cette étude était menée dans une population exclusivement traitée par des médecins psychiatres alors que nous avons recueilli les prescriptions de tout médecin. Rappelons ici le ressenti des médecins généralistes objectivé par l'étude de Gignoux-Froment et col., à savoir un manque d'information médicale alors même qu'ils seraient 73% à suivre des patients bipolaires et que 47% d'entre eux auraient initié un traitement par antipsychotique dans le trouble bipolaire (135).

Il en est de même pour les co-prescriptions d'antidépresseurs retrouvées ici chez plus de la moitié des patients. Même si cette fréquence est classique, il fait partie des minimales retrouvées : en effet la part des antidépresseurs fluctue de 50% (88) à 80% (9) en fonction des études. L'étude de Nuss et col (131) apporte la réponse à cette fluctuation. Les antidépresseurs seraient prescrits à hauteur de 82% en phase dépressive, 59% en phase mixte et 12% en phase maniaque. Cette étude retrouve un chiffre similaire au nôtre : la moitié des patients euthymiques recevant un antipsychotique recevait aussi un antidépresseur. Dans notre étude, la différence du nombre de patients sous antidépresseur dans les groupes traités en monothérapie par antipsychotiques de seconde génération et thymorégulateurs avait une tendance à la significativité (χ^2 3,57 ; DF = 1 ; $p = 0,059$). Il est possible qu'un effectif plus important mette en évidence un moindre taux de prescription d'antidépresseurs chez les patients traités par thymorégulateur. Les patients du groupe bithérapie recevaient significativement moins souvent un antidépresseur. Il n'est pas évident que cette différence soit synonyme de synergie antidépressive. On peut rapprocher ce résultat de la plus grande prescription de médicaments sédatifs dans les groupes traités par antipsychotiques de seconde génération que ce soit pour la quantité des anxio-hypnotiques ou pour le nombre de patients traités par antipsychotiques de première génération. Soit cette augmentation est liée à une symptomatologie maniaque plus fréquente, ce qui n'est pas cohérent avec la délivrance plus importante d'antidépresseurs, soit elle est liée aux antidépresseurs dont l'effet stimulant devrait être contrebalancé, soit à l'anxiété liée à la dépression.

5.3.8 Consommation de soin

L'étude de Crump (142) citée précédemment retrouvait une moyenne de trois consultations médicales par an pour une médiane de deux. Ces chiffres sont très largement inférieurs aux nôtres. Crump ne définit pas le type de consultation hormis le fait que ce ne sont que des consultations ambulatoires (ce qui est le cas dans notre étude). Les différences d'organisation des systèmes de santé français et suédois pourraient être un facteur explicatif de cette différence. Une autre possibilité serait que notre modalité de sélection, via l'introduction d'une nouvelle molécule et l'antécédent d'hospitalisation, ait pu surévaluer la fréquence des consultations.

5.3.9 Coût lié au trouble bipolaire

L'étude du coût des antipsychotiques utilisés dans le trouble bipolaire menée par Bergeson et col. (146) retrouve un coût ambulatoire comparable à celui de notre étude. L'étude de Rascati (132) retrouvait un coût lié aux médicaments de 3 487 \$ (soit 2 591 euros) par an et par patient traité par antipsychotique. L'étude de Qui (138) retrouvait un coût lié aux médicaments index de 2 051 \$ (soit 1 527 euros) par an et par patient traité par antipsychotique de seconde génération et de 940 \$ (soit 700 euros) par an et par patient traité par thymorégulateur. Ces sommes sont supérieures à celles retrouvées dans notre étude (respectivement de 1 374 et 1 809 euros pour les coûts médicamenteux des groupes AP2G et TR et de 998 et 500 euros pour les coûts des traitements index des groupes AP2G et TR sur douze mois) ; cependant la comparaison des coûts est très délicate du fait des méthodologies utilisées, ainsi que du prix des médicaments fixés par les différents Etats.

En France, le coût des dépenses lié aux prescriptions d'antipsychotiques a fortement augmenté. L'augmentation des dépenses était évaluée à 80% entre les années 2002 et 2007 (147). Nous n'avons retrouvé aucune étude française évaluant le coût ambulatoire du traitement du trouble bipolaire. Selon des données publiées sur le site de l'assurance maladie, le coût annuel par patient bipolaire bénéficiant du statut de l'ALD était, en 2009, de 8 255 euros répartis en 5 336 euros liés aux soins hospitaliers publics et 2 294 euros liés aux soins de ville. Parmi les soins de ville, le coût médicamenteux était de 957 euros, le coût des actes de consultations médicales et paramédicales était respectivement de 645 et 316 euros, celui des actes de biologie était de 89 euros (128). Notre étude qui évalue la période 2011 à 2013 montre que ces chiffres sont largement dépassés. Le contraste est marquant au niveau des actes de biologie mais surtout au niveau des dépenses médicamenteuses. Nous ne connaissons pas la méthodologie utilisée par la CNAMTS. Il est possible que toutes les dépenses de santé de notre étude ne soient pas directement liées au trouble

bipolaire (et ainsi à l'ALD). Il est possible aussi que les prescriptions d'antipsychotiques dans le trouble bipolaire aient fortement augmenté depuis l'étude de l'assurance maladie. L'équipe de Pillarela et col. (7) montrait, qu'en 2009, aux Etats-Unis les antipsychotiques représentaient 50% des prescriptions des traitements du trouble bipolaire ; l'augmentation était de l'ordre de 42% sur dix ans et l'augmentation spécifique de l'olanzapine douze mois après l'obtention de l'autorisation d'utilisation dans le trouble bipolaire était de 92%. Une étude similaire a été menée au Canada (8) et retrouvait la même tendance. Là aussi, l'obtention d'utilisation de la quétiapine dans le trouble bipolaire s'est traduite par une augmentation de 480% de ses prescriptions. Le fait est que notre étude se situe douze mois autour de la date d'AMM de la quétiapine dans le trouble bipolaire. Bien que l'HAS ait émis un avis défavorable au remboursement de cette molécule au long cours, il aurait été intéressant d'observer les prescriptions de cette molécule.

Le remboursement à 100% n'a pas été évalué dans notre étude cependant le montant payé par l'assuré a été mesuré. Nous avons constaté que les montants remboursés et payés par l'assuré différaient. La différence entre montant payé et montant remboursé est plus importante dans certaines catégories de dépenses du fait des dépassements d'honoraire appliqués par certains médecins spécialistes. A titre d'exemple, pour le groupe thymorégulateur, le montant remboursé pour une consultation de spécialiste non psychiatre couvrait 61% des dépenses de l'assuré, alors qu'il était de 84% des dépenses pour une consultation de psychiatrie ou de médecine générale. De même, la majeure partie des bilans étaient remboursés à plus de 80% (thyroïdien, hématologique, rénal, dosage médicamenteux), alors que les bilans métaboliques et biochimiques n'étaient remboursés qu'à 45% et 59% respectivement. Notons toutefois que les taux de remboursement sont uniformes entre les groupes, la comparabilité entre les groupes est conservée.

La différence de suivi médical et paramédical et le coût qu'elle engendre est particulièrement marquante entre les groupes avec et sans antipsychotiques de seconde génération. Il est possible que les patients recevant un antipsychotique aient une maladie plus sévère que les autres. Le marqueur indirect de sévérité qu'est le taux d'hospitalisation était comparable entre les deux groupes de monothérapie, malgré cela il apparaît peu probable que l'importante différence de suivi infirmier soit entièrement lié aux prescriptions d'un antipsychotique. Alors même que les données de l'assurance maladie le permettraient, la non prise en compte des comorbidités et le modèle statistique utilisé dans notre étude ne permettent pas de dire que c'est la prescription d'antipsychotique qui augmente les dépenses de santé, une étude spécifique pourrait être menée. De même, un lien entre surcoût ambulatoire et économie hospitalière a été évoqué par certaines équipes

(148)(138)(149). Bien qu'il ait été possible de calculer le coût hospitalier grâce aux données de l'assurance maladie, ce coût n'a pas été étudié. Là aussi, une étude spécifique serait réalisable et particulièrement intéressante.

CONCLUSION

L'utilisation des antipsychotiques de seconde génération au long cours et dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires est une pratique clinique courante et de plus en plus fréquente. Au vu des limites méthodologiques et du coût, les essais cliniques de longue durée évaluant réellement le traitement prophylactique sont rares. Les études évaluant la prévention des rechutes ou le traitement de continuation sont plus fréquentes et commencent à donner lieu à des méta-analyses. Cependant, le niveau de preuve concernant l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques en traitement d'entretien dans les troubles bipolaires reste faible. Malgré l'absence de consensus international, l'utilisation d'un antipsychotique en association avec un thymorégulateur obtient souvent un grade de recommandation supérieur à la monothérapie mais inférieur au lithium. Notre revue de la littérature nous a permis de constater que ce niveau d'intention apparaît supérieur au niveau de preuve qu'ont pu apporter les études cliniques, notamment pour l'utilisation en bithérapie.

Notre étude, réalisée en partenariat avec la Cellule d'appui de la Gestion du Risque Aquitaine de l'assurance maladie, nous a permis d'évaluer les pratiques de prescription, notamment au long cours. Les prescriptions d'antipsychotiques de seconde génération et de thymorégulateurs sont équivalentes en quantité et en durée. Cette durée apparaît faible compte tenu de la persistance du risque de rechute et récurrence de ces troubles. Cependant, une majorité des patients ayant interrompu le traitement initial le reprenne à distance. La stratégie thérapeutique initiale est rarement modifiée, ainsi l'instauration du traitement d'épisode thymique aigu devrait être pensée dans un objectif de tolérance au long cours et de prévention des récurrences. On peut noter que la bithérapie associant thymorégulateur et antipsychotique a une durée plus brève que les monothérapies. Les soins médicaux et infirmiers ainsi que la co-prescription de traitements anxiolytiques et antidépresseurs nécessaires sont plus importants chez les patients traités par antipsychotiques que chez ceux traités par thymorégulateurs. Il peut s'agir de patients plus sévèrement malades ou de traitements moins adéquats.

Malgré leur faible niveau de preuve, les antipsychotiques de seconde génération sont en passe de devenir le traitement le plus prescrit dans le trouble bipolaire. Ainsi, il paraît important de

poursuive l'évaluation de ces traitements en conditions réelles de prescription. Notre étude pilote a confirmé que l'exploitation des bases de données de l'assurance maladie à des fins pharmacoépidémiologiques constituait un outil d'évaluation aux potentialités uniques et que l'utilisation des codes diagnostiques posés lors des hospitalisations en psychiatrie est possible. Les pathologies chroniques et les pratiques de prescription au long cours qu'elles induisent sont reconnues comme une priorité nationale dans notre système de soins. Parce que ces pathologies sont un enjeu partagé, il apparaît important que les pouvoirs publics et la recherche médicale œuvrent de concert pour améliorer la santé des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. OLFSON M, BLANCO C, LIU S-M, WANG S, CORRELL CU. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2012;:1–10.
2. VERDOUX H, TOURNIER M, BÉGAUD B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:4–10.
3. MAHER AR, THEODORE G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm JMCP* 2012;18:S1–20.
4. MAGLIONE M, MAHER AR, HU J et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/> (accessed 4 Dec2012).
5. LESLIE DL, ROSENHECK R. Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care* 2012;18:e109–117.
6. VACHERON-TRYSTRAM M-N, BRAITMAN A, CHEREF S, AUFRAY L. [Antipsychotics in bipolar disorders]. *L'Encéphale* 2004;30:417–424.
7. PILLARELLA J, HIGASHI A, ALEXANDER GC, CONTI R. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv Wash DC* 2012;63:83–86.
8. BULLOCH AGMB. Substantial Changes in Prescription Recommendations for Bipolar Disorder in Canada: 2002-2010. *Can J Psychiatry* 2012;57:263–268.
9. GREIL W, HÄBERLE A, HAUEIS P, GROHMANN R, RUSSMANN S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 2012;136:534–542.
10. HAYES J, PRAH P, NAZARETH I et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PloS One* 2011;6:e28725.
11. VERDOUX H, TOURNIER M, BÉGAUD B. Pharmacoepidemiology of psychotropic drugs: examples of current research challenges on major public health issues. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2009;18:107–113.
12. GEDDES JR, MIKLOWITZ DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013;381:1672–1682.
13. ADIDA M, RICHIERI R, MAUREL M et al. Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. *L'Encéphale* 2010;36:S188–S196.
14. CALABRESE JR, KEMP DE. Bipolar Drug Development: Are We Getting Closer to the Real World? *Am J Psychiatry* 2008;165:1234–1236.
15. SAMALIN L, LLORCA P-M. [Methodological approach to inter 'guideline' variability in the management of bipolar disorders]. *L'Encéphale* 2012;38:126–132.

16. POST RM. Acquired lithium resistance revisited: discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *J Affect Disord* 2012;140:6–13.
17. GITLIN M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:227–240.
18. JUDD LL AH. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar ii disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:261–269.
19. JUDD LL AH. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar i disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530–537.
20. SPIELMANS GI. The promotion of olanzapine in primary care: an examination of internal industry documents. *Soc Sci Med* 1982 2009;69:14–20.
21. VERDOUX H, COUGNARD A, GROLEAU S, BÉGAUD B. Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr Res* 2005;77:107–109.
22. GOODWIN FK, WHITHAM EA, GHAEINI SN. Maintenance Treatment Study Designs in Bipolar Disorder Do They Demonstrate that Atypical Neuroleptics (Antipsychotics) are Mood Stabilizers? *CNS Drugs* 2011;25:819–827.
23. Haute Autorité de Santé - TERALITHE 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1098667/teralithe?xtmc=&xtcr=2 (accessed 14 Dec2012).
24. HAS. ALD n°23: Guide medecin sur les troubles bipolaires. 2009.http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires
25. European Medicines Agency 2011 Valproate. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate/human_referral_000187.jsp (accessed 13 Dec2012).
26. Haute Autorité de Santé - DEPAMIDE 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1256028/depamide (accessed 13 Dec2012).
27. Commission de la transparence DEPAKOTE 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/depakote__21-09-2011_avis_9848.pdf
28. Haute Autorité de Santé - TEGRETOL 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461186/tegreto?xtmc=&xtcr=1 (accessed 13 Dec2012).
29. Haute Autorité de Santé - LAMICTAL-LAMICSTART 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_957058/lamictal-lamicstart (accessed 13 Dec2012).
30. Haute Autorité de Santé - ABILIFY 2010. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968488/abilify?xtmc=&xtcr=8&portal=c_63456 (accessed 13 Dec2012).
31. Haute Autorité de Santé - ZYPREXA 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa_11042012_avis_ct11921.pdf (accessed 13 Dec2012).

32. Haute Autorité de Santé - XEROQUEL 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1065592/xeroquel (accessed 14 Dec2012).
33. ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf (Objet application/pdf). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf (accessed 31 Jul2012).
34. LLORCA P-M, COURTET P, MARTIN P et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *L'Encéphale* 2010;36, Supplement 4:S86–S102.
35. LLORCA P-M, COURTET P, MARTIN P et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Méthodologie. *L'Encéphale* 2010;36, Supplement 4:S79–S85.
36. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2010;11:81–109.
37. GRUNZE H, VIETA E, GOODWIN GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2013;14:154–219.
38. NICE. NICE Bipolar disorder 2006. NICE. <http://www.nice.org.uk/> (accessed 25 Oct2012).
39. GOODWIN GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2009;23:346–388.
40. NICE: Bipolar disorder (update). 2014.<http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-CGWAVER114> (accessed 16 Jul2014).
41. BRAVO MF, LAHERA G, LALUCAT L, FERNANDEZ-LIRIA A, EN REPRESENTACION DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GUIA, ASOCIACION ESPAÑOLA DE NEUROPSIQUIATRIA. [Clinical practice guideline on bipolar disorder: drug and psychosocial therapy. Asociación Española de Neuropsiquiatría]. *Med Clínica* 2013;141:305.e1–305.e10.
42. PFENNIG A, BSCHOR T, FALKAI P, BAUER M. The diagnosis and treatment of bipolar disorder: recommendations from the current s3 guideline. *Dtsch Ärztebl Int* 2013;110:92–100.
43. DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR BIPOLARE STÖRUNGEN, DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND NERVENHEILKUNDE. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. Proj. Leitlin. Bipolar Univ. Dresd. Carl Gustav Carus. 2012.<http://www.leitlinie-bipolar.de/> (accessed 19 Jul2014).
44. YATHAM LN, KENNEDY SH, PARIKH SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013;15:1–44.

45. MCINTYRE RS, MANCINI DA, LIN P, JORDAN J. Treating bipolar disorder. Evidence-based guidelines for family medicine. *Can Fam Physician Médecin Fam Can* 2004;50:388–394.
46. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry Suppl Pract Guidel Treat Patients With* 2002;159:1–50.
47. SUPPES T, DENNEHY EB, HIRSCHFELD RMA et al. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;66:870–886.
48. VÁZQUEZ GH, STREJILEVICH S, GARCÍA BONETTO G et al. [Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders]. *Vertex B Aires Argent* 2005;16 Suppl:3–24.
49. STREJILEVICH S, VÁZQUEZ G, GARCÍA BONETO G et al. [2nd Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders 2010]. *Vertex B Aires Argent* 2010;21 Suppl II Consenso:3–55.
50. MALHI GS, BARGH DM, MCINTYRE R et al. Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14 Suppl 2:1–21.
51. MALHI GS, BARGH DM, MCINTYRE R et al. Balanced efficacy, safety, and tolerability recommendations for the clinical management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012;14:1–21.
52. MOK YM, CHAN HN, CHEE KS et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: bipolar disorder. *Singapore Med J* 2011;52:914–918; quiz 919.
53. KANBA S, KATO T, TERAOKA T, YAMADA K, COMMITTEE FOR TREATMENT GUIDELINES OF MOOD DISORDERS, JAPANESE SOCIETY OF MOOD DISORDERS, 2012. Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013;67:285–300.
54. SHIN YC, MIN KJ, YOON B-H et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder: Second revision. *Asia-Pac Psychiatry Off J Pac Rim Coll Psychiatr* Published Online First: 2 April 2013. doi:10.1111/appy.12062
55. GOODWIN FK, JAMISON KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press, 2007
56. TOHEN M, FRANK E, BOWDEN CL et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009;11:453–473.
57. PERLIS RH. Predictors of Recurrence in Bipolar Disorder: Primary Outcomes From the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006;163:217–224.
58. VIETA E, BLASCO-COLMENARES E, FIGUEIRA ML, LANGOSCH JM, MORENO-MANZANARO M, MEDINA E. Clinical management and burden of bipolar disorder: a multinational longitudinal study (WAVE-bd study). *BMC Psychiatry* 2011;11:58.

59. WEISLER RH, NOLEN WA, NEIJBER A, HELLQVIST A, PAULSSON B, TRIAL 144 STUDY INVESTIGATORS. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011;72:1452–1464.
60. NOLEN WA, WEISLER RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine (Trial 144). *Bipolar Disord* 2013;15:100–109.
61. TOHEN M. Olanzapine Versus Lithium in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder: A 12-Month, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:1281–1290.
62. TOHEN M, CALABRESE JR, SACHS GS et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163:247–256.
63. TOHEN M, SUTTON VK, CALABRESE JR, SACHS GS, BOWDEN CL. Maintenance of response following stabilization of mixed index episodes with olanzapine monotherapy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2009;116:43–50.
64. KECK PE Jr, CALABRESE JR, MCQUADE RD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:626–637.
65. KECK PE Jr, CALABRESE JR, MCINTYRE RS et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1480–1491.
66. KECK PE Jr, MARCUS R, TOURKODIMITRIS S et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003;160:1651–1658.
67. SACHS G, SANCHEZ R, MARCUS R et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2006;20:536–546.
68. MUZINA DJ, MOMAH C, EUDICONE JM et al. Aripiprazole monotherapy in patients with rapid-cycling bipolar I disorder: an analysis from a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract* 2008;62:679–687.
69. FDA Center for drug evaluation and research ABILIFY NDA 21-436/S-002. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021436Orig1s002.pdf
70. TSAI AC, ROSENLICHT NZ, JUREIDINI JN, PARRY PI, SPIELMANS GI, HEALY D. Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. *PLoS Med* 2011;8:e1000434.

71. MARCUS R, KHAN A, ROLLIN L et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011;13:133–144.
72. YATHAM LN, FOUNTOULAKIS KN, RAHMAN Z et al. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode. *J Affect Disord* 2013;147:365–372.
73. WOO Y, BAHK W, CHUNG M et al. Aripiprazole plus divalproex for recently manic or mixed patients with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind maintenance trial. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:543–553.
74. TOHEN M. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337–345.
75. SUPPES T, VIETA E, LIU S, BRECHER M, PAULSSON B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166:476–488.
76. VIETA E, SUPPES T, EGGENS I, PERSSON I, PAULSSON B, BRECHER M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109:251–263.
77. VIETA E, GUNTHER O, LOCKLEAR J et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1029–1049.
78. MCELROY S, YOUNG AH, CARLSSON A et al. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of Quetiapine and Paroxetine in adults with bipolar depression (Embalden II). *Eur Psychiatry* 2008;23:S239.
79. YOUNG AH, CARLSSON A, OLAUSSON B, PAULSSON B, BRECHER M. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of Quetiapine and Lithium in adults with bipolar depression (Embalden I). *Eur Psychiatry* 2008;23:S239.
80. YOUNG AH, MCELROY SL, OLAUSSON B, PAULSSON B, EMBOLDEN I (D1447C00001), EMBOLDEN II (D1447C00134) INVESTIGATORS. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* 2014;15:96–112.
81. MCELROY SL, WEISLER RH, CHANG W et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71:163–174.
82. UNIVERSITÉ DE YORK. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:1029–1049.

83. CIPRIANI A, RENDELL J, GEDDES JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2010;24:1729–1738.
84. TOHEN M, KETTER TA, ZARATE CA et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263–1271.
85. ALTAMURA AC, RUSSO M, VISMARA S, MUNDO E. Comparative evaluation of olanzapine efficacy in the maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:454–456.
86. POPOVIC D, REINARES M, AMANN B, SALAMERO M, VIETA E. Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;213:657–667.
87. FRECSKA E, KOVACS AI, BALLA P, FALUSSY L, FERENCZ A, VARGA Z. The message of the survival curves: I. Composite analysis of long-term treatment studies in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakológiai Egyes Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol* 2012;14:155–164.
88. LEVINE J, CHENGAPPA KN, BRAR JS et al. Psychotropic drug prescription patterns among patients with bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:120–130.
89. BALDESSARINI MD, LEAHY PD, ARCONA PD, GAUSE DPH, ZHANG MPH, HENNEN PD. Patterns of Psychotropic Drug Prescription for U.S. Patients With Diagnoses of Bipolar Disorders. *Psychiatr Serv* 2007;58:85–91.
90. FOUNTOULAKIS KN, KASPER S, ANDREASSEN O et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262 Suppl 1:1–48.
91. LEUCHT S, PITSCHEL-WALZ G, ABRAHAM D, KISSLING W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51–68.
92. 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* 2009;373:31–41.
93. MITCHELL AJ, VANCAMPFORT D, SWEERS K, VAN WINKEL R, YU W, DE HERT M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2013;39:306–318.
94. CORRELL CU, FREDERICKSON AM, KANE JM, MANU P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar Disord* 2008;10:788–797.

95. VANCAMPFORT D, VANSTEELANDT K, CORRELL CU et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am J Psychiatry* 2013;170:265–274.
96. Commission de la transparence AP 30/11/11. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf
97. afssaps mise au point de pharmacovigilance AP 04/2010. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf (accessed 6 Dec2012).
98. Safety Alerts for Human Medical Products - Antipsychotics, Conventional and Atypical. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110212.htm> (accessed 12 Dec2012).
99. COMMISSIONER O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Abilify (aripiprazole). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153025.htm> (accessed 5 Dec2012).
100. warning about Hyperglycemia and Atypical Antipsychotic Drugs. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=28> (accessed 12 Dec2012).
101. COMMISSIONER O of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Antipsychotic drugs: Class Labeling Change - Treatment During Pregnancy and Potential Risk to Newborns. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm> (accessed 12 Dec2012).
102. EMA 2013 priorities for drug safety research Long term safety effects of antipsychotics in patients with dementia. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127477.pdf (accessed 30 Dec2012).
103. MORRATO EH, DRUSS B, HARTUNG DM et al. Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:17–24.
104. VERDOUX H, GAUDRON Y, AULELEY G-R et al. [Metabolic testing rates after initiation of antipsychotic treatment in persons initially treated by conventional mood-stabilizers]. *L'Encéphale* 2013;39 Suppl 1:S22–28.
105. DE HERT M, DEKKER JM, WOOD D, KAHL KG, HOLT RIG, MÖLLER H-J. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2009;24:412–424.
106. GHAEMI SN, HSU DJ, ROSENQUIST KJ, PARDO TB, GOODWIN FK. Extrapiramidal side effects with atypical neuroleptics in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:209–213.

107. CEROVECKI A, MUSIL R, KLIMKE A et al. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs* 2013;27:545–572.
108. ZARATE CA, TOHEN M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 2004;161:169–171.
109. TOHEN M, GOLDBERG JF, GONZALEZ-PINTO ARRILLAGA AM et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218–1226.
110. BENYAMINA A, SAMALIN L. Atypical antipsychotic-induced mania/hypomania: a review of recent case reports and clinical studies. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:2–7.
111. DIAS VV, BALANZA-MARTINEZ V, SOEIRO-DE-SOUZA MG et al. Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:315–331.
112. JAMROZINSKI K, GRUBER O, KEMMER C, FALKAI P, SCHERK H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:365–374.
113. DUFFY A, MILIN R, GROF P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009;9:4.
114. BOURNE C, AYDEMIR Ö, BALANZA-MARTINEZ V et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:149–162.
115. TORRENT C, MARTINEZ-ARAN A, DABAN C et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry* 2011;52:613–622.
116. TORRENT C, MARTINEZ-ARAN A, DABAN C et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Ann Gen Psychiatry* 2010;9:S175.
117. HENNEN J, BALDESSARINI RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;73:139–145.
118. YEREVANIAN BI, CHOI YM. Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors. *Bipolar Disord* 2013;15:594–621.
119. YEREVANIAN BI, KOEK RJ, MINTZ J. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior Part 3: impact of antipsychotics. *J Affect Disord* 2007;103:23–28.
120. AHEARN EP, CHEN P, HERTZBERG M et al. Suicide attempts in veterans with bipolar disorder during treatment with lithium, divalproex, and atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 2013;145:77–82.
121. ULCICKAS YOOD M, DELORENZE G, QUESENBERY CP et al. Epidemiologic study of aripiprazole use and the incidence of suicide events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:1124–1130.

122. DE ZELICOURT M, DARDENNES R, VERDOUX H et al. [Bipolar I disorder in France: prevalence of manic episodes and hospitalisation-related costs]. *L'Encéphale* 2003;29:248–253.
123. GONZALEZ-PINTO AM, DARDENNES R, DE ZELICOURT M et al. In-patient care costs of patients with bipolar I disorder: a comparison between two European centers. *J Affect Disord* 2010;121:152–155.
124. OLIÉ JP, LÉVY E. Manic episodes: the direct cost of a three-month period following hospitalisation. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2002;17:278–286.
125. DARDENNES R, THUILE J, EVEN C, FRIEDMAN S, GUELFY J-D. Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature. *L'Encéphale* 2006;32:18–25.
126. DAS GUPTA R, GUEST JF. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2002;180:227–233.
127. RUNGE C, GRUNZE H. [Annual costs of bipolar disorders in Germany]. *Nervenarzt* 2004;75:896–903.
128. ameli.fr - Coût des ALD. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php> (accessed 23 Jan2013).
129. ameli.fr - N° 34 - Médicaments délivrés en officine: évolution 2009. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-34-medicaments-delivres-en-officine.php> (accessed 23 Jan2013).
130. HOOSHMAND F, MILLER S, DORE J et al. Trends in pharmacotherapy in patients referred to a bipolar specialty clinic, 2000-2011. *J Affect Disord* 2014;155:283–287.
131. NUSS P, DE CARVALHO W, BLIN P et al. Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Étude TEMPPPO. *L'Encéphale* 2012;38:75–85.
132. RASCATI KL, RICHARDS KM, OTT CA et al. Adherence, Persistence of Use, and Costs Associated With Second-Generation Antipsychotics for Bipolar Disorder. *Psychiatr Serv* 2011;62:1032–1040.
133. AZORIN J-M, BARAILLE L, GÉRARD S, BERTSCH J, REED C, LUKASIEWICZ M. Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: Baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. *J Affect Disord* doi:10.1016/j.jad.2012.09.021
134. AZORIN J-M, LUQUIENS A, AUBRUN E, REED C, GASQUET I, LUKASIEWICZ M. Modalités de prise en charge de l'accès maniaque ou mixte aigu et évolution à trois mois. *L'Encéphale* 2010;36:226–235.
135. GIGNOUX-FROMENT F, DE MONTLEAU F, SARAVANE D, VERRET C. Évaluation de la prescription d'antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. *L'Encéphale* 2012;38:453–459.

136. VIETA E, SUPPES T, EGGENS I, PERSSON I, PAULSSON B, BRECHER M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109:251–263.
137. GIANFRANCESCO FD, SAJATOVIC M, RAJAGOPALAN K, WANG R-H. Antipsychotic treatment adherence and associated mental health care use among individuals with bipolar disorder. *Clin Ther* 2008;30:1358–1374.
138. QIU Y, FU AZ, LIU GG, CHRISTENSEN DB. Healthcare costs of atypical antipsychotic use for patients with bipolar disorder in a Medicaid programme. *Appl Health Econ Health Policy* 2010;8:167–177.
139. RUSSO P, SMITH MW, DIRANI R, NAMJOSHI M, TOHEN M. Pharmacotherapy patterns in the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002;4:366–377.
140. VERDOUX H, COUGNARD A, AULELEY G-R et al. Antipsychotic use Patterns in Persons Initially Treated with Mood Stabilizers: A Naturalistic Study. *Pharmacopsychiatry* 2009;43:17–23.
141. VERDOUX H, GONZALES B, TAKEI N, BOURGEOIS M. A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord* 1996;38:81–87.
142. CRUMP C, SUNDQUIST K, WINKLEBY MA, SUNDQUIST J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: A swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:931–939.
143. JONES ME, CAMPBELL G, PATEL D et al. Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics: A Study with the General Practice Research Database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2013;2013:647476.
144. CARLBORG A, FERNTOFT L, THURESSON M, BODEGARD J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord* 2014;:n/a–n/a.
145. BRET MC, BRET P, PARIENTE A, FOURIER-RÉGLAT A. The use of Atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. *Pharm World Sci* 2007;29:551–556.
146. BERGESON JG, KALSEKAR I, JING Y, YOU M, FORBES RA, HEBDEN T. Medical care costs and hospitalization in patients with bipolar disorder treated with atypical antipsychotics. *Am Health Drug Benefits* 2012;5:379–386.
147. VERDOUX H, TOURNIER M. Trends in costs of antipsychotics in France. *Eur Psychiatry* 2009;24:214–215.
148. FAJUTRAO L, PAULSSON B, LIU S, LOCKLEAR J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin Ther* 2009;31 Pt 1:1456–1468.

149. WOODWARD TC, TAFESSE E, QUON P, KIM J, LAZARUS A. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *J Med Econ* 2009;12:259–268.

ANNEXE

Annexe1. Argumentaire de partenariat entre la faculté et la DCGDR

PROJET DE THESE DE MEDECINE : ARGUMENTAIRE

Introduction

L'organisation mondiale de la santé définit le trouble bipolaire (TB) comme une maladie chronique cyclique caractérisée par « *deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression)* ».

Après cinquante années d'immobilisme pharmacologique où le Lithium était le seul traitement médicamenteux disponible, ces dix dernières années de recherche ont abouti à la multiplication des thérapeutiques disponibles. Nous disposons actuellement de trois classes thérapeutiques pour traiter les deux phases de la maladie. Les thymorégulateurs (TR), les anticonvulsivants (AC) et les antipsychotiques (AP) peuvent être utilisés durant la phase aiguë (dite dépressive, maniaque ou mixte) mais aussi durant la phase chronique.

Cette phase chronique est caractérisée par l'euthymie (humeur normale et stable) ; les thérapeutiques sont alors prescrites en « prévention des récides » (maniaques et dépressives) à dose moindre mais au long cours (de plusieurs années à toute une vie).

Initialement synthétisés pour traiter la schizophrénie, les antipsychotiques sont utilisés avec succès depuis dix ans dans le traitement de la phase aiguë maniaque.

La dernière grande évolution française dans la prise en charge médicamenteuse du trouble bipolaire date de 2003, année où l'AP Olanzapine a obtenu une extension de son autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention des récides du trouble bipolaire de type I. Depuis, deux autres molécules de cette classe médicamenteuse ont aussi obtenu cette extension d'AMM (l'Aripiprazole en 2009 et la Quetiapine en 2012).

Ces nouvelles modalités de prescriptions ont été observées en population réelle par des études pharmaco-épidémiologiques, elles concluent toutes à une augmentation importante des prescriptions d'AP, indépendamment des diagnostics [1,2] ou des modifications d'AMM [3,4,5,6]. Les études ciblant exclusivement le trouble bipolaire retrouvent cette augmentation et montrent que les AP sont régulièrement prescrits en monothérapie et/ou en première intention et/ou dans le TB de type II et/ou au détriment des médicaments stabilisateurs de l'humeur [7,8,9,10,11].

Bien qu'il y ait de très nombreuses recherches sur le sujet, la communauté scientifique reste divisée quant à l'utilisation des AP en prévention des récides [12,13,14,15]. Cependant la discordance entre les recommandations mondiales [16], la grande fréquence des résistances aux autres molécules

[17,18,19,20], les communications de l'industrie pharmaceutique [21,22], la confusion entre traitement des phases maniaques et prévention des phases maniaques, et l'apparente simplicité d'utilisation ont abouti à la banalisation des prescriptions d'antipsychotiques au long cours.

Le projet de thèse présenté ci-après a pour objet l'étude spécifique des antipsychotiques comme traitement d'entretien. Ce travail de recherche est motivé par plusieurs raisons : la place des antipsychotiques restes à définir en termes de niveau d'intention d'une part et d'autre part nous connaissons mal le retentissement de ces prescriptions au long cours. Par ailleurs, en réaction aux études de pharmacovigilance, la Haute Autorité de Santé (HAS) [23] et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) [24] mais aussi la Food and Drug administration (FDA) [25,26,27,28,29] ont récemment émis des réserves quant à l'innocuité de ces thérapeutiques au long cours et ont imposé une surveillance des risques métaboliques. De nombreuses études de cohortes réalisées en population réelle française [30,31,32,33] nous permettent également de penser que les AP seraient utilisés en marge des recommandations de bonnes pratiques.

Afin d'objectiver le profil exact des prescriptions médicamenteuses comme traitement d'entretien nous réaliserions, en collaboration avec l'Assurance Maladie, une étude à la fois pharmaco épidémiologique descriptive évaluant le rapport bénéfice/risque de chaque thérapeutique AP/AC/TR et médico-économique, afin d'évaluer le coût global des différentes stratégies de prise en charge thérapeutiques. Cette étude ayant pour objet le traitement d'entretien serait rendue possible par le fait que nous possédons en France plus de deux ans de recul de prescriptions. La population étudiée serait représentée par les tous les patients aquitains ayant reçu un diagnostic CIM 10 de trouble bipolaire durant une hospitalisation sur une période de deux ans (base PMSI). Le parcours et la consommation de soin seraient étudiés en fonction des différents types de traitements d'entretiens prescrits. Ces données seraient récupérées via la base de données DCIR-PMSI (portail SNIIRAM), seul outil permettant de chaîner le diagnostic dans le système d'information hospitalier avec la prise en charge au long cours à partir de la base de remboursement des soins de ville. La modélisation du parcours de soins d'un patient souffrant d'un trouble bipolaire permettrait de surcroît de mesurer l'impact économique des différentes stratégies de prise en charge.

L'objectif de ce travail de thèse de médecine est donc double, évaluer les dérives de prescriptions vis-à-vis des recommandations françaises puis en étudier les effets en termes de bénéfice/risque pour chacune d'elle. En ce sens il rejoint ceux de l'Assurance maladie, à savoir veiller au respect des recommandations et à l'efficacité des thérapeutiques pour une pathologie afin d'améliorer la santé du malade.

L'argumentaire développé ci-après s'attache à démontrer que le traitement d'entretien du trouble bipolaire remplit le cahier des charges pour faire l'objet d'une étude en coopération avec l'Assurance maladie à partir de l'exploitation de l'outil DCIR-PMSI.

1) Le trouble bipolaire : une situation pathologique bien cernée

Le trouble bipolaire est une pathologie médicale psychiatrique clairement identifiée. La Classification Internationale des Maladies (CIM-10) ainsi que le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSMIV-TR) caractérisent ce trouble et en font une description symptomatique. Il existe plusieurs sous catégories de TB ou types communément décrits : le type I défini par la présence d'au moins une phase maniaque, le type II caractérisé par l'absence de phase maniaque, le type III par le virage de l'humeur sous antidépresseur.

D'un point de vue thérapeutique, deux phases sont identifiées : la phase aiguë (quelques semaines) ou l'individu est décompensé en épisode dit maniaque, hypomaniaque, mixte ou dépressif, et la phase chronique ou le patient est en état stabilisé par un traitement d'entretien au long cours en prévention des récurrences d'épisodes. L'HAS recommande un traitement continu d'au moins deux ans dès le premier épisode maniaque. Ce traitement est d'emblée porté à 5 ans s'il existe des facteurs de risque de récurrence. En pratique clinique il n'est pas rare que les patients aient un traitement à vie.

Dans cette étude nous étudierions le parcours de soins en ambulatoire de patients pour lesquels un diagnostic de trouble bipolaire aurait été posé à l'occasion d'un séjour d'hospitalier. Les codes CIM-10 ciblés seraient F30 (épisode maniaque) et F31 (trouble affectif bipolaire).

2) Un trouble suffisamment fréquent et grave pour présenter un intérêt de santé publique

Selon la définition de la Haute Autorité de Santé publiée dans les commissions de la transparence des traitements ayant l'AMM, ce trouble constitue un problème majeur de santé publique : « *Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide. Le fardeau de santé publique que représentent les troubles bipolaires est important compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004 26,GTNDO27) [...]*

Il existe un besoin de santé publique, notamment dans la prévention des récurrences survenant au cours des troubles bipolaires ».

Et l'European Medicines Agency (EMA) fait de la recherche sur les antipsychotiques une priorité 2013^[29].

La gravité de cette pathologie est notamment objectivée par le rapport mondial sur le handicap réalisé par l'OMS en 2011, lequel répertorie les prévalences du handicap modéré à sévère en fonction des pathologies. Dans les pays à revenu élevé le trouble bipolaire arrive en 9^{ème} place devant des pathologies comme l'asthme ou les cardiopathies ischémiques. Selon l'OMS ce trouble serait aussi en 9^{ème} place en termes de cause d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) chez les personnes de 15 à 44 ans ^[34]. La pathologie se déclare entre 18 et 20 ans selon les sous-types ^[35]. Selon le guide HAS 15% décèdent par suicide et 25 à 50% des patients souffrant d'un trouble bipolaire feraient au moins une tentative de suicide ^[36]. Le taux de mortalité serait deux à trois fois supérieur à celui de la population générale ^[37].

Cette pathologie handicapante est fréquente. Dans les années 1990 la prévalence de ce trouble en population générale était estimée entre 1,2 et 5,5 % selon les sous types ^[38,39,40,41]. Une étude récente estime plus précisément la prévalence tout type confondu à 3,9% ^[42]. A titre de comparaison, la prévalence estimée du diabète non insulino-dépendant (type2) traité était de 3,8% en 2005 selon le guide ALD de l'HAS ^[43].

Le trouble bipolaire est une maladie chronique inscrite dans les affections de longue durée ALD n°23 regroupant toutes les « Affections psychiatriques de longue durée ». Selon les données du régime général de l'assurance maladie, il y avait en France au 31 décembre 2011, 113.266 patients en ALD correspondant au code diagnostic F31 (trouble affectif bipolaire) ^[44]. L'ATIH publie une répartition cartographique de l'activité des établissements psychiatriques en fonction du code diagnostique CIM-10 attribué aux séjours d'un patient. Pour les 34 établissements aquitains

répertoriés durant l'année 2011 nous retrouvons 6.996 patients codés F31 dont 3.121 qui ont bénéficié de 123.462 journées d'hospitalisation complète [45].

3) Un poids non négligeable en terme de dépenses pour l'Assurance maladie

Le coût pour la société est important en France : le coût direct lié aux hospitalisations des patients bipolaires de type I a été estimé à 1,3 milliard d'euros par an pour l'année 1999[46]. Notons que cette étude a été réalisée alors qu'aucun antipsychotique n'était utilisé en pratique courante dans le trouble bipolaire et que les calculs de coût ont été effectués pour une faible prévalence (0,82%). En 2003 une étude du coût également lié aux hospitalisations (hôpital Saint Anne à Paris) retrouvait un coût de 226 467 euros pour 100 000 habitants [47]. En 1998 et sur une période de trois mois le coût direct lié à chaque épisode maniaque hospitalisé aurait été de 22 297 euros [48].

Selon une revue de la littérature internationale le coût indirect représenterait 80% du coût total [49]. En Europe le coût global (direct lié aux soins et indirect lié au handicap social) a été évalué à deux milliards de livres sterling pour l'année 1999 au Royaume-Uni [50] et à 5,8 milliards d'euros pour l'année 2002 en Allemagne [51]. Aux USA de nombreuses études de coûts globaux [52] et de rapport bénéfice/coût par type de traitement d'entretiens [53-60] ont été menés.

Nous n'avons retrouvé en revanche aucune étude menée en France sur le coût global ou le coût en fonction des traitements d'entretien spécifique au trouble bipolaire.

Selon les données statistiques sur les pathologies inscrites en ALD répertoriés sur le site de l'Assurance Maladie, le coût annuel par patient bipolaire en ALD était en 2009 de 8 255 euros, réparti en 5 336 euros lié aux soins hospitaliers dans le public et 2 294 euros liés aux soins de ville. A titre de comparaison un patient atteint de diabète non insulino-dépendant représentait un coût annuel comparable en ambulatoire (2 488 euros) et un coût total bien moindre (4 289euros) [61].

Moins de la moitié des traitements de fond disponibles sont génériques. Les antipsychotiques sont les molécules les plus onéreuses, puis viennent les anticonvulsivants et enfin les thymorégulateurs.

Avec 438 millions d'euros de dépenses remboursés en 2009 les antipsychotiques sont passés devant les antidépresseurs en terme de coût lié au traitement en psychiatrie, selon le Point de repère n°34 de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, [62].

Les antipsychotiques comprennent l'Aripiprazole (ABILIFY®), l'Olanzapine (ZYPREXA®) qui est générique depuis janvier 2012 et la Quetiapine (XEROQUEL®).

Les anticonvulsivants sont représentés par la Carbamazépine (TEGRETOL® et son générique), la Lamotrigine (LAMICTAL® et son générique), l'acide valproïque (DEPAKOTE®) et le Divalproate (DEPAMIDE®).

Les thymorégulateurs sont le lithium TERALITHE® LP 400mg et TERALITHE® 250mg

Tableaux 1 : Prix en euro des médicaments utilisés en prévention des récurrences bipolaires :

MEDICAMENT	PRIX PRINCEPS / GENERIQUE	COÛT JOURNALIER
Antipsychotique		
ABILIFY	108,08 (28cp)	3,85 à 7,70
ZYPREXA	99,74 / 58,60 (28cp)	2,09 à 7,12
XEROQUEL	63,85 (30cp)	2,3 à 6,12
Anticonvulsivant		
TEGRETOL	5,96 / 5,87 (30cp)	0,20 à 0,40
DEPAKOTE	42,02 (90cp)	0,94 à 1,87
DEPAMIDE	6,56 (30cp)	0,66 à 1,31
LAMICTAL	31,6 / 12,43 (30cp)	0,83 à 4,21
Thymorégulateur		
TERALITHE	9,57 (60cp)	0,21 à 0,49

L'Olanzapine est le seul antipsychotique à être générique. Toutefois le générique reste beaucoup plus cher que les traitements non antipsychotiques.

Toutes molécules confondues, le coût journalier peut se situer entre 0,21 euro pour le TERALITHE LP et 11,6 euros pour l'ABILIFY. Autrement dit, en termes de dépense médicamenteuse, 55 patients traités par TERALITHE coûteraient le même prix qu'un patient traité par ABILIFY.

Au vu de leur nombre nous ne détaillerons pas ici les traitements adjuvants tel que les antidépresseurs mais il est unanimement reconnu que ces médicaments ont un coût très important. Malgré la concordance des recommandations mondiales réservant les antidépresseurs en dernière ligne de la phase dépressive et argumentant pour un arrêt précoce dès rémission partielle, ces molécules restent fréquemment le traitement de base de la phase dépressive comme de la phase mixte. Aucun antidépresseur n'a obtenu d'AMM dans le trouble bipolaire.

4) Une pathologie bien cadrée médicalement

Le traitement du trouble bipolaire fait l'objet de recommandations dans différents pays [63-74,73,75-77]. Il n'y a pas de recommandations de bonne pratique validées par l'HAS mais un guide médecin [78] datant de 2009 qui détaille la prise en charge médicamenteuse de la prévention des récurrences bipolaires :

« Les traitements au long cours concernent non seulement la prévention des comportements suicidaires, la récurrence des états dépressifs et maniaques, mais également l'amélioration des symptômes résiduels, l'adhésion au traitement et la qualité de vie. Il est recommandé de prescrire en première intention les traitements normothymiques (ou régulateurs de l'humeur) suivants : Le

lithium. Le divalproate de sodium. Le valpromide. D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante dans le respect de leurs indications : La lamotrigine. L'olanzapine. L'aripiprazole. La carbamazépine. Et hors AMM : Les neuroleptiques conventionnels, la rispéridone, la gabapentine, le topiramate, l'oxcarbazépine, l'amisulpride, la clozapine ».

L'indication est aussi fixée par l'AMM. Le seul traitement à avoir l'AMM en première intention dans la prévention des rechutes tout épisode confondu est le lithium TERALITHE. Cet AMM a été réévalué en 2011 :

« Prévention des rechutes des troubles bipolaires [...] TERALITHE 250 mg et TERALITHE LP 400 mg entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif. [...] Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans la prévention des rechutes de psychoses maniacodépressives et des états schizo-affectifs intermittents est important. Ces spécialités sont des médicaments de première intention. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu par ces spécialités reste important »^[79]. Cette même commission rapporte que selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011) les spécialités TERALITHE ont fait l'objet de 332 000 prescriptions, que la posologie moyenne a été de 2,3 unités par jour et la durée moyenne de traitement a été de 45 jours.

Les antiépileptiques ou anticonvulsivants sont des alternatives et peuvent être prescrits en première intention dans certaines conditions:

En 2010, l'European Medicines Agency (EMA) a examiné la sécurité d'emploi et l'efficacité du Valproate (AC) dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires :

« L'indication pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques n'a pas été retenue. Suite à cette évaluation, le libellé d'indication de DEPAMIDE et DEPAKOTE a été actualisé (rectificatif d'AMM) : « Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode [...] Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique et préventive. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Le service médical rendu par ces spécialités reste important » ^[80-82]. Selon les données IMS-EPPM le DEPAKOTE (cumul mobile annuel mai 2011) a fait l'objet de 409 000 prescriptions, la posologie moyenne a été de 2 comprimés/jour et la durée moyenne de traitement a été de 42 jours. Le DEPAMIDE (cumul mobile annuel novembre 2011) a fait l'objet de 381 000 prescriptions.

Tous les autres traitements sont réservés à la seconde intention.

Concernant les autres anticonvulsivants, la Carbamazépine TEGRETOL (AC) a l'AMM *« Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium »* ^[83].

La lamotrigine a l'AMM *« dans la prévention des épisodes dépressifs chez l'adulte ayant un trouble bipolaire de type I avec prédominance des épisodes dépressifs [...] Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen en raison d'une efficacité modeste et de la tolérance cutanée [...] Il s'agit d'un traitement de deuxième intention [...] Il existe des alternatives qui sont peu nombreuses [...] le service médical rendu par LAMICTAL, LAMICSTART dans cette indication est important »* ^[84].

Les antipsychotiques atypiques font partie de l'arsenal thérapeutique, mais selon le guide HAS l'Aripiprazole et Olanzapine sont limités *« en seconde intention ou à visée adjuvante dans le respect de leur indications »* fixés par l'AMM:

Pour l'Aripiprazole ABILIFY, La commission de la transparence du 30 juin 2010 a indiqué que l'AMM est accordée « ...dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole ... Le service médical rendu par ABILIFY reste important dans cette indication » [85]. Selon les données IMS-EPPM, le nombre total de prescription sur un an (cumul mobile annuel novembre 2009) a été de 337 000. Cette quantification a été faite avant l'AMM dans le trouble bipolaire.

Pour l'Olanzapine ZYPREXA, la commission de la transparence du 11 avril 2012 indique que l'AMM est accordée « dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important. Il existe des alternatives thérapeutiques. Le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB dans cette indication reste important ». [86]

Depuis la parution de ce Guide (2009) une nouvelle molécule, la quetiapine XEROQUEL, appartenant à la classe des antipsychotiques a obtenu une AMM dans le trouble bipolaire. La commission de la transparence parue le 8 juin 2011 rappelle l'AMM actuelle (du 23 novembre 2010) : « prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quetiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif » et stipule que « Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP à long terme reste à déterminer. Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentée principalement par le lithium, le divalproate de sodium, la lamotrigine et les antipsychotiques dans le respect de leurs indications d'AMM. La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier et compte-tenu des alternatives disponibles, le service médical rendu par XEROQUEL LP est insuffisant dans cette indication pour une prise en charge par la solidarité nationale [...] les données sont insuffisantes pour juger de son intérêt dans la prévention des récurrences [...] avis défavorable au remboursement [...] Au vu des données disponibles (efficacité versus placebo en monothérapie ou en association, données comparatives insuffisantes) il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité XEROQUEL LP dans le traitement des épisodes maniaques ou dépressifs aigus, ni en prévention de leurs récurrences, par rapport aux traitements existants. La spécialité XEROQUEL LP ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XEROQUEL LP dans cette indication » [87]. Le XEROQUEL a donc l'AMM pour le traitement d'entretien mais n'est pas remboursée dans cette indication.

Si nous faisons une synthèse de toutes ces sources (guide HAS, rapport de la Commission de la transparence, AMM) pour le traitement d'entretien du trouble bipolaire, les autorités scientifiques recommandent que tous les patients bipolaires de type I, II et III, non insuffisants rénaux, non allergiques et n'allaitant pas, aient eu en première intention du lithium en monothérapie.

Pour le sous type I (présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte) en cas de contre-indication au lithium les recommandations autorisent l'utilisation en première intention d'anticonvulsivants (valpromide DEPAMIDE et acide valproïque DEPAKOTE). Les antipsychotiques sont réservés à la seconde intention ou à visé adjuvante.

Pour le sous type II la Carbamazépine (AC) est le seul traitement d'entretien cumulant AMM et recommandation HAS.

5) Divergences entre recommandations de bonnes pratiques et pratique clinique

1. Étude épidémiologique médicale

Dans une étude intitulée *Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Étude TEMPPPO* [31] publiée en 2012 dans le journal *l'Encéphale*, P.Nuss et Col font une description des prescriptions médicamenteuses ambulatoires auprès de 135 psychiatres ayant une activité hospitalière ou privée. Cette étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, transversale, multicentrique conduite en France métropolitaine entre novembre 2008 et mai 2009 suivait une population de 619 patients adultes atteints de trouble bipolaire (58% de type I et 42% de type II). Le sujet de notre étude étant le traitement d'entretien nous analyserons plus en détail les prescriptions en phase euthymique (représentant les patients évalués comme ayant une humeur stable et normale lors de la consultation). L'euthymie était constatée chez 227 patients (37,6%). Il a été observé que durant cette phase 92,2% des patients étaient traités. Les traitements étudiés étaient les antidépresseurs (AD), les antipsychotiques (AP) et un groupe nommé thymorégulateurs (TR) qui regroupait le lithium et les anticonvulsivants (AC).

En adéquation avec les recommandations, 83,4% des patients traités recevaient au moins un stabilisateur de l'humeur, 30,8% de ces patients étaient traités par au moins le lithium, 58,5% par au moins un AC et 10,7% recevaient les deux types de molécules. Ces deux types de traitements sont recommandés en première intention par le Guide HAS. Selon les AMM les AC sont à réserver aux contre-indications ou après échec au lithium. Notons que la monothérapie par stabilisateur de l'humeur (lithium ou AC) ne représentait que 24% des patients. Ces chiffres pourraient être en partie expliqués par la résistance de la maladie aux monothérapies actuelles. En effet une étude de Post et col retrouve 44% de résistance au lithium, 14% de résistance acquise et 35% de résistance développé après efficacité [17]. D'autres études estiment l'efficacité du lithium entre 60 et 80% [88,89]

La moitié des patients euthymiques recevaient un antipsychotique (7,3% en monothérapie, 20% associés avec un TR, 8% associés à un AD, 13,7% associé à un TR et à un AD). Les AP sont recommandés « *en seconde intention ou à visée adjuvante dans le respect de leurs indications* », l'AMM est réservée aux bipolaires de type I ayant répondu à ce traitement en phase aiguë. Notons que 65,2% des patients traités par AP+AD étaient des bipolaires de type 2, ce sous-groupe de patients était donc traité exclusivement par deux médicaments n'ayant ni l'AMM ni la recommandation HAS. Ni le diagnostic ni l'indication ne sont détaillés chez les 27% de patients recevant un AP seul ou associé à un TR, nous ne pouvons juger de la légitimité de ces prescriptions cependant les 22% de prescriptions d'AP associés à un AD sont en marge des recommandations françaises (du fait de l'AD). Bien que les circonstances de ces prescriptions ne soient pas connues nous pouvons déduire qu'environ la moitié des patients euthymiques traités par AP l'étaient en marge des recommandations.

La cohorte TEMPPPO fait une analyse des prescriptions de professionnels en santé mentale. Ces derniers suivent des patients bipolaires à hauteur d'une prévalence de 0,43% [91]. Qu'en est-il des prescriptions effectuées par les omnipraticiens? Comment sont traités le reste des patients atteints de trouble bipolaire? Aucune étude similaire n'a ciblé les médecins généralistes. Les rares études effectuées sont beaucoup moins spécifiques mais trouvent globalement des résultats similaires, à savoir des pratiques non homogènes et perfectibles. La forme des recommandations actuelles pourrait être une des raisons de l'hétérogénéité des pratiques, en effet la lecture croisée du guide HAS et des AMM est ardue et pourrait expliquer le sentiment de manque d'information qu'ont les médecins généralistes [33], alors même qu'ils seraient 73% à suivre des patients bipolaires et que

47% d'entre eux auraient initié un traitement par AP dans le trouble bipolaire.

2. Étude statistique de santé publique

L'Assurance Maladie publie les données MEDIC'AM regroupant le volume et le montant des médicaments remboursés en France durant l'année écoulée [92]. Ces chiffres nous permettent d'observer que les prescriptions d'antipsychotiques augmentent de manière importante chaque année. Le nombre de boîtes d'ABILIFY remboursées est passé de 427 661 boîtes en 2008 à 735 607 boîtes en 2010 sur une base de remboursement de 83 262 814 euros. Il y a donc eu une progression de +72% en 2 ans. En 2002, soit un an avant l'AMM pour le trouble bipolaire, 659 427 boîtes d'Olanzapine ont été remboursées, contre 1 604 030 de boîtes en 2010, sur une base de remboursement de 144 832 328 d'euros. Le taux d'évolution est de +143%.

Notons que ces molécules ont obtenu l'AMM pour le traitement de fond de la schizophrénie respectivement en 2005 et 1996 pour l'ABILIFY et le ZYPREXA. La prévalence de la schizophrénie est stable à 1% et le taux d'incidence serait de 1/10000 habitants par an [93]. L'augmentation des prescriptions d'AP ne pourrait donc pas être expliquée par la seule augmentation de la population atteinte de schizophrénie. Cette augmentation de prescription est relevée également par les études internationales : la dernière étude épidémiologique d'envergure a été effectuée aux USA [1], d'autres études spécifiques au trouble bipolaire ont été réalisées au Royaume-Uni [9] et en Europe [11]. Nous n'avons retrouvé aucune étude française spécifique au traitement d'entretien du trouble bipolaire mais des études sur base de données nous permettent de penser que cette dynamique de prescription est similaire en France [10].

La publication de l'Assurance Maladie « Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009 », *point de repère*, (n°34 décembre 2010) [62] rapporte une hausse des dépenses liée aux antipsychotiques en 2009 par rapport à 2008. Elle rapporte cette hausse à une « progression à la fois [liée] à leurs prescriptions (+7,3 %) et à un effet de structure important (augmentation de Risperdalconsta® LP [rispéridone à libération prolongée intramusculaire], Zyprexa® (olanzapine) et Abilify® (aripiprazole) au détriment des produits plus anciens ». Notons que les deux traitements par voie orale cités sont les deux seuls antipsychotiques ayant l'AMM dans le trouble bipolaire. Nous pensons que ces deux événements concomitants doivent interpeller les professionnels de santé et motiver les recherches sur les prescriptions d'antipsychotique dans le trouble bipolaire.

En résumé

1) Une situation pathologique bien cernée

Pathologie définie dans la CIM-10 et coté F31 et F30 dans la base RIM-P. L'étude porterait sur le parcours de soin ambulatoire après sortie d'hospitalisation.

2) Suffisamment fréquente et grave pour présenter un intérêt de santé publique

Fréquent car la prévalence du trouble est équivalente au diabète de type 2 (soit supérieure à 3% de la population adulte). En 2011 selon la base RIM-P 110000 patients bipolaires ont été hospitalisés dont 7600 en Aquitaine.

L'HAS décrit le trouble bipolaire comme une pathologie représentant un « fardeau de santé publique [...] compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi

de Santé Publique de 200426,GTNDO27) ».

L'OMS en fait une des dix premières causes de handicap à travers le monde.

3) Présentant un poids non négligeable en termes de dépenses pour l'Assurance maladie

- coût des antipsychotiques, molécules onéreuses et non génériques,
- coût lié à la fréquence des hospitalisations,
- coût indirect important (IJ, AAH, incapacité).

4) Bien cadrée médicalement

L'HAS a publié un guide médecin en 2009. En 2010 une recommandation formalisée d'expert a été publiée. Les AMM ont été récemment réexaminées (2009-2012).

5) Présentant un intérêt pour la recherche biomédicale

La commission de la transparence stipule que : « *L'olanzapine et l'aripiprazole sont indiqués à la fois dans le traitement curatif et dans la prévention de récurrences (pour l'olanzapine) et des récurrences d'épisodes maniaques (pour l'aripiprazole) chez des patients bipolaires de type I ayant déjà répondu à ces traitements lors d'épisodes maniaques. Ils n'ont pas démontré d'efficacité dans la prévention des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) qui appartiennent à la pathologie.* »

Ce projet de thèse a l'ambition de contribuer à l'estimation de ce rapport bénéfice/risque via des éléments pharmaco-épidémiologiques en population réelle.

Conclusion

Bien que nécessaire, la prescription d'un traitement de prévention des récurrences du trouble bipolaire n'est pas un acte aisé. Au vu de la fréquence de cette situation clinique, du coût important que celui-ci représente et de la sévérité de la pathologie, les prescriptions doivent être rendues efficaces. L'HAS spécifie dans ses commissions de la transparence sur les antipsychotiques que la « prescription prolongée à titre préventif devra tenir compte du fait que le rapport efficacité/effets indésirables de ces médicaments n'est pas évalué à long terme dans cette indication ». Notre étude permettrait d'analyser les prescriptions effectuées en pratique courante et d'en étudier la répercussion en terme de balance bénéfice/risque. Un ciblage des prescriptions onéreuses à balance négative et en marge des recommandations pourrait être rendu possible. Pour l'Assurance Maladie ces données épidémiologiques pourraient mener à une action de maîtrise médicalisée et d'accompagnement des professionnels de santé.

Bibliographie

1. Olfson, M., Blanco, C., Liu, S.-M., Wang, S. & Correll, C. U. National Trends in the Office-Based Treatment of Children, Adolescents, and Adults With Antipsychotics. *Arch. Gen. Psychiatry* 1–10 (2012). doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.647
2. Verdoux, H., Tournier, M. & Bégaud, B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 121, 4–10 (2010).
3. Maher, A. R. & Theodore, G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm* 18, S1–20 (2012).

4. Maglione, M. *et al.* Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. (2011). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/>>
5. Leslie, D. L. & Rosenheck, R. Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care* 18, e109–117 (2012).
6. Vacheron-Trystram, M.-N., Braitman, A., Cheref, S. & Auffray, L. [Antipsychotics in bipolar disorders]. *Encephale* 30, 417–424 (2004).
7. Pillarella, J., Higashi, A., Alexander, G. C. & Conti, R. Trends in use of second-generation antipsychotics for treatment of bipolar disorder in the United States, 1998-2009. *Psychiatr Serv* 63, 83–86 (2012).
8. Bulloch, A. G. M., Bresee, L. C., Beck, C. A. & Patten, S. B. Substantial changes in prescription recommendations for bipolar disorder in Canada: 2002-2010. *Can J Psychiatry* 57, 263–268 (2012).
9. Hayes, J. *et al.* Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PLoS ONE* 6, e28725 (2011).
10. Verdoux, H. *et al.* Antipsychotic use Patterns in Persons Initially Treated with Mood Stabilizers: A Naturalistic Study. *Pharmacopsychiatry* 43, 17–23 (2009).
11. Greil, W., Häberle, A., Haueis, P., Grohmann, R. & Russmann, S. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 136, 534–542 (2012).
12. Geddes, J. R. & Miklowitz, D. J. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 381, 1672–1682 (2013).
13. Calabrese, J. R. & Kemp, D. E. Bipolar Drug Development: Are We Getting Closer to the Real World? *American Journal of Psychiatry* 165, 1234–1236 (2008).
14. Goodwin, F. K., Whitham, E. A. & Ghaeini, S. N. Maintenance Treatment Study Designs in Bipolar Disorder Do They Demonstrate that Atypical Neuroleptics (Antipsychotics) are Mood Stabilizers? *CNS Drugs* 25, 819–827 (2011).
15. Adida, M. *et al.* Troubles affectifs, antipsychotiques et thymorégulateurs : innovations thérapeutiques. *L'Encéphale* 36, S188–S196 (2010).
16. samalin, llorca. Approche méthodologique de la variabilité inter « Guidelines » : exemples dans la prise en charge du trouble bipolaire. at <<http://www.em-premium.com.ezproxy.u-bordeaux2.fr/article/707305/resultatrecherche/1>>
17. Post, R. M. Acquired lithium resistance revisited: Discontinuation-induced refractoriness versus tolerance. *Journal of Affective Disorders* 140, 6–13 (2012).
18. Gitlin, M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 11, 227–240 (2006).
19. Judd LL, A. H. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar ii disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60, 261–269 (2003).
20. Judd LL, A. H. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar i disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59, 530–537 (2002).
21. Verdoux, H., Cougnard, A., Grolleau, S. & Bégau, B. Impact of visits from pharmaceutical company

- representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr. Res.* 77, 107–109 (2005).
22. Spielmans, G. I. The promotion of olanzapine in primary care: an examination of internal industry documents. *Soc Sci Med* 69, 14–20 (2009).
 23. Commission de la transparence AP 30/11/11. at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/anti_psychotiques_rapport.pdf>
 24. afssaps mise au point de pharmacovigilance AP 04/2010. at <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6b3aa2489d62f9ee02e5e6200861b2e0.pdf>
 25. Commissioner, O. of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Antipsychotics, Conventional and Atypical. at <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm110212.htm>>
 26. Commissioner, O. of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Abilify (aripiprazole). at <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153025.htm>>
 27. warning about Hyperglycemia and Atypical Antipsychotic Drugs. at <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/psn/transcript.cfm?show=28>>
 28. Commissioner, O. of the. Safety Alerts for Human Medical Products - Antipsychotic drugs: Class Labeling Change - Treatment During Pregnancy and Potential Risk to Newborns. at <<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm>>
 29. EMA 2013 priorities for drug safety research Long term safety effects of antipsychotics in patients with dementia. at <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/05/WC500127477.pdf>
 30. Azorin, J.-M. *et al.* Mixed states with predominant manic or depressive symptoms: Baseline characteristics and 24-month outcomes of the EMBLEM cohort. *Journal of Affective Disorders* doi:10.1016/j.jad.2012.09.021
 31. Nuss, P. *et al.* Pratiques thérapeutiques dans la prise en charge des patients souffrant de troubles bipolaires en France. Étude TEMPPPO. *L'Encéphale* 38, 75–85 (2012).
 32. Azorin, J.-M. *et al.* Modalités de prise en charge de l'accès maniaque ou mixte aigu et évolution à trois mois. *L'Encéphale* 36, 226–235 (2010).
 33. Gignoux-Froment, F., de Montleau, F., Saravane, D. & Verret, C. Évaluation de la prescription d'antipsychotiques en médecine générale : conséquences métaboliques. *L'Encéphale* 38, 453–459 (2012).
 34. rapport OMS sur le handicap. at <http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789240688193_fre_full.pdf>
 35. Merikangas KR, A. H. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 64, 543–552 (2007).
 36. Jamison, K. R. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl 9, 47–51 (2000).

37. Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A. & Bauer, M. Bipolar disorder. *The Lancet* 359, 241–247 (2002).
38. Bebbington, P. & Ramana, R. The epidemiology of bipolar affective disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 30, 279–292 (1995).
39. Faravelli, C., Guerrini Degl’Innocenti, B., Aiazzi, L., Incerpi, G. & Pallanti, S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord* 20, 135–141 (1990).
40. Szádóczy, E., Papp, Z. s., Vitrai, J., Ríhmer, Z. & Füredi, J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 50, 153–162 (1998).
41. Weissman, M. M. & Myers, J. K. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 35, 1304–1311 (1978).
42. Kessler, R. C. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 593–602 (2005).
43. Haute Autorité de Santé - ALD n°8 - Diabète de type 2. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419389/ald-n8-diabete-de-type-2>
44. ameli.fr - Prévalence des ALD. at <<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-au-31-12-2011.php>>
45. ATIH base RIM-P. at <<http://www.atih.sante.fr/index.php?id=000510003CFF>>
46. De Zélicourt, M. *et al.* [Bipolar I disorder in France: prevalence of manic episodes and hospitalisation-related costs]. *Encephale* 29, 248–253 (2003).
47. Gonzalez-Pinto, A. M. *et al.* In-patient care costs of patients with bipolar I disorder: a comparison between two European centers. *J Affect Disord* 121, 152–155 (2010).
48. Olié, J. P. & Lévy, E. Manic episodes: the direct cost of a three-month period following hospitalisation. *Eur. Psychiatry* 17, 278–286 (2002).
49. Dardennes, R., Thuile, J., Even, C., Friedman, S. & Guelfi, J.-D. Coût du trouble bipolaire : revue de la littérature. *L’Encéphale* 32, 18–25 (2006).
50. Das Gupta, R. & Guest, J. F. Annual cost of bipolar disorder to UK society. *Br J Psychiatry* 180, 227–233 (2002).
51. Runge, C. & Grunze, H. [Annual costs of bipolar disorders in Germany]. *Nervenarzt* 75, 896–903 (2004).
52. Kleinman, L. *et al.* Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 21, 601–622 (2003).
53. Ekman, M. *et al.* Cost effectiveness of quetiapine in patients with acute bipolar depression and in maintenance treatment after an acute depressive episode. *Pharmacoeconomics* 30, 513–530 (2012).
54. Woodward, T. C., Tafesse, E., Quon, P. & Lazarus, A. Cost effectiveness of adjunctive quetiapine fumarate extended-release tablets with mood stabilizers in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Pharmacoeconomics* 28, 751–764 (2010).

55. Fajutrao, L., Paulsson, B., Liu, S. & Locklear, J. Cost-effectiveness of quetiapine plus mood stabilizers compared with mood stabilizers alone in the maintenance therapy of bipolar I disorder: results of a Markov model analysis. *Clin Ther* 31 Pt 1, 1456–1468 (2009).
56. Woodward, T. C., Tafesse, E., Quon, P., Kim, J. & Lazarus, A. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *J Med Econ* 12, 259–268 (2009).
57. McKendrick, J. *et al.* Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 21, 588–596 (2007).
58. Calvert, N. W., Burch, S. P., Fu, A. Z., Reeves, P. & Thompson, T. R. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. *J Manag Care Pharm* 12, 322–330 (2006).
59. Revicki, D. A. *et al.* Effectiveness and medical costs of divalproex versus lithium in the treatment of bipolar disorder: results of a naturalistic clinical trial. *J Affect Disord* 86, 183–193 (2005).
60. Zhu, B. *et al.* Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acute mania: results from a randomized, 47-week clinical trial. *Curr Med Res Opin* 21, 555–564 (2005).
61. ameli.fr - Coût des ALD. at <<http://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/cout/cout-des-ald-en-2009.php>>
62. ameli.fr - N° 34 - Médicaments délivrés en officine: évolution 2009. at <<http://www.ameli.fr/1-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/n-34-medicaments-delivres-en-officine.php>>
63. Yatham, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 15, 1–44 (2013).
64. Llorca, P.-M. *et al.* Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. *L'Encéphale* 36, Supplement 4, S86–S102 (2010).
65. Grunze, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry* 11, 81–109 (2010).
66. Goodwin, G. M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 23, 346–388 (2009).
67. Yatham, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 11, 225–255 (2009).
68. Malhi, G. S. *et al.* Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 27–46 (2009).
69. Goodwin, G. M. *et al.* ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 18, 535–549 (2008).
70. NICE. NICE Bipolar disorder 2006. *NICE* at <<http://www.nice.org.uk/>>

71. Suppes, T. *et al.* The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 870–886 (2005).
72. Vázquez, G. H. *et al.* [Argentine consensus on the treatment of bipolar disorders]. *Vertex* 16 Suppl, 3–24 (2005).
73. McIntyre, R. S., Mancini, D. A., Lin, P. & Jordan, J. Treating bipolar disorder. Evidence-based guidelines for family medicine. *Can Fam Physician* 50, 388–394 (2004).
74. Goodwin, G. M. & Young, A. H. The British Association for Psychopharmacology guidelines for treatment of bipolar disorder: a summary. *J. Psychopharmacol. (Oxford)* 17, 3–6 (2003).
75. Oshima, A. *et al.* [Treatment algorithms for mood disorders]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 23, 155–159 (2003).
76. Licht, R. W., Vestergaard, P., Kessing, L. V., Larsen, J. K. & Thomsen, P. H. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1–22 (2003).
77. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 159, 1–50 (2002).
78. ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf (Objet application/pdf). at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__gm_troubles_bipolaires_web.pdf>
79. Haute Autorité de Santé - TERALITHE 2011. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1098667/teralithe?xtmc=&xtr=2>
80. European Medicines Agency 2011 Valproate. at <http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate/human_referral_000187.jsp>
81. Commission de la transparence DEPAKOTE 2011. at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/depakote__21-09-2011_avis_9848.pdf>
82. Haute Autorité de Santé - DEPAMIDE 2012. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1256028/depamide>
83. Haute Autorité de Santé - TEGRETOL 2006. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_461186/tegretol?xtmc=&xtr=1>
84. Haute Autorité de Santé - LAMICTAL-LAMICSTART 2010. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_957058/lamictal-lamicstart>
85. Haute Autorité de Santé - ABILIFY 2010. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968488/abilify?xtmc=&xtr=8&portal=c_63456>
86. Haute Autorité de Santé - ZYPREXA 2012. at <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zyprexa_11042012_avis_ct11921.pdf>
87. Haute Autorité de Santé - XEROQUEL 2011. at <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1065592/xeroquel>

88. Angst, J., Weis, P., Grof, P., Baastrup, P. C. & Schou, M. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 116, 604–614 (1970).
89. Baastrup, P. C. & Schou, M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 16, 162–172 (1967).
90. Sidor, M. M. & MacQueen, G. M. An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr Psychiatry Rep* 14, 696–704 (2012).
91. De Carvalho, W. *et al.* Caractéristiques sociodémographiques et cliniques de patients souffrant de troubles bipolaires suivis en ambulatoire en France métropolitaine. *L'Encéphale* 38, 211–223 (2012).
92. ameli.fr - Médicament. at <<http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am-2008-2011.php>>
93. Inserm Schizophrénie. at <<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/schizophrénie>>

Annexe 2. Liste des codes ATC, TNB et PRSNAT inclus dans l'étude personnelle.

Médicaments : codes ATC

AP2G

N05AX12 ARIPIPRAZOLE
N05AH03 OLANZAPINE
N05AH04 QUETIAPINE
N05AX08 RISPERIDONE

TR

N05AN01 LITHIUM
N03AF01 CARBAMAZEPINE
N03AX09 LAMOTRIGINE
N03AG01 VALPROIQUE ACIDE
N03AG02 VALPROMIDE

AP2G sans AMM

N05AL05 AMISULPRIDE
N05AH02 CLOZAPINE

AP1G

N05AA01 CHLORPROMAZINE
N05AA06 CYAMEMAZINE
N05AD08 DROPERIDOL
N05AF01 FLUPENTIXOL
N05AB02 FLUPHENAZINE
N05AD01 HALOPERIDOL
N05AA02 LEVOMEPRIMAZINE
N05AH01 LOXAPINE
N05AG03 PENFLURIDOL
N05AC01 PERICIAZINE
N05AB03 PERPHENAZINE
N05AC04 PIPOTIAZINE
N05AL01 SULPIRIDE
N05AB08 THIOPROPERAZINE
N05AL03 TIAPRIDE
N05AF05 ZUCLOPENTHIXOL

Antidépresseur

N06AX22 AGOMELATINE
N06AA09 AMITRIPTYLINE
N06AA17 AMOXAPINE
N06AX AUTRES
ANTIDEPRESSEURS
N06AB04 CITALOPRAM
N06AA04 CLOMIPRAMINE
N06AA01 DESIPRAMINE

N06AA16 DOSULEPINE
N06AA12 DOXEPINE
N06AX21 DULOXETINE
N06AB10 ESCITALOPRAM
N06AB03 FLUOXETINE
N06AB08 FLUVOXAMINE
N06AA02 IMIPRAMINE
N06AA21 MAPROTILINE
N06AX03 MIANSERINE
N06AX17 MILNACIPRAN
N06AX11 MIRTAZAPINE
N06AX01 OXITRIPTAN
N06AB05 PAROXETINE
N06AB06 SERTRALINE
N06AX14 TIANEPTINE
N06AA06 TRIMIPRAMINE
N06AX16 VENLAFAXINE
N06AX09 VILOXAZINE

Anxio-hypnotiques

N05BA12 ALPRAZOLAM
N05CB02 BARBITURIQUES EN ASSOCIATION AVEC D'AUTRES SUBSTANCES
N05BA08 BROMAZEPAM
N05BE01 BUSPIRONE
N05BA09 CLOBAZAM
N05BA05 CLORAZEPATE POTASSIQUE
N05BA21 CLOTIAZEPAM
N05BA01 DIAZEPAM
N05CD04 ESTAZOLAM
N05BA18 ETHYLE LOFLAZEPATE
N05BX03 ETIFOXINE
N05CD03 FLUNITRAZEPAM
N05BB01 HYDROXYZINE
N05CX HYPNOTIQUES ET SEDATIFS EN ASSOCIATION
N05CD11 LOPRAZOLAM
N05BA06 LORAZEPAM
N05CD06 LORMETAZEPAM
N05BC01 MEPROBAMATE
N05BC51 MEPROBAMATE EN ASSOCIATION

N05CD08 MIDAZOLAM
N05CD02 NITRAZEPAM
N05BA16 NORDAZEPAM
N05BA04 OXAZEPAM
N05BA11 PRAZEPAM

N05CD07 TEMAZEPAM
N05CD05 TRIAZOLAM
N05CF02 ZOLPIDEM
N05CF01 ZOPICLONE

Bilans : codes TNB

Biochimique

1609 SANG : IONOGRAMME (NA+K+
EVENTUELLEMENT CL)
1610 SANG : IONOGRAMME COMPLET
(NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)
578 SANG : CALCIUM (CALCEMIE,
CA)

Hématologique

1104 HEMOGRAMME Y COMPRIS
PLAQUETTES (NFS , NFP)

Hépatique

1601 SANG : BILIRUBINE (BIL)
514 PHOSPHATASES ALCALINES (PH.
ALC.) (SANG)
516 ALANINE AMINOTRANSFERASE
(ALAT,TGP) (SANG)
517 ASPARTATE
AMINOTRANSFERASE
(ASAT,TGO)(SANG)
522 TRANSAMINASES (ALAT ET
ASAT, TGP ET TGO)(SANG)

Médicamenteux

557 LITHIUM (LI , LITHIEMIE , LI
SERIQUE , LI ERYTHROCYTAIRE)
(SANG)
340 ACIDE VALPROIQUE (DEPAKINE)
325 CARBAMAZEPINE (TEGRETOL)

Métabolique

552 SANG : GLUCOSE (GLYCEMIE)
580 SANG : CHOLESTEROL TOTAL
(CHOL)
590 SANG : TRIGLYCERIDES (TG)
996 SANG : EXPLORATION D'UNE
ANOMALIE LIPIDIQUE
580 SANG : CHOLESTEROL TOTAL
(CHOL)
590 SANG : TRIGLYCERIDES (TG)
2001 SANG : CHOLESTEROL-LDL (C-
LDL)

Rénal

407 CLAIRANCE (RENALE) DE LA
CREATININE
591 SANG : UREE
592 SANG : CREATININE
593 SANG : UREE ET CREATININE

Thyroïdien

1206 TRIIODOTHYRONINE LIBRE (T3
L OU FT3) (SANG)
1207 THYROXINE LIBRE (T4 L OU FT4)
(SANG)
1209 T3 LIBRE + T4 LIBRE (SANG)
1210 T.S.H. + T3 LIBRE (SANG)
1211 T.S.H. + T4 LIBRE (SANG)
1212 T.S.H. + T3 LIBRE + T4 LIBRE
(SANG)
821 THYROGLOBULINE (DOSAGE)
(SANG)

Actes de soins : codes PRSNAT

Médecin généraliste

1111 CONSULTATION COTEE C
1211 VISITE COTEE V

Psychiatre et neuro-psychiatre

1113 CONSULTATION COTEE CNP

1118 CONSULTATION DES
PSYCHIATRES COTEE C2,5

Soins lié à une ALD

1115 CONSULTATION BILAN

Soins infirmier

3111 ACTES EN AMI

Spécialiste non psychiatre

1114 CONSULTATION SPECIFIQUE
CARDIOLOGIE

1112 CONSULTATION COTEE CS

1212 VISITE COTEE VS

1117 CONSULTATION DES
SPECIALISTES COTEE C2

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

