



HAL
open science

La place de la Quétiapine par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur : revue de la littérature accompagnée d'une étude descriptive et comparative

Antoine Arrivé

► **To cite this version:**

Antoine Arrivé. La place de la Quétiapine par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur : revue de la littérature accompagnée d'une étude descriptive et comparative. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01381865

HAL Id: dumas-01381865

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01381865>

Submitted on 14 Oct 2016

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.

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 03 octobre 2016

Par **Antoine ARRIVÉ**

Né le 10 octobre 1987 à Libourne (33)

**La place de la Quétiapine par rapport
aux autres antipsychotiques de seconde génération
dans les troubles de l'humeur**

**Revue de la littérature
accompagnée d'une étude descriptive et comparative**

Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Loïc VERGNOLLE

Membres du Jury

Madame le Professeur Hélène VERDOUX.....Président
Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE.....Juge
Madame le Professeur Marie TOURNIER.....Juge
Monsieur le Docteur Isaac LE BESQ.....Juge
Monsieur le Docteur Bruno ETAIN.....Rapporteur

Remerciements

À ma famille

À ma future femme, Axelle. Merci pour ton amour, ton soutien sans faille et ta patience depuis maintenant sept ans.

À mes parents et à mon frère.

À ma grand mère.

À la mémoire de mon grand-père qui m'a transmis le goût du savoir, tu as été un modèle d'humanité et de courage.

À tout le reste de ma famille.

À mes ami(e)s

À tous mes ami(e)s, de médecine et d'ailleurs.

À tous les médecins et équipes qui ont participé à ma formation

Merci aux équipes de Cadillac, de CVO et de Charcot. Merci au Dr Gorse, au Dr Benotmane, au Dr Tellier, au Dr Mériglier, au Dr Passemard et au Dr Donon.

Merci à l'équipe d'addictologie. Merci au Pr Auriacombe. Merci au Dr Dubernet et au Dr Gelot.

Merci aux équipes de pédopsychiatrie. Merci au Pr Bouvard. Merci au Dr Bachollet, à Mathieu Lementec, au Dr Bouilloux, au Dr Reneric et au Dr Gaïffas.

Merci à l'équipe de Carreire 3.

Merci à l'équipe de choc de Carreire 6, j'ai hâte de travailler avec vous. Une pensée particulière pour les Dr Emerit et Brisebarre.

Merci à la famille des ECT et aux Dr Quiles et Simon.

AU RAPPORTEUR

Monsieur le Docteur Bruno ETAIN

Maitre de conférence des universités

Praticien Hospitalier

Université Paris Diderot

Centres Experts Troubles Bipolaires et Dépressions Résistantes au sein du
G.H.U. Saint Louis – Lariboisière – F. Widal à Paris.

Vous nous avez fait l'honneur d'être le rapporteur de cette thèse. J'ai pu bénéficier lors de mon internat de la qualité et de la pédagogie de votre enseignement. Je vous exprime toute ma gratitude et toute ma reconnaissance d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail.

Veillez recevoir ici l'expression de mes sincères remerciements.

AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Docteur Isaac LE-BESQ

Docteur en médecine, Psychiatrie

Praticien Hospitalier

Unité Carreire 2 Pôle 5-6 au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai eu la chance de collaborer avec toi durant mon internat et d'avoir pu profiter de tes compétences professionnelles qui ont contribué à enrichir mes connaissances et me guider pour mon travail de thèse. J'ai su apprécier ta gentillesse et ton humour.

Sois assuré de mon respect et ma reconnaissance.

Madame le Professeur Marie TOURNIER

Professeur des Universités

Docteur en Epidémiologie

Praticien hospitalier

Responsable de l'unité Carreire 3 Pôle 5-6 au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens.

Je suis très honoré que tu ais accepté de juger ce travail. Je te suis très reconnaissant d'avoir pu m'aider à lancer ce projet de thèse. J'ai eu la chance de pouvoir bénéficier dès mon externat de la richesse de ton savoir et de ton sens clinique.

Sois sûre de trouver ici le témoignage de ma sincère et respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Professeur des Universités

Docteur en Epidémiologie

Praticien hospitalier

Chef du service du Centre de Référence Régional des Pathologies Anxieuses et de la Dépression du centre hospitalier Charles Perrens.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Bien que n'ayant pas eu la chance de travailler à vos côtés, j'ai pu bénéficier de votre enseignement riche et de qualité. Je pense que vos connaissances et votre expertise apporteront un éclairage certain sur mon travail.

À NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur Loïc VERGNOLLE

Docteur en médecine, Psychiatrie

Praticien hospitalier

Unité Carreire 3 Pôle 5-6 au sein du Centre Hospitalier Charles Perrens.

Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée en acceptant de diriger ce travail de thèse. J'ai eu la chance de découvrir depuis mon passage dans ton unité tes qualités humaines et professionnelles. Ta patience, ta disponibilité, ton soutien et tes conseils avisés m'ont permis de réaliser ce travail sereinement.

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

À LA PRESIDENTE DU JURY

Madame le Professeur Hélène VERDOUX

Professeur des Universités

Docteur en Epidémiologie

Praticien hospitalier

Coordinatrice du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Psychiatrie

Chef de pôle Universitaire de Psychiatrie adulte au sein du centre hospitalier Charles Perrens.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

J'ai eu la chance de pouvoir intégrer votre service dès ma deuxième année d'internat. J'ai ainsi pu bénéficier tout au long de mon externat et de mon internat de la qualité de votre enseignement et de vos conseils. Je vous suis très reconnaissant d'avoir votre confiance et de m'accueillir pour travailler dans votre pôle.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Sommaire

Introduction	16
Première partie : Revue de la littérature	19
1. Généralités sur les antipsychotiques.....	20
1.1. Définition	20
1.2. Historique.....	20
2. Les antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur : Recommandations	23
2.1. Trouble bipolaire	23
2.1.1. Dans la manie.....	23
2.1.1.1. En monothérapie.....	23
2.1.1.2. En association avec un thymorégulateur.....	25
2.1.1.3. Manie résistante	26
2.1.2. Dans la dépression bipolaire.....	26
2.1.2.1. En monothérapie.....	26
2.1.2.2. En association avec un thymorégulateur.....	27
2.1.3. Dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire.....	27
2.1.4. Dans les cycles rapides	28
2.2. Dépression unipolaire.....	29
2.2.1. Dans la phase aiguë	29
2.2.1.1. En monothérapie.....	29
2.2.1.2. En association avec un antidépresseur	29
2.2.2. Traitement de maintenance	30
3. La Quétiapine.....	31
3.1. Indications.....	31
3.2. Autres indications (hors AMM).....	32
3.3. Mécanismes d'action.....	34
3.3.1. Structure chimique.....	34
3.3.2. Propriétés psychopharmacologiques.....	34

4.1.3.1.2. Études comparatives contre placebo.....	60
4.1.3.1.3. Études en conditions de vie réelle	61
4.1.3.2. En association avec un thymorégulateur.....	63
4.1.3.2.1. Études ouvertes de cohorte ou rétrospectives.....	63
4.1.3.2.2. Études en conditions réelles.....	65
4.1.3.2.3. Études randomisées comparatives.....	66
4.1.3.2.4. Méta-analyse	68
4.1.4. Synthèse des études dans le trouble bipolaire.....	69
4.2. Dans la dépression unipolaire.....	71
4.2.1. Dans la phase aiguë	71
4.2.1.1. En monothérapie.....	71
4.2.1.1.1. Études comparatives contre placebo.....	71
4.2.1.1.2. Étude comparative versus antidépresseur	73
4.2.1.1.3. Revues et méta-analyses	73
4.2.1.2. Dans la dépression résistante en association	74
4.2.1.2.1. Études comparatives contre placebo.....	74
4.2.1.2.2. Méta-analyses	76
4.2.2. Prévention des récurrences en monothérapie.....	78
4.2.3. Synthèse des études dans la dépression unipolaire	79
Deuxième partie : Étude.....	81
1. Objectifs de l'étude	82
2. Matériel et méthode	82
2.1. Type d'étude.....	82
2.2. Population	82
2.2.1. Critères d'inclusion	83
2.2.2. Critères d'exclusion.....	83
2.3. Source des données et mode de recueil	83
2.4. Données recueillies	84
2.5. Analyses statistiques	84

2.5.1. Traitement des données	84
2.5.2. Méthode statistique	85
3. Résultats	85
3.1. Descriptif de la population.....	85
3.1.1. Nombre de patients inclus	85
3.1.2. Caractéristiques sociodémographiques.....	85
3.1.3. Données cliniques.....	87
3.1.3.1. Diagnostic de l'épisode actuel.....	87
3.1.3.2. Diagnostic du trouble thymique	88
3.1.3.3. Présence de caractéristiques psychotiques.....	88
3.1.3.4. Présence d'un risque suicidaire actuel	90
3.1.3.5. Comorbidités psychiatriques.....	90
3.1.3.6. Comorbidités somatiques.....	91
3.1.4. Antécédents familiaux psychiatriques.....	92
3.1.5. Histoire du trouble thymique	93
3.1.5.1. Âge de début du trouble et délai diagnostique du trouble bipolaire	93
3.1.5.2. Polarité du premier épisode.....	93
3.1.5.3. Présence et nombre d'épisodes antérieurs.....	93
3.1.5.4. Hospitalisations antérieures	94
3.1.5.5. Antécédents de tentatives de suicides	94
3.1.6. Caractéristiques de l'hospitalisation	94
3.1.6.1. Mode d'hospitalisation.....	94
3.1.6.2. Durée	95
3.1.6.3. Destination à la sortie	95
3.1.7. Antécédents de traitements	96
3.1.8. Caractéristiques de l'antipsychotique introduit.....	97
3.1.8.1. Prescription en monothérapie ou en association	97
3.1.8.2. Prescription en relai d'un autre traitement.....	98
3.1.8.3. Ajout d'un autre traitement de fond secondairement lors de l'hospitalisation.....	100

3.1.9. Coprescriptions.....	101
3.1.9.1. Traitements psychotropes symptomatiques	101
3.1.9.2. Traitements somatiques	101
3.1.10. Efficacité et tolérance du traitement	102
3.1.10.1.1. Efficacité.....	102
3.1.10.1.2. Tolérance	103
3.1.11. Mode d'utilisation de l'antipsychotique	103
3.1.11.1.1. Cinétique d'instauration de l'AP2G	103
3.1.11.1.2. Posologie efficace	104
3.1.12. Devenir du traitement.....	104
3.2. Comparaison entre les groupes Quétiapine et autres AP2G	106
3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	106
3.2.2. Données cliniques	106
3.2.2.1. Diagnostic de l'épisode	106
3.2.2.2. Diagnostic du trouble thymique	107
3.2.2.3. Présence de caractéristiques psychotiques.....	107
3.2.2.4. Comorbidités psychiatriques et somatiques.....	108
3.2.3. Histoire du trouble thymique et antécédents.....	108
3.2.3.1. Âge de début du trouble et épisodes antérieurs.....	108
3.2.3.2. Hospitalisations antérieures	109
3.2.3.3. Antécédents de tentatives de suicide	109
3.2.3.4. Antécédents de traitements psychotropes	110
3.2.4. Caractéristiques de l'hospitalisation	110
3.2.5. Caractéristiques et mode d'utilisation de l'antipsychotique introduit	110
3.2.5.1. Monothérapie, association et relai	110
3.2.5.2. Ajout d'un traitement de fond en association secondairement	112
3.2.5.3. Coprescriptions.....	112
3.2.5.4. Efficacité et tolérance	113
3.2.5.5. Cinétique d'instauration de l'antipsychotique	113

3.2.5.6. Durée du traitement pendant l'hospitalisation.....	113
3.2.5.7. Devenir du traitement antipsychotique	114
4. Discussion	115
4.1. Synthèse et interprétations des résultats.....	115
4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	115
4.1.2. Diagnostics et caractéristiques cliniques	115
4.1.3. Comorbidités.....	117
4.1.4. Histoire de la maladie et antécédents	117
4.1.5. Caractéristiques et mode d'utilisation de l'antipsychotique introduit	119
4.1.6. Efficacité et tolérance du traitement	120
4.2. Limites de l'étude.....	121
4.2.1. Taille de l'échantillon	121
4.2.2. Biais de sélection.....	121
4.2.3. Biais d'information.....	122
4.2.4. Biais de confusion	122
Conclusion.....	123
Annexe.....	125
Bibliographie	135

Introduction

Le trouble bipolaire et la dépression majeure sont des pathologies complexes, fréquentes et pourvoyeuses de handicap(s)(1). Le traitement pour l'un repose classiquement sur les thymorégulateurs avec en chef de file le Lithium et pour l'autre les antidépresseurs. Cependant, une partie non négligeable des patients ne répond pas ou pas suffisamment à ces seuls traitements et d'autres molécules sont alors nécessaires, comme les antipsychotiques de seconde génération(2). Initialement prescrits dans la schizophrénie, on a vu s'élargir leur AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) aux troubles de l'humeur ces quinze dernières années. De nombreuses études confirment leur efficacité à la fois comme traitement de potentialisation mais aussi comme une alternative aux thymorégulateurs. En effet, certains auteurs tentent de les définir comme de véritables régulateurs de l'humeur, ce qui pose la question de leur efficacité sur les différents aspects des troubles de l'humeur (dépression, manie, états mixtes), à la fois en aigu et en prophylaxie, et de leur tolérance à long terme. La Quétiapine se démarque des autres molécules de sa classe car elle a montré son efficacité dans la dépression du trouble bipolaire(3) et dans une moindre mesure dans le trouble unipolaire. Il nous a donc semblé intéressant de regarder la place qu'elle occupe parmi les autres traitements et d'analyser à maintenant cinq ans de sa commercialisation en France son mode d'utilisation dans les troubles de l'humeur.

Notre travail de thèse sur la place de la Quétiapine dans les troubles de l'humeur va s'articuler en deux temps, tout d'abord une revue de la littérature, puis une étude personnelle.

Dans un premier temps, nous ferons un bref historique sur l'histoire des antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur. Puis nous exposerons leur place dans le trouble bipolaire et le trouble dépressif récurrent à travers les différentes recommandations de bonnes pratiques. Ensuite nous verrons les caractéristiques de la Quétiapine, à savoir ses différentes indications, les principaux effets indésirables. Enfin, pour finir notre première partie, nous ferons une revue des preuves de l'efficacité et de la tolérance de la Quétiapine dans tous les domaines du trouble bipolaire et du trouble unipolaire afin d'évaluer sa place parmi les autres molécules.

Dans un second temps, nous présenterons une étude rétrospective, descriptive et comparative ayant pour objectif d'analyser les pratiques de prescriptions de la

Quétiapine en les comparant aux autres antipsychotiques atypiques, chez des patients hospitalisés pour un trouble de l'humeur dans le pôle universitaire de psychiatrie adulte du centre hospitalier Charles Perrens à Bordeaux. Les populations de patients des deux groupes seront comparées ainsi que la tolérance et l'efficacité des molécules. Nous discuterons les résultats et conclurons en interrogeant la pertinence de l'élargissement constaté de la prescription des antipsychotiques de seconde génération, et particulièrement la Quétiapine, dans les troubles de l'humeur.

Première partie :
Revue de la littérature

1. Généralités sur les antipsychotiques

1.1. Définition

Les antipsychotiques font partie de la grande famille des psychotropes. On entend par médicament psychotrope un médicament qui agit sur la fonction, le comportement ou l'expérience psychique. Les médicaments psychotropes comprennent des agents pharmacologiques très divers.

Le terme initial est celui de neuroleptique, il est issu du grecque *neuron* (les nerfs) et *leptos* (qui affecte en calmant, prendre/ saisir). Il regroupe plusieurs molécules agissant sur le système nerveux central avec des propriétés thérapeutiques diverses. Ils sont généralement utilisés pour le traitement de troubles psychiatriques, plus particulièrement la schizophrénie et le trouble bipolaire. Ils ciblent en particulier les symptômes psychotiques positifs (hallucinations et idées délirantes) et les symptômes d'accélération psychomotrice.

1.2. Historique

Le premier antipsychotique qui fut synthétisé est la chlorpromazine (Largactil ®), en 1950, par les chimistes du laboratoire Rhône-Poulenc dans le cadre de recherche pour le traitement de la malaria. Ce sont ensuite Jean Delay et Pierre Deniker en 1952, qui l'utilisèrent chez les patients atteints de troubles psychotiques en s'inspirant des travaux de Henri Laborit sur les dérivés phénotiazidiques dans l'anesthésie.

Delay et Deniker en 1957(4) proposèrent une définition des neuroleptiques selon cinq critères :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice (action psycholeptique dénuée de composante hypnotique)
- Efficacité sur l'excitation et l'agitation
- Réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques
- Apparition de syndromes extrapyramidaux et végétatifs
- Effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales.

Ils sont actuellement classés en deux catégories, les antipsychotiques de première et seconde génération. Les antipsychotiques de seconde génération ou « atypiques » se distinguent de leurs aînés de part leur profil pharmacologique qui limite la présence d'effets secondaires extrapyramidaux(5) (modulation par les récepteurs 5HT2 de la voie dopaminergique nigrostriatale).

Le premier antipsychotique atypique qui a vu le jour est la Clozapine (Leponex®) en 1971, mais elle a dû être retirée du marché devant la découverte d'effets indésirables graves de type agranulocytose. Elle est réintroduite en 1989, par la *Food and Drug Administration* (FDA), aux États-Unis, avec une surveillance régulière de la numération-formule sanguine. Elle a démontré un intérêt particulier dans le traitement de la schizophrénie résistante(6). Les autres antipsychotiques de seconde génération que nous nommerons aussi « AP2G » arriveront un peu plus tard. C'est en décembre 1993 que la Risperidone (Risperdal®) est commercialisée(7), suivie de l'Olanzapine (Zyprexa®) en 1996, de la Quétiapine (Xeroquel®) en 1997, de l'Amisulpride (Solian®), de l'Aripiprazole (Abilify®) en 2002 et de l'Asénapine en 2009. Tous à part l'Asénapine, avaient comme seule et première indication la schizophrénie. C'est avec l'Olanzapine en 2000(7) que l'on retrouve la première indication d'un AP2G dans le trouble de l'humeur bipolaire, pour l'épisode maniaque. Pour la même indication, arrivent en 2003 la Risperidone puis la Quétiapine et l'Aripiprazole en 2004. A noter que l'Amisulpride n'est pas commercialisé aux États-Unis et qu'en France il n'a pas l'AMM dans le trouble bipolaire.

Le tableau 1 selon Maher et al. en 2012(8) résume les AMM récentes des antipsychotiques atypiques dans la dépression bipolaire et unipolaire :

Tableau 1. Indications récemment approuvées par la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) concernant les AP2G(8).

Molécules	AMM	Date d'approbation
Aripiprazole	Potentialisation pour la dépression unipolaire	20/09/2006
Olanzapine/Fluoxétine	Association pour la dépression unipolaire	17/07/2007
Olanzapine/Fluoxétine	Association pour la dépression bipolaire	17/07/2007
Quétiapine	Monothérapie pour la dépression bipolaire	23/10/2006
Quétiapine LP	Monothérapie pour la dépression bipolaire	17/05/2007
Quétiapine LP	Potentialisation pour la dépression unipolaire	17/05/2007

2. Les antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur : Recommandations

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux antipsychotiques atypiques, plus particulièrement à leur place dans les recommandations de bonnes pratiques dans les troubles de l'humeur, à savoir le trouble dépressif caractérisé (unipolaire) et le trouble bipolaire. Nous citerons ici les principales études et recommandations françaises et internationales, en ne citant que les molécules disponibles en France, en faisant exception de la Clozapine de par son utilisation très spécifique dans les troubles de l'humeur résistants. Il est à noter parmi les AP2G que l'Amisulpride (Solian®) est beaucoup utilisé en Europe mais n'a pas reçu l'approbation de la FDA et n'a pas l'AMM en France dans le trouble bipolaire, cela explique qu'il soit peu présent dans les recommandations internationales.

2.1. Trouble bipolaire

2.1.1. Dans la manie

2.1.1.1. En monothérapie

Les guidelines de l'*American Psychiatric Association* (APA) en 2002(9) classent ses recommandations en trois catégories représentant les différents niveaux de confiance clinique concernant la recommandation: 1, 2 ou 3 ; 1 étant un niveau de confiance important. La monothérapie n'est pas la règle et elle est réservée aux patients les « moins malades », seule l'Olanzapine est recommandée comme AP2G avec un niveau 1. Dans la mise à jour de leurs guidelines en 2005(10), les auteurs de l'APA font état des nouvelles études sur les AP2G en monothérapie dans la manie et l'épisode mixte et relatent l'efficacité de l'Olanzapine, de la Risperidone, de l'Aripiprazole et de la Quétiapine. En comparaison aux neuroleptiques ou aux thymorégulateurs « classiques », seule l'Olanzapine s'est montrée supérieure dans certains cas à l'Halopéridol ou au Valproate.

L' HAS(11) (*la Haute Autorité de Santé*) indique l'utilisation en première intention pour les patients non traités de l'Olanzapine, la Risperidone et l'Aripiprazole. En cas d'échec d'un de ces traitements en seconde intention peut être prescrit hors AMM l'Amisulpride.

La WFSBP(12) (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) établit ses recommandations en fonction de l'efficacité et de la tolérance de la molécule. Elle catégorise les traitements selon un niveau de preuve de A à F et définit un grade de recommandations allant de 1 à 5, 1 étant le plus recommandé. Sont recommandés avec un niveau de certitude A et un grade 1, l'Aripiprazole et la Risperidone en évitant les hautes posologies pour la Risperidone, en rapport avec le risque d'effets secondaires extrapyramidaux. Obtiennent un niveau 1 mais un grade 2, l'Amisulpride, la Quétiapine (infériorité par rapport à l'Halopéridol dans la manie) et l'Olanzapine (effets indésirables métaboliques).

La CANMAT(13) (*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) établit ses recommandations en fonction des niveaux de preuves (niveau 1 à 4), classés ensuite en 4 catégories, allant de « traitement de première ligne » à « traitement non recommandé ». La CANMAT recommande donc en première ligne l'Olanzapine, la Risperidone, la Quétiapine, l'Aripiprazole en monothérapie, à égalité avec le Lithium et le Divalproate.

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)(14) préconise, chez un patient sans traitement, l'utilisation d'AP2G en première intention tels que l'Olanzapine, la Risperidone et la Quétiapine.

La *British Association for Psychopharmacology* (BAP)(15) classe ses recommandations de A à D en fonction des niveaux de preuves recueillis. Elle recommande dans ses guidelines lorsque la manie est sévère, l'utilisation d'un antipsychotique atypique ou le Valproate en monothérapie plutôt que le Lithium, avec un grade A. Elle recommande alors : l'Olanzapine, la Risperidone, la Quétiapine ou l'Aripiprazole.

Le NHMRC (*National Health and Medical Research Council*)(16) classe ses recommandations selon 5 niveaux de preuves (I à V), I étant le plus élevé et se basant sur des études randomisées contrôlées. Il recommande avec un rang I l'Olanzapine, la Risperidone, la Quétiapine ou l'Aripiprazole.

2.1.1.2. En association avec un thymorégulateur

L'APA(9) recommande en première ligne l'utilisation d'un AP2G associé au Lithium ou Valproate pour le traitement de la manie aiguë, avec un niveau de confiance 1. Les AP2G sont préférés aux AP1G en raison de leur profil d'effets secondaires plus « bénins ». L'Olanzapine et la Risperidone sont les plus recommandés avec un niveau 2. Si le patient rechute, il est recommandé d'augmenter la posologie de l'antipsychotique si celui-ci est déjà prescrit, sinon d'ajouter ou de reprendre un AP2G. S'il y a des symptômes psychotiques présents, cela nécessite habituellement la prescription d'un antipsychotique, niveau de confiance 2. La WFSBP(12) préconise l'Olanzapine ou la Risperidone en association au Valproate ou au Lithium dans l'épisode maniaque avec caractéristiques psychotiques.

La CANMAT(13) préconise en traitement combiné, dans la manie aiguë, comme traitement de première ligne aussi bien l'Olanzapine, la Risperidone, la Quétiapine que l'Aripiprazole associés avec le Lithium ou Divalproate. En traitement « non recommandé », apparaissent les associations suivantes : Risperidone + Carbamazépine, Olanzapine + Carbamazépine. Les recommandations de la NICE préconisent(14), si l'épisode maniaque survient alors que le patient a déjà un traitement thymorégulateur (Lithium ou Valproate) à dose efficace, d'ajouter l'un des trois AP2G suivants: Olanzapine, Risperidone ou Quétiapine. La BAP(15) préconise chez un patient ayant déjà un traitement de fond, l'ajout d'un AP2G ou d'un thymorégulateur (Lithium ou Valproate) avec un grade A de recommandation.

Le NHMRC(16) préconise en première intention aussi bien un traitement combiné que la monothérapie vue précédemment, avec un même niveau de recommandation (I). Le traitement combiné convient d'associer un AP2G au Lithium ou au Valproate sur une courte durée.

2.1.1.3. Manie résistante

Si le traitement de première ligne à dose efficace ne suffit pas à contrôler les symptômes, on parle alors de résistance. L'APA(9) recommande avec le même niveau de confiance de 1 aussi bien d'ajouter un AP2G, s'il n'est pas déjà prescrit, qu'un autre thymorégulateur de première intention. Le changement d'AP2G est quant à lui avec le plus bas niveau de confiance. Avant de considérer la Clozapine, la BAP(15) recommande avec un grade A l'ajout d'un AP2G à un traitement thymorégulateur préexistant. Le NHMRC recommande soit d'ajouter un AP2G, Olanzapine ou Risperidone, respectivement avec un grade II et III, soit de switcher pour un autre médicament antimaniaque de première intention.

2.1.2. Dans la dépression bipolaire

2.1.2.1. En monothérapie

Dans la mise à jour des recommandations de l'HAS en 2012(17), la Quétiapine est indiquée mais il n'est pas précisé si la prescription de Quétiapine doit être associée ou non à un thymorégulateur. Dans sa mise à jour en 2005, l'APA(10) cite des preuves en faveur de la Quétiapine et de la combinaison Olanzapine-Fluoxétine. La WFSBP(18) conseille respectivement avec un grade A et B la Quétiapine et l'Olanzapine, l'Aripiprazole obtient un rang E. La grande nouveauté dans la mise à jour des guidelines de la WFSBP(18) c'est l'arrivée des AP2G dans le traitement de la dépression bipolaire, contrairement aux antidépresseurs qui ne sont globalement plus recommandés. La CANMAT(13) recommande en première intention la Quétiapine pour la dépression aiguë du trouble bipolaire de type 1 et de type 2. Elle propose en 3^{ème} intention l'Olanzapine, l'Aripiprazole est non recommandé. Le NICE recommande l'utilisation en première intention de la Quétiapine et de la combinaison Olanzapine-Fluoxétine si le patient ne bénéficie d'aucun traitement. La BAP(15) conseille l'utilisation en première intention aussi bien de la Lamotrigine que de la Quétiapine en monothérapie lorsque le patient n'a pas de traitement. Le NHMRC(16) préconise en première intention un traitement par Quétiapine ou Olanzapine avec un niveau de preuve de grade II.

2.1.2.2. En association avec un thymorégulateur

Pour l'HAS(11), les patients chez qui le traitement thymorégulateur ne suffit pas peuvent bénéficier (hors AMM) de l'association d'un antidépresseur (ATD) et d'un AP2G (Olanzapine, Risperidone, ou Aripiprazole). Initialement pour l'APA(9), l'utilisation des AP2G se résume aux épisodes dépressifs caractérisés avec caractéristiques psychotiques. La CANMAT(13) recommande en première intention l'association Olanzapine-Fluoxétine avec une mise en garde sur l'utilisation des ATD dans le trouble bipolaire, de même en seconde intention pour l'association Quétiapine-ISRS. En 3^{ème} ligne, il est préconisé l'association Quétiapine – Lamotrigine à la fois pour le trouble bipolaire des types 1 et 2. Les recommandations de la NICE préconisent(14) si l'épisode dépressif survient alors que le patient a déjà un traitement thymorégulateur (Lithium ou Valproate) à dose efficace, d'ajouter la combinaison Olanzapine-Fluoxétine ou la Quétiapine. La BAP(15) ne conseille qu'en seconde intention l'ajout de la Quétiapine lorsque le patient a déjà un traitement thymorégulateur. Le NHMRC(16) recommande en deuxième intention une association ou un ajout de traitement, à savoir d'ajouter la Risperidone à un thymorégulateur ou la combinaison Olanzapine-Fluoxétine.

2.1.3. Dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire

Pour l'APA(9), les AP2G ne sont pas recommandés dans le traitement de maintenance, leur maintien devra systématiquement être réévalué. Leur utilisation en entretien obtient le plus bas niveau de confiance, soit le niveau 3, même s'il existe des symptômes résiduels, sauf si ces symptômes sont du registre psychotique, avec un niveau 1 de confiance. Dans le traitement de maintenance, l'HAS(11) ne préconise l'Olanzapine et l'Aripiprazole qu'en seconde intention, en monothérapie ou en tant qu'adjuvant. La Risperidone et l'Amisulpride sont cités aussi mais hors AMM. Pour la WFSBP(12), l'Abilify, l'Olanzapine, la Quétiapine et la Risperidone obtiennent un grade A dans la prévention des épisodes maniaques. En revanche, l'Amisulpride obtient un grade F par manque de preuves. Dans la prévention des épisodes dépressifs, sont cités avec un grade A l'Aripiprazole, l'Olanzapine et la Quétiapine, suivis de la Risperidone (rang E) et Amisulpride (rang F).

La CANMAT(13) préconise en première intention l'Olanzapine, la Risperidone dans sa forme retard injectable, la Quétiapine et l'Aripiprazole. Les combinaisons de traitements recommandées en première intention sont la Risperidone dans sa forme retard injectable, la Quétiapine ou l'Aripiprazole en association au Lithium ou au Valproate. La combinaison de ces thymorégulateurs avec l'Olanzapine n'apparaît qu'en traitement de seconde ligne. Le NICE(14) ne recommande un AP2G qu'en seconde intention (l'Olanzapine et la Quétiapine) s'il a été efficace pendant la phase aiguë.

La BAP(15) établit les recommandations pour le traitement prophylactique en fonction du pôle prédominant. C'est le Lithium qui est d'abord préconisé quelle que soit la polarité prédominante. Lorsque la Lithiothérapie n'est pas possible, en première intention, quand la manie prédomine, ce sont l'Aripiprazole, la Quétiapine et l'Olanzapine qui sont recommandés en monothérapie. Seules la Quétiapine et la Lamotrigine sont recommandées quand les épisodes dépressifs prédominent, toujours en monothérapie. La combinaison de traitements apparaît en 3^{ème} intention. Le NHMRC(16) ne recommande pas les AP2G en monothérapie pour le traitement prophylactique. Il est recommandé d'associer au Valproate ou Lithium, l'Olanzapine, la Quétiapine ou l'Aripiprazole. La Risperidone est peu recommandée avec un grade III.

2.1.4. Dans les cycles rapides

La WFSBP(12) attribue un grade B à la Risperidone. Elle est suivie de l'Olanzapine, l'Aripiprazole et de la Quétiapine avec un rang C ; enfin l'Amisulpride ferme la marche avec un rang F. Pour la BAP(15), la combinaison de traitements dans les cycles rapides est requise, avec un grade D. Les différentes instances révèlent le manque de preuves pour établir des recommandations dans les cycles rapides. Le NHMRC(16) recommande avec un grade III seulement l'utilisation de l'Olanzapine et de la Quétiapine en monothérapie dans les cycles rapides. Pour les combinaisons de traitements, il n'y a pas d'AP2G recommandés contrairement aux associations de thymorégulateurs. Les auteurs soulignent le peu d'études réalisées dans les cycles rapides.

2.2. Dépression unipolaire

2.2.1. Dans la phase aigue

2.2.1.1. En monothérapie

La WFSBP(19) et l'APA(20) ne recommandent pas l'utilisation d'AP2G en monothérapie dans la dépression unipolaire. Il en est de même pour l'HAS, la BAP(21) et le NICE(22).

La CANMAT(23) quant à elle, indique que la Quétiapine peut être utilisée en monothérapie dans la dépression unipolaire, mais en seconde intention du fait de sa tolérance moindre comparée aux antidépresseurs de première ligne.

2.2.1.2. En association avec un antidépresseur

La WFSBP(19) en 2013, préconise avec un grade 3, l'association d'un antipsychotique atypique à un antidépresseur (ATD) lors d'un épisode dépressif à caractéristiques psychotiques. Elle recommande aussi avec un grade 2, l'utilisation de l'Aripiprazole et de la Quétiapine avec un ISRS comme une alternative à l'ajout de Lithium, dans le cas où la monothérapie a échoué. L'APA(20) évoque la possibilité, après la non réponse à deux traitements antidépresseurs bien conduits, d'ajouter un AP2G tels que l'Aripiprazole (2,5-15mg/jour), la Quétiapine (25-400mg), la Risperidone (3mg maximum) ou la combinaison Olanzapine-Fluoxétine (18mg-75mg maximum); cependant le maintien au long cours de ce traitement n'est pas recommandé. Pour la CANMAT(23) et le NICE(22), la combinaison est recommandée après la non réponse ou la réponse partielle à un traitement de première ligne. En première intention, l'Aripiprazole, l'Olanzapine et la Risperidone sont recommandés; la Quétiapine apparaît en seconde intention. Le NICE ne fait pas la distinction entre ces quatre antipsychotiques. La BAP(21) recommande un AP2G, lorsque la réponse à un ATD est partielle et que la molécule est bien tolérée ou que le changement pour un autre ATD n'a pas été probant. Dans ces cas là, la Quétiapine et l'Aripiprazole sont recommandés au

même niveau que le Lithium (grade A), suivis de la Risperidone et de l'Olanzapine avec un grade B.

2.2.2. Traitement de maintenance

Dans l'actualisation de ses recommandations en 2015, dans le traitement de maintenance, la WFSBP(24) ne préconise que la Quétiapine en monothérapie ou associée avec un antidépresseur (grade 3). Les autres guidelines ne recommandent pas d'antipsychotiques au long cours, en dehors du fait de continuer le traitement qui a été efficace pendant la phase aiguë, en réévaluant de façon régulière son efficacité et sa tolérance.

3. La Quétiapine

3.1. Indications

En France, la Quétiapine (Xeroquel®) est arrivée sur le marché en Juin 2011.

La Quétiapine est indiquée, seulement chez l'adulte, en France, dans(25) :

- Le traitement de la schizophrénie (600-800 mg/j).
- Le traitement du trouble bipolaire :
 - dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires (600-800 mg/j)
 - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires (300 mg/j)
 - dans la 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 (300-800 mg/j).
- Le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (150-300 mg/j).

Toutefois, la commission de transparence de l'HAS(26) conclut à un non remboursement de la Quétiapine en tant que traitement dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire :

« Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP à long terme reste à déterminer. Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentées principalement par le Lithium, le Divalproate de sodium, la Lamotrigine et d'autres antipsychotiques de seconde génération, 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 ».

Il en va de même en tant que traitement adjuvant d'un antidépresseur dans le trouble dépressif majeur récurrent : « Compte-tenu des doutes concernant la pertinence clinique de l'efficacité de Quétiapine et des préoccupations en termes de tolérance, le

rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP dans cette indication reste à déterminer ».

Aux Etats-Unis, la Quétiapine est aussi indiquée chez l'enfant et l'adolescent, dans la schizophrénie à partir de 13 ans avec une posologie moyenne entre 400mg et 800mg par jour et dans la manie aigue (400-800 mg/ jour).

3.2. Autres indications (hors AMM)

On citera ici les principales indications hors AMM de la Quétiapine. Les indications où l'on retrouve le plus de preuves sont l'anxiété généralisée, l'insomnie, les troubles du comportement liés à la démence, le trouble de personnalité borderline, l'addiction à l'alcool ou en tant que traitement de potentialisation à un antidépresseur dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Ravindran et al. en 2010(27) précisent qu'il y a des preuves raisonnables de l'efficacité de la Quétiapine dans les troubles anxieux cités précédemment sans études réellement bien menées : la question de la tolérance à long terme n'est pas étudiée. Le tableau 2 d'après Maher et al.(8) résume le niveau de preuves pour chaque indication.

Tableau 2. Efficacité selon le niveau de preuves.

	Quétiapine
Anxiété	
Trouble anxiété généralisée	++
Phobie sociale	-
TDAH	0
Démence	+
Troubles du comportement alimentaire	-
Insomnie	-
TOC	
Potentialisation d'un ISRS	--
Potentialisation du Citalopram	+
Troubles graves de la personnalité	
Borderline	+
Schizotypie	0
État de stress post-traumatique	+
Troubles de l'usage de substance	
Alcool	-
Autres substances	0
Syndrome de Gilles de la Tourette	0

++= Niveau de preuves d'efficacité modéré ou fort

+= Niveau de preuves d'efficacité bas ou très bas

--= Niveau de preuves d'inefficacité bas ou très bas

== Niveau de preuves d'inefficacité modéré ou fort

0= Absence d'étude

3.3. Mécanismes d'action

3.3.1. Structure chimique

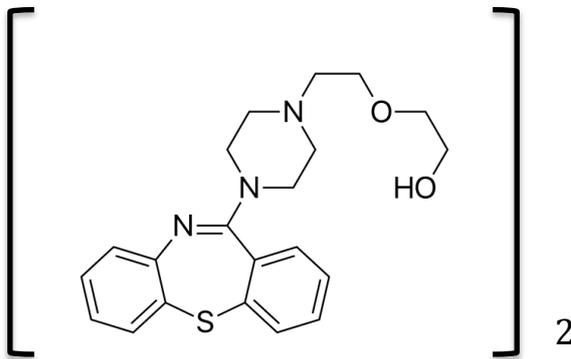
La Quétiapine est un antipsychotique atypique qui appartient à la famille des dibenzodiazépines. Son métabolite plasmatique actif est la norquétiapine.

Sa formule chimique est la suivante : 2-[2-(4-dibenzo [b,f] [1,4]thiazepin-11-yl)-1-piperazinyloxy]ethanol fumarate.

Sa formule moléculaire est : $C_{42}H_{50}N_6O_4S_2 \cdot C_4H_4O_4$.

Sa formule est proche d'autres antipsychotiques tels que l'Olanzapine et la Clozapine.

Sa structure chimique est la suivante :



3.3.2. Propriétés psychopharmacologiques

L'efficacité de la Quétiapine dans la manie et sur les symptômes positifs de la schizophrénie pourrait être médiée par une combinaison de deux principaux mécanismes. Elle est antagoniste dopaminergique en bloquant les récepteurs D_2 et antagoniste sérotoninergique en bloquant les récepteurs $5HT_{2A}$; ce dernier mécanisme provoquerait une libération de dopamine dans d'autres régions cérébrales et en particulier au niveau de la voie nigro-striatale, ce qui permettrait une diminution des effets indésirables moteurs et cognitifs. Le métabolite actif, la norquétiapine a une activité similaire à D_2 , mais une plus grande activité pour les récepteurs $5HT_{2A}$ que la Quétiapine(28).

La Quétiapine a un profil pharmacologique original avec des affinités pour de multiples récepteurs de neurotransmetteurs, à savoir les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, sérotoninergiques 5HT1A et 5HT2A, histaminergiques H1, muscariniques M1, et adrénergiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$.

Le taux d'occupation des récepteurs D2 est de plus de 60% pour des fortes doses de Quétiapine.

Le tableau suivant 3 d'après Franck et al., expose l'affinité des neurorécepteurs pour la Quétiapine(29):

Tableau 3. Affinités des neurorécepteurs pour la Quétiapine(29).

	D1	D2	D3	D4	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	$\alpha 1$	M	H ₁
Quétiapine	390	310	650	1600	120	3820	58	56	21

Les propriétés d'agoniste partiel 5-HT_{1A}, d'inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et d'antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} et 5-HT₇(28) pourraient expliquer l'efficacité de la molécule sur la dépression unipolaire et bipolaire.

3.4. Principaux effets indésirables

3.4.1. Sédation, somnolence

La somnolence et la sédation sont les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés lors de la prescription de Quétiapine. Wang et al.(30) en 2011 évaluent dans leur revue la tolérance de la Quétiapine contre placebo dans le trouble bipolaire (dépression et manie) et le trouble dépressif récurrent. On observe que dans la manie, il y a une augmentation significative de la somnolence : 12,2 % dans le groupe Quétiapine vs 8% pour le groupe placebo. Dans la dépression bipolaire ou unipolaire, (simple ou résistante) on retrouve une augmentation significative de la somnolence (20% environ dans le groupe Quétiapine contre 5% pour le placebo). Dans une autre étude en monothérapie(31), la somnolence dans le groupe Quétiapine est 6 fois plus élevée que dans le groupe placebo (19,6 % vs 3%). Calabrese et al. en 2005(32), dans leur étude en double insu, montrent que respectivement 9,4% et 5,6% des patients traités par

Quétiapine 600mg et 300mg quittent l'étude en raison d'une sédation trop importante ; on trouve des résultats similaires dans l'étude de Wang et al.(30).

Ceci peut s'expliquer au niveau pharmacologique par le blocage des récepteurs histaminergiques H1 et muscariniques M1 au niveau cérébral, qui peut entraîner une sédation, surtout en début de traitement.

3.4.2. Prise de poids, syndrome métabolique

De même que la somnolence, la prise de poids fait partie des effets indésirables principaux de la Quétiapine. Ketter et al. en 2016(33) exposent dans leur revue de la littérature les résultats de quatre études concernant l'efficacité et la tolérance de la Quétiapine en tant que traitement dans les phases aiguës du trouble bipolaire, en monothérapie. Il ressort dans les essais à courts termes (entre 4 et 12 semaines) une augmentation significative du poids en comparaison au placebo (prise de 2-3 kg en moyenne). En phase de maintenance, une étude sur 104 semaines de traitement contre placebo montre une augmentation significative du poids (+ 1,7kg en moyenne) ; 16, 8% des patients prennent plus de 7% de leur poids initial(34). On observe également une augmentation du taux de triglycérides et de glycémie à jeun chez les patients traités par Quétiapine, d'autant plus que le poids de base est élevé, mais dans une moindre mesure que la Risperidone et surtout l'Olanzapine(35). Les mécanismes concernant ces effets indésirables sont encore mal connus.

3.4.3. Impact cognitif de la Quétiapine

3.4.3.1. Pendant la phase aiguë

Dans le trouble bipolaire, l'impact cognitif des AP2G est beaucoup moins étudié que dans la schizophrénie. Dans la schizophrénie, comme le montrent Keefe et al.(36) dans leur méta-analyse en 1999, la plupart des études ont décrit une amélioration globale du fonctionnement cognitif après le traitement d'une symptomatologie aiguë. Il paraît important de considérer l'impact cognitif au long cours des AP2G car une fois la phase

aiguë passée, il persiste des déficits cognitifs. Il faut donc prendre en compte leurs implications ou leurs effets sur les déficits cognitifs persistants.

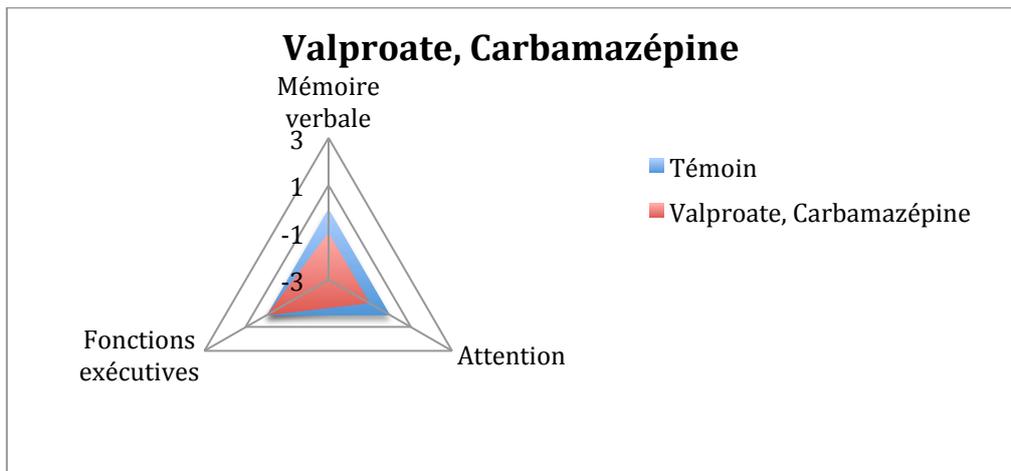
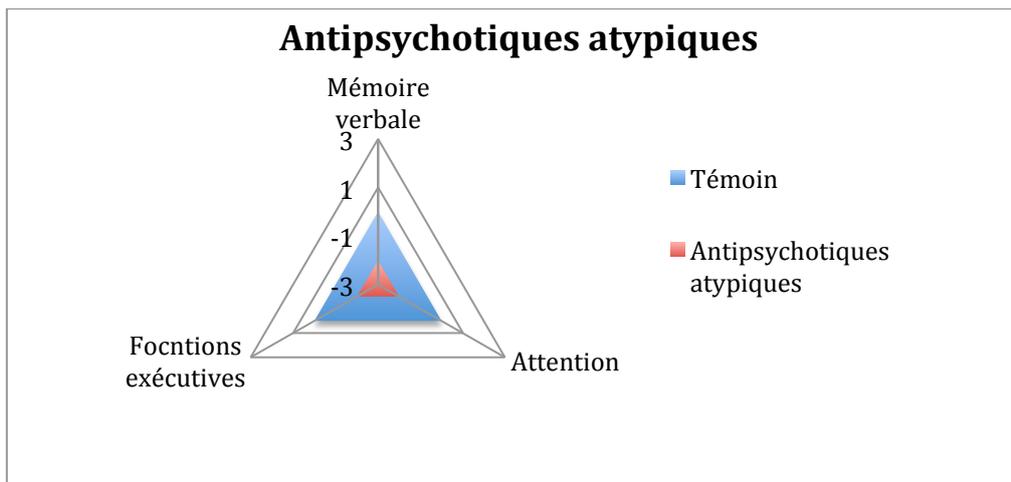
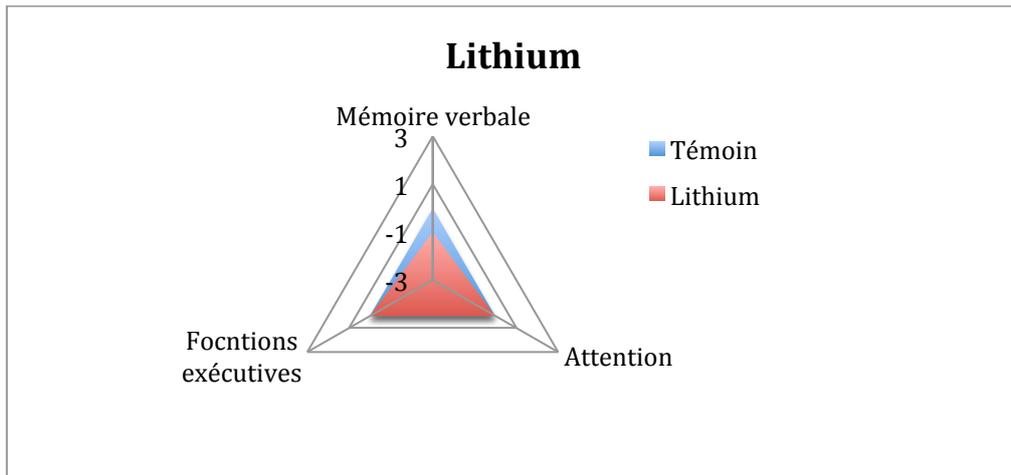
Dans le trouble bipolaire, à travers une étude randomisée contrôlée en simple aveugle, Daglas et al. en 2016(37) mettent en évidence une amélioration globale du fonctionnement cognitif à 3 mois et 12 mois à la fois pour le Lithium et pour la Quétiapine en monothérapie à la suite d'un épisode maniaque. On observe une plus forte amélioration de la fluence verbale à 3 mois et à 12 mois avec le Lithium en comparaison avec la Quétiapine, mais cette différence s'avère non significative.

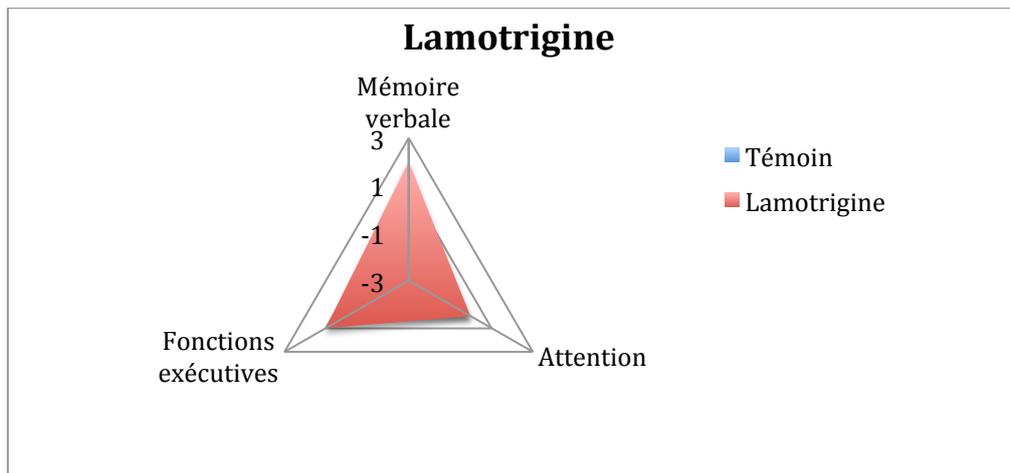
3.4.3.2. Au long cours

Dans une première étude randomisée, contrôlée en double aveugle, réalisée par Harvey et al. en 2007(38), la Quétiapine est associée à une plus mauvaise performance aux tests cognitifs et à une plus grande somnolence comparativement à la Risperidone chez des patients euthymiques souffrant d'un trouble bipolaire de type 1. Une seconde étude menée par Torrent et al. en 2011(39) dans une population similaire compare les fonctions cognitives de patients traités soit par Quétiapine, soit par Olanzapine, soit par Risperidone ou soit sans antipsychotique. On retrouve des déficits plus importants pour l'attention et la mémoire verbale pour le groupe Risperidone, pour l'attention, la mémoire verbale et les fonctions exécutives pour l'Olanzapine et pour la fluence sémantique pour le groupe Quétiapine, comparativement au groupe sans antipsychotique. Il n'est pas retrouvé de différence significative entre le groupe Risperidone et Olanzapine. Cependant on retrouve une meilleure performance en mémoire verbale dans le groupe Quétiapine comparativement aux deux autres antipsychotiques. La meilleure tolérance cognitive de la Quétiapine dans cet essai est en contradiction avec l'étude précédente. Les résultats sont discordants et d'autres études sont nécessaires dans ce domaine.

La figure suivante (figure 1) par Verdoux et al.(40) résume bien l'impact cognitif selon les classes de psychotropes.

Figure 1. Effets cognitifs des principaux thymorégulateurs





Scores +3, +2, +1 : amélioration cognitive importante, modérée ou légère ;
 Scores -3, -2, -1 : déficit cognitif important, modéré ou léger ;
 Score 0 : absence de modification cognitive.

3.4.4. Autres effets indésirables

Comme les autres AP2G, la Quétiapine présente les effets indésirables suivants : allongement de l'espace QT, neutropénie, constipation, sécheresse buccale, hypotension orthostatique.

On remarque cependant la moindre présence d'effets moteurs extrapyramidaux lors de la prescription de Quétiapine. Il en va de même pour l'hyperprolactinémie en comparaison avec l'Amisulpride ou la Risperidone(41).

3.4.5. Tableau récapitulatif

Le tableau 4, d'après Verdoux et al. expose un résumé des principaux effets indésirables concernant la Quétiapine(40) :

Tableau 4. Effets indésirables très fréquents et fréquents, rapportés pour les antipsychotiques atypiques ayant une indication dans le traitement des troubles bipolaires.

Quétiapine	
Très fréquents (>10%)	
	Somnolence, sensations vertigineuses, céphalées, bouche sèche, symptômes de sevrage (à l'arrêt brutal du traitement), élévation des concentrations sériques de triglycérides, du cholestérol total, diminution du HDL-cholestérol, gain pondéral.
Fréquents (<10% et >1%)	
Affections psychiatriques	Cauchemars, idées et comportements suicidaires
Affections du système nerveux	Syncope, dysarthrie, symptômes extrapyramidaux
Troubles généraux	Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinite
Affections cardiaques et vasculaires	Tachycardie, hypotension orthostatique
Affections hématologiques	Leucopénie, diminution du nombre de neutrophiles
Affections hépatobiliaires	Élévation des aminotransférases
Affections gastro-intestinales	Constipation, dyspepsie
Affections oculaires	Vision voilée
Affections endocriniennes	Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit, élévation de la glycémie

Quétiapine	
Affections des organes de la reproduction et des voies urinaires	Dysfonctionnement sexuel
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	-
Affections musculosquelettiques et systémiques	-
Infections	-

3.5. Bilan pré-thérapeutique

Avant de prescrire la Quétiapine, comme pour tout antipsychotique, il est nécessaire de réaliser un bilan initial afin de vérifier la présence éventuelle de contre-indications ou d'un syndrome métabolique. Cela est utile aussi d'avoir un bilan de référence pour la surveillance ultérieure du traitement.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)(42) préconisent :

- De mesurer le poids et la taille, de calculer l'indice de masse corporel, de mesurer le périmètre ombilical, de mesurer la pression artérielle.
- De rechercher les facteurs de risque du patient (antécédents médicaux, traitements en cours, hygiène de vie).
- D'effectuer un dosage sanguin de la glycémie et des lipides.
- De réaliser un ECG chez les patients avec des antécédents ou facteurs de risque cardio-vasculaires, à la recherche d'un trouble du rythme ou d'un allongement de l'espace QT.

Cependant, d'autres recommandent des examens supplémentaires, par exemple pour le NHMRC (*National Health and Medical Research Council*)(16), il faut réaliser aussi :

- Une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme sanguin, un bilan rénal (urée et créatinine), un bilan hépatique, un dosage de la TSHus, un test de grossesse (dosage des b-HCG) chez les femmes en âge de procréer et une prolactinémie.
- Ils suggèrent aussi un examen ophtalmologique à la recherche d'une cataracte, ce qui est recommandé par le laboratoire américain qui commercialise la Quétiapine (Xeroquel®), avant la mise en place du traitement, puis tous les 6 mois. Cela n'apparaît pas dans le résumé des caractéristiques du produit en France.
- Il est indiqué de réaliser un électroencéphalogramme chez les patients avec des antécédents de comitialité.

3.6. Surveillance

La surveillance du traitement doit être régulière, compte tenu des effets indésirables précédemment cités et consiste en la recherche de complications (ex : syndrome métabolique) au niveau clinique et paraclinique. Les recommandations sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques d'après l'ANSM(42) :

	T0	M1	M3	Trimestriellement	Annuellement	/5ans
Poids et IMC	x	x	x	x		
Périmètre ombilical	x					
Glycémie à jeun	x		x		x	
Bilan lipidique	x		x			x
Pression artérielle	x		x		x	

Llorca et al.(43) y ajoutent d'autres paramètres biologiques tels que la NFS et le bilan hépatique tous les 6 mois, ainsi que tous les ans pour la THSus et le bilan rénal.

D'autres bilans peuvent être nécessaires en fonction des signes cliniques rencontrés comme par exemple une baisse de la libido, une gynécomastie ou une galactorrhée qui orienteront le clinicien à la recherche d'une hyperprolactinémie.

4. Place de la Quétiapine dans les troubles de l'humeur

Nous allons maintenant exposer les différents essais cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la Quétiapine dans le trouble bipolaire et le trouble dépressif majeur.

4.1. Dans le trouble bipolaire

4.1.1. Dans la manie

4.1.1.1. En monothérapie

4.1.1.1.1. Études comparatives versus thymorégulateurs ou antipsychotiques

Bowden et al.(31) ont publié en 2005 un essai randomisé en double insu, multicentrique, de douze semaines, comparant l'efficacité de la Quétiapine en monothérapie à celle du Lithium contre placebo. 302 patients avec un trouble bipolaire de type I présentant un épisode maniaque étaient inclus et répartis aléatoirement dans l'un des trois groupes. La posologie utilisée pour la Quétiapine LP allait de 400 à 800mg/j et la lithiémie était comprise entre 0,6 et 1,4 mEq/L.

L'efficacité est visible de façon significative par rapport au placebo dès le septième jour pour les deux groupes. À trois semaines, le score à l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale*) était réduit d'environ 15 points pour le groupe Lithium et Quétiapine contre 6 pour le groupe placebo. Les résultats sont comparables à 12 semaines de traitement. A noter que seulement 36% des patients du groupe placebo ont terminé l'étude contre 68% pour les deux autres groupes, dont 6% secondairement à des effets indésirables à la fois dans le groupe Quétiapine et dans le groupe Lithium. Les effets indésirables les plus rapportés (dans plus de 10% des cas) pour la Quétiapine sont la sécheresse buccale (24%), la sédation (19%) et la prise de poids (15%) ; pour le Lithium on retiendra l'insomnie (16%), les céphalées (12%) et les tremblements (18%).

Les auteurs concluent à une efficacité et une tolérance comparables du Lithium et de la Quétiapine dans le traitement de la manie à court et moyen terme (3mois). Cependant

on remarque que les échantillons restent assez faibles avec de nombreuses sorties d'étude.

Une autre étude compare la Quétiapine au Lithium, Li et al.(44) en 2008 comparent l'efficacité et la qualité de la rémission des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 traités soit par Lithium, soit par Quétiapine lors d'un épisode maniaque. La durée de l'étude est de 4 semaines et rassemble 135 patients. À 28 jours, on observe une meilleure réponse dans le groupe Quétiapine que dans le groupe Lithium, évaluée par une réduction de 50% des symptômes à la YMRS (77.9% vs. 59.7%, $p = 0.0132$). Il en va de même pour la qualité de la rémission (score de la YMRS total inférieur ou égal à 12 (70.1% vs. 48.1%, $p = 0.0071$), score de la YMRS inférieur ou égal à 12 et score à la MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) inférieur ou égal à 8 (70.1% vs. 48.1%; $p = 0.0071$), et score à la YMRS inférieur ou égal à 8 (51.9% vs. 32.5%; $p = 0.0147$). Les effets indésirables les plus rencontrés avec la Quétiapine sont la constipation (34,6%) et la prise de poids ; cette dernière est significativement plus élevée en comparaison au Lithium. En effet, avec la Quétiapine 10% des patients prennent plus de 7% de leur poids de base, soit environ 1,5 kg en moyenne. A noter qu'il n'y a que très peu de sortie d'étude, aucune dans le groupe Quétiapine et trois dans le groupe Lithium.

Une autre étude comparative avec un effectif moindre évalue l'efficacité de la Quétiapine à celle d'un autre thymorégulateur, le Valproate. Del Bello et al.(45) en 2006 réalisent une étude randomisée, en double insu chez 50 adolescents présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type 1. Les posologies de Quétiapine étaient comprises entre 400 et 600mg/J et les taux sanguins de Valproate entre 80 et 120 microg/mL. Il n'a pas été retrouvé de différence dans les deux groupes en terme d'efficacité, mais on observe un effet antimaniaque plus rapide dans le groupe Quétiapine ($p < 0,01$) et un meilleur taux de rémission ($p < 0,03$) dans le groupe Quétiapine. Il n'y pas de différence significative en ce qui concerne les effets indésirables.

Les auteurs suggèrent que la Quétiapine peut être une option en monothérapie dans le traitement de la manie chez l'adolescent du fait de sa tolérance et de son efficacité.

Cependant, de plus grands échantillons sont nécessaires pour mieux évaluer les différences observées en matière de rapidité d'action et de taux de rémission.

Dans une autre étude menée par Feifel et al. en 2011 il n'y a pas de différence concernant la rapidité d'action(46). Mais l'étude est différente dans son design : elle étudie si la titration rapide de la Quétiapine (800mg en quatre jours) et du Valproate (30mg/kg/jour jusqu'à obtention de taux sanguins efficaces) a un effet sur la rapidité d'action. Il n'y a pas de différence significative entre les deux molécules sur la YMRS et la CGI (*Clinical Global Impression*). Elles sont toutes les deux efficaces dès J3 et à trois semaines, les effets indésirables sont quant à eux plus nombreux que lors d'une titration classique mais comparables dans les deux groupes. On déplore de nombreux biais : l'absence de groupe placebo, le simple aveugle et le petit effectif (N=30), ce qui diminue grandement la puissance de l'essai.

L'étude suivante menée par Mc Intyre et al.(47) en 2005 compare la Quétiapine à l'Halopéridol et au placebo dans le traitement de l'épisode maniaque sévère avec ou sans caractéristiques psychotiques. C'est un essai multicentrique, en intention de traiter, en double insu, d'une durée de 12 semaines.

La Quétiapine est prescrite à des posologies comprises entre 600 et 800mg/j, l'Halopéridol à des posologies entre 2 et 8mg/j. 302 patients sont randomisés dans les trois groupes et seulement la moitié environ ont terminé l'étude (54% dans les groupes traitements et 42% dans le groupe placebo). Les deux molécules sont plus efficaces que le placebo, mais la diminution du score à la YMRS à 3 semaines a été moins importante dans le groupe Quétiapine que dans le groupe Halopéridol (-12,3 versus -15,7, $p < 0,05$). Le taux de rémission à 84 jours est supérieur au placebo pour les deux molécules de façon significative, cependant on n'observe pas de différence significative entre la Quétiapine et l'Halopéridol.

En termes d'effets indésirables, la Quétiapine est mieux tolérée sur le plan extrapyramidal que l'Halopéridol (12,7% vs 59,6%), cela comprend les akathisies. Les tremblements aussi sont statistiquement plus importants dans le groupe Halopéridol (30,3% contre 7,8%), il n'y a pas de différence pour les autres paramètres. À noter que le poids n'apparaît pas dans l'évaluation.

Les auteurs concluent que la Quétiapine est un traitement efficace pour la manie sévère. Elle est peut être légèrement moins efficace que l'Halopéridol à 21 jours mais présente un meilleur profil de tolérance. Cette étude fait partie des trois essais en monothérapie qui ont permis à la Quétiapine d'avoir l'AMM dans la manie aiguë du trouble bipolaire.

4.1.1.1.2. Études comparatives contre placebo

Les deux études suivantes comparent la Quétiapine au placebo. Cutler et al.(48) en 2011, Pathak et al.(49) en 2013 ont réalisé des études randomisées, en double insu, comparatives contre placebo, d'une durée de trois semaines.

Les populations comprennent 277 et 316 patients qui présentent un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire de type 1. Les résultats sont similaires dans les deux études ; on observe une diminution significative du score à la YMRS dès le 4^{ème} jour de traitement pour le groupe Quétiapine comparé au groupe placebo, cette différence s'accroissant jusqu'au 21^{ème} jour. Du côté de la tolérance, les effets indésirables rapportés sont sensiblement identiques ; on note dans l'étude de Cutler deux fois plus de somnolence (34%). Du côté de la prise de poids et des paramètres métaboliques (cholestérol, triglycérides, glycémie), on observe une augmentation significative de leurs taux par rapport au placebo(49). Cependant, il n'y a eu que des sorties d'étude pour des raisons de sédation et aucune par rapport à la prise de poids(48).

Les auteurs concluent que la Quétiapine est un traitement efficace et bien toléré pour le traitement de la manie aiguë. Cutler et al. nous expliquent que leur étude dure trois semaines pour des raisons éthiques. Cela est lié à l'utilisation du placebo mais reste trop court pour évaluer une rémission complète d'un épisode maniaque ; des études complémentaires sont nécessaires avec une durée de suivi plus longue.

Vieta et al.(50) en 2005 réalisent une analyse combinée des deux études menées par Bowden et Mc Intyre en 2005 que nous venons de voir plus haut. Lorsque l'on compare ces résultats à ceux de Cutler et Pathak dans leurs deux essais comparatifs contre placebo, ceux-ci sont comparables, en terme d'efficacité (dès J4 et ce jusqu'à J21) et de tolérance, notamment sur l'élévation plus importante des paramètres métaboliques dans les groupes Quétiapine que dans les groupes placebo.

4.1.1.1.3. Méta-analyses

Deux méta-analyses comparent l'efficacité et la tolérance en monothérapie de plusieurs molécules dites antimaniaques. Cipriani et al.(51) en 2011 regroupent tous les AP2G (dont la Quétiapine), l'Halopéridol et les thymorégulateurs conventionnels dans leur analyse. Cela représente 68 études randomisées comparatives soit 16073 patients. Les critères principaux sont la réduction du score aux échelles de manie et le nombre de sorties d'études pour la tolérance.

Toutes les molécules sauf le Topiramate, la Lamotrigine et la Gabapentine ont montré une efficacité supérieure au placebo ; mais globalement les antipsychotiques sont plus efficaces que les thymorégulateurs. Les trois molécules qui arrivent en tête en termes d'efficacité sont l'Halopéridol, la Risperidone et l'Olanzapine. Du côté des sorties d'étude, l'Olanzapine, la Quétiapine et la Risperidone sont mieux placées que l'Halopéridol. Les auteurs placent la Quétiapine 4^{ème} sur les quatorze molécules testées. Devant elle on retrouve dans l'ordre la Risperidone, l'Olanzapine et l'Halopéridol ; ce classement prend en compte l'efficacité et la tolérance.

Les auteurs suggèrent l'emploi de ces molécules pour le traitement de la manie aiguë du fait de leur rapidité d'action, permettant un contrôle des symptômes et d'assurer la sécurité du patient. Ils conseillent aussi d'y associer un thymorégulateur conventionnel pour préparer la phase de maintenance du fait de la moins bonne tolérance à long terme des antipsychotiques.

Yildiz et ses collaborateurs(52) en 2011 comparent à leur tour l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement de la manie aiguë à travers une méta-analyse d'études randomisées contrôlées, certaines contre placebo ou de comparaison directe.

Ils comparent donc dix-sept molécules issues de trente-huit études regroupant 10800 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1. Treize molécules dont la Quétiapine sont plus efficaces que le placebo. Globalement, l'Halopéridol est aussi efficace ou un peu supérieur aux AP2G, les antipsychotiques sont supérieurs aux thymorégulateurs en terme d'efficacité (RR = 0.88, CI: 0.80–0.96, dans six études avec 1443 patients, p = 0.006) et de rapidité d'action (RR = 0.88, CI: 0.80–0.97, dans sept études avec 1479 patients, p = 0.01). Quand on regarde molécule par molécule, celles qui sont les plus efficaces contre placebo (en prenant en compte la taille d'effet) sont la

Risperidone (0,66), la Carbamazépine (0,61) et l'Halopéridol (0,54). La Quétiapine obtient une taille d'effet de 0,40 ; elle est de 0,46 pour l'Olanzapine et de 0,31 pour l'Aripiprazole.

Les auteurs concluent qu'il manque des études de comparaison directe bien menées avec une méthodologie robuste. La plupart du temps, les essais sont courts (trois semaines) par rapport à une rémission complète de la manie en pratique clinique ; on ne peut donc pas bien évaluer si les antipsychotiques sont les molécules les plus adaptées, notamment en termes d'effets sur le métabolisme et sur le plan cognitif en comparaison aux thymorégulateurs classiques.

4.1.1.2. En association avec un thymorégulateur

Del Bello et al.(53) publient en 2002 une étude contrôlée contre placebo, en double insu, évaluant l'efficacité de la Quétiapine associée au Divalproate dans la manie aiguë, chez trente adolescents souffrant d'un trouble bipolaire de type 1. Les taux sanguins de Divalproate étaient compris entre 80 et 130 mg/dL ; quant à la Quétiapine, elle était introduite progressivement de 25mg/j à 150mg/j maximum. On observe une plus forte diminution du score à la YMRS dans le groupe Quétiapine + Divalproate que dans le groupe Divalproate + placebo ($p=0,03$), ainsi qu'un meilleur taux de réponse (87% versus 53%; $p=0,05$). Dans le groupe Quétiapine, il est relevé un plus grand nombre de sédations (80% contre 33%, $p=0,03$). Pour les autres effets indésirables, il n'y a pas de différence significative ; il en va de même pour les sorties d'étude.

Cette étude manque de puissance compte tenu du petit effectif ($N=30$), les différences observées sont à relativiser.

Yatham et al. en 2007(54) et Sachs et al. en 2004(55) publient des essais randomisés, multicentriques, en double insu, comparant l'efficacité de la Quétiapine associée au Lithium ou Divalproate versus Valproate ou Lithium + placebo.

Yatham et al. comparent les deux bras ($N=200$) pendant six semaines et on observe une différence en faveur du groupe avec la Quétiapine mais elle n'est pas significative et ce à J21 et J42. Il n'y a pas de différence en termes de tolérance.

En ce qui concerne l'étude de Sachs, elle regroupe 191 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 avec un épisode maniaque actuel. A trois semaines, on observe une plus forte diminution du score à la YMRS pour le bras avec la Quétiapine (-13.76 versus -9.93; $p=0.021$) ; il en va de même pour le taux de réponse et l'efficacité sur les symptômes psychotiques positifs. Le nombre de sorties d'étude est significativement plus important dans le bras avec le placebo. Les effets indésirables sont cependant plus importants dans le groupe Quétiapine en ce qui concerne la somnolence (40% versus 10%, $p<0,001$) et la sécheresse buccale (18,9% versus 4%, $p=0,05$).

Les auteurs expliquent que les effets indésirables sont d'intensité modérée et transitoires. Ils expliquent aussi que l'efficacité du traitement est indépendante de la somnolence rapportée. Les résultats sont similaires à ceux observés avec d'autres antipsychotiques atypiques. Cependant, il faudrait plus d'études de comparaison directe pour évaluer au mieux les profils de tolérance et d'efficacité des AP2G dans les troubles de l'humeur.

Une autre étude plus récente menée par Bourin et al. en 2014(56) évalue la Quétiapine associée au Lithium ou à un placebo. C'est un essai randomisé, multicentrique, en double insu, comparatif contre placebo, regroupant 356 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1. On observe une plus forte diminution du score YMRS dans le groupe Quétiapine - Lithium. La différence est faible mais significative (-22.8 versus -20.1 ; $p < 0,001$) ; il en va de même pour le taux de rémission ($p=0,05$). Du côté des effets indésirables, de manière identique à toutes les études en association, on observe plus d'effets secondaires dans le groupe Quétiapine - Lithium : plus de tremblements, plus de somnolence et plus de prise de poids. Les auteurs précisent que ce sont des effets indésirables déjà connus pour les deux molécules, l'association n'en créant pas de nouveaux.

Une autre équipe en 2005(57) étudie l'effet d'une titration rapide de la Quétiapine en association au Lithium ou au Valproate à travers un essai préliminaire. On ne retrouve pas de différence en termes d'efficacité et de tolérance. L'effet secondaire le plus souvent rencontré est la sédation dans les premiers jours de traitement, plus rapidement présente dans le groupe titration rapide mais pas de manière statistiquement significative ; à noter deux sorties d'étude pour sédation côté titration

rapide et une dans l'autre groupe. Les résultats sont non généralisables car il s'agit d'une étude ouverte avec un petit effectif (N=20).

Enfin, Suppes et al. en 2013(58) ont étudié l'effet de l'ajout de la Quétiapine par rapport au placebo, sur les symptômes de mixité lors d'un épisode hypomaniaque chez 55 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 2. Les patients devaient présenter à la fois un score <12 à la YMRS et >15 à la MADRS. La Quétiapine est ajoutée après deux semaines de traitement stable ; 30 patients n'avaient pas d'autres traitements, 17 avaient un seul traitement, 7 en avaient 2 et un seul avait 3 molécules en plus de la Quétiapine. Parmi les traitements, on retrouve majoritairement le Lithium et les thymorégulateurs anticonvulsivants, ensuite viennent les benzodiazépines. On observe une diminution significative des symptômes dépressifs dans le groupe Quétiapine mais pas de différence dans la diminution des symptômes de la lignée maniaque.

On peut souligner les limites suivantes : une étude avec un petit effectif conduite sur deux sites seulement, ce qui limite la généralisation des résultats ; la posologie moyenne de la Quétiapine était inférieure à 300mg, donc peu efficace sur les symptômes hypomaniaques et certains patients avaient des molécules aux propriétés antimaniaques prescrites.

Les résultats des études présentées sont concordants avec les résultats d'une méta-analyse(59) de Smith et al. incluant huit essais cliniques soit 1124 patients. On observe un meilleur taux de réponse dans les groupes thymorégulateurs – AP2G (Quétiapine comprise) versus thymorégulateurs seuls. Les associations sont cependant moins bien tolérées. Ketter et al.(60) expliquent que les associations permettent d'obtenir une synergie thérapeutique avec une augmentation de la rapidité d'action et un meilleur taux de réponse comparé à la monothérapie ; cela permet aussi de réduire la posologie de l'antipsychotique. L'inconvénient reste toujours la tolérance avec une augmentation des effets secondaires et des interactions médicamenteuses. Le choix du traitement combiné nécessite donc d'être individualisé.

4.1.2. Dépression bipolaire

4.1.2.1. En monothérapie

Dans le trouble bipolaire, les patients expérimentent environ 30% du temps des symptômes dépressifs soit trois fois plus que les symptômes de la lignée maniaque(61). Cependant, peu de médicaments ont obtenu spécifiquement une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Ainsi, l'AMM de la Quétiapine dans la dépression bipolaire a permis d'offrir une nouvelle option thérapeutique. En effet, la dépression dans le trouble bipolaire est parfois un véritable casse-tête pour les psychiatres car l'arsenal thérapeutique reste encore limité. Les antidépresseurs sont encore les molécules les plus utilisées malgré leur faible efficacité, le risque augmenté de virage de l'humeur et de passage à l'acte suicidaire(62). Parmi tous les AP2G, la Quétiapine est la molécule la plus étudiée dans la dépression bipolaire.

4.1.2.1.1. Études comparatives contre placebo

On recense pour la Quétiapine dans cette indication quatre études importantes randomisées, en double insu, comparatives contre placebo.

Les deux premières études font partie du groupe d'études BOLDER (*BipOLar DEpRession*). Calabrese et al. en 2005 puis Thase et al. en 2006 ont mené les essais BOLDER I et II. Les deux études ont des protocoles similaires et regroupent au total 1626 patients atteints d'un trouble bipolaire de types 1 et 2 présentant un épisode dépressif. Les patients reçoivent de façon aléatoire le placebo, la Quétiapine à 300mg ou la Quétiapine à 600mg. On observe une diminution du score à la MADRS et à la HAM-D dans les deux groupes Quétiapine significativement plus importante que dans le groupe placebo, et ce dans les deux études. Il est noté aussi une amélioration significative de la qualité du sommeil et de la qualité de vie dans le groupe Quétiapine. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont concordants avec les études sur la manie, à savoir la sécheresse buccale, la constipation et la sédation/somnolence. Le nombre de patients ayant un trouble bipolaire de type 2 n'était pas assez élevé pour conclure à une efficacité particulière dans ce sous-groupe. De même, les patients à haut-risque suicidaire ont été exclus, donc l'efficacité de la Quétiapine ne peut pas être

évaluée sur ces paramètres. On ne note pas de bénéfice de la posologie à 600mg/j de Quétiapine comparée à 300mg/j sur l'humeur dépressive. Le risque de virage maniaque est comparable au placebo dans l'étude BOLDER I et inférieur au placebo dans l'étude BOLDER II.

Weisler en 2008(63) a mené une analyse post-hoc combinée des deux études que l'on vient de voir ; il en ressort une efficacité significative dès le septième jour et jusqu'à 8 semaines contre placebo (semaine 8: Quétiapine 300 mg/j= -19,4; 600 mg/j= -19,6; placebo= -12,6; $p < 0,001$ pour chaque posologie). La taille d'effet est de 0,78 et 0,8 respectivement pour 300mg et 600mg. En comparaison, la taille d'effet de l'Olanzapine et de la combinaison Olanzapine - Fluoxétine dans l'étude de Tohen et al. en 2003(64) était respectivement de 0,32 et 0,68.

En partant de l'étude de Calabrese, Vieta et ses collaborateurs en 2007(65) ont mené une analyse sur un sous-groupe de patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1 et 2 qui présentent des cycles rapides. Les résultats sont similaires en termes d'efficacité, la taille d'effet est de 1,1 à 300mg. Cela suggère que la Quétiapine peut être intéressante chez ce type de patients ; cependant, l'effectif reste faible dans cette analyse en sous-groupe (N=119) et d'autres études sont nécessaires pour répliquer et confirmer ces résultats.

Une étude menée par Suppes et al. en 2010(66) chez 277 patients atteints d'un trouble bipolaire de types 1 ou 2 compare la Quétiapine à un placebo. La supériorité de la Quétiapine commence dès la semaine 1 jusqu'à la semaine 8 ($p < 0,001$ sur tous les scores, idem pour les sous-groupes de patients présentant des cycles rapides). La Quétiapine est globalement bien tolérée ; cependant, la prise de poids est significativement plus importante, bien que modérée dans le groupe Quétiapine (+1,2 kg en moyenne). On observe aussi la modification significative des paramètres métaboliques avec une augmentation du cholestérol et des triglycérides dans le groupe Quétiapine. On remarque quelques limites dans cette étude à savoir une large majorité (80%) de patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 et l'exclusion des patients à haut risque suicidaire ou hétéro-agressif, ce qui limite la généralisation des résultats de cet essai. On déplore aussi l'absence de comparateur actif.

4.1.2.1.2. Études comparatives contre thymorégulateurs ou antidépresseurs

Pour compléter les deux essais précédents, les équipes de Young et Mc Elroy en 2010 ont mené deux larges études avec un protocole similaire en y ajoutant un bras supplémentaire, avec le Lithium puis la Paroxétine comme comparateur. Ce sont les études EMBOLDEN I et II (*Efficacy of Monotherapy Seroquel in BipOLar DEpression*).

L'étude de Young et al. en 2010(67) regroupait 802 patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1 ou 2, répartis entre quatre bras : Quétiapine 300mg/j (N= 265), Quétiapine 600mg/j (N= 268), Lithium 600mg à 1800 mg/j (N= 136) ou le placebo (N= 133). Il ressort de l'évaluation des symptômes dépressifs à 8 semaines que la Quétiapine, quelle que soit la posologie, est plus efficace que le placebo et que le Lithium, le Lithium ne montrant pas de différence significative avec le placebo.

C'est la seule grande étude qui remet en cause la place du Lithium. Cependant, elle comporte un biais important, le lithium étant donné en moyenne à des doses infrathérapeutiques (0,5 mEq/L). De plus, le groupe Lithium est deux fois moins important en termes de population que chacun des deux groupes Quétiapine. Les deux traitements sont bien tolérés en général.

La seconde étude (EMBOLDEN II) menée par Mc Elroy et al.(68) compare cette fois la Quétiapine à la Paroxétine et au placebo. Cela rassemble 740 patients sur 8 semaines.

Les résultats montrent encore une fois la supériorité de la Quétiapine (environ -16 points à la MADRS) par rapport au placebo (-12,60, $p < 0,001$). Cependant, elle ne se montre pas significativement supérieure à la Paroxétine (-13,76, $p = 0,313$), sauf sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton (HARS). Un autre résultat intéressant quand on regarde les items de la MADRS, est l'efficacité supérieure de la Quétiapine sur le sommeil, la tension interne, l'appétit et surtout les idées suicidaires que l'on ne retrouve pas sur les autres échelles de dépression. De même, l'émergence de symptômes maniaques est moindre dans les groupes Quétiapine (2% environ) que dans les groupes Paroxétine et placebo (10% environ). La tolérance métabolique est globalement meilleure dans le groupe Paroxétine, la prise de poids est significativement plus importante tout en restant modérée pour la Quétiapine.

Toutefois, on peut émettre les mêmes critiques que dans l'étude EMBOLDEN II, la posologie de la Paroxétine n'est que de 20mg, il n'y a pas de bras avec des posologies supérieures, ce qui aurait été intéressant. La population du groupe Paroxétine est deux fois moins importante, N= 122 contre 245 et 247 pour les deux groupes Quétiapine, ce qui ne permet pas d'avoir assez de puissance pour discerner une différence avec le placebo.

Une étude plus modeste, comparative, menée par Kim en 2014(69) complète ces études en proposant de comparer la Quétiapine au Lithium en monothérapie sur les symptômes dépressifs et l'amélioration de la qualité de sommeil. Seulement 42 patients sont randomisés. Il en ressort une diminution supérieure du score à la HDRS dans le groupe Quétiapine, les deux groupes s'améliorant tout de même dès le huitième jour jusqu'à la semaine 8. Il est montré aussi que le sommeil s'améliore de façon significative pour la Quétiapine, ce qui n'est pas le cas dans le groupe Lithium, sur toutes les échelles subjectives (PSQI) et objectives (WASO) de sommeil. La corrélation entre la qualité de sommeil et l'amélioration des symptômes est étudiée ; il en ressort que la Quétiapine aurait un effet sur le sommeil indépendamment de son effet antidépresseur.

Cette étude comporte de nombreux biais : un faible effectif, le fait que cela soit une étude ouverte et la grande proportion de troubles bipolaires de type 2 (83,3 – 94,1 %).

Pour finir, Swartz et al. en 2012 ont comparé la Quétiapine à une psychothérapie qui a prouvé son efficacité dans le trouble bipolaire, la thérapie interpersonnelle et des rythmes sociaux (IPSRT). Pendant douze semaines, 25 patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 2 ont été séparés en deux groupes de façon aléatoire. Un groupe a reçu alors en moyenne 243,8mg/j de Quétiapine ou une séance de 45 minutes de psychothérapie par semaine. Les deux traitements proposés ont montré une réduction du score de la HDRS et de la MADRS à douze semaines, mais il n'a pas été observé de différence significative entre les deux traitements en termes d'efficacité, de sorties d'étude, d'acceptabilité du traitement ou d'émergence de symptômes maniaques. Il n'y avait pas de corrélation entre le traitement que les patients auraient préféré avoir et l'efficacité.

Cependant, le petit effectif ne permet pas de conclure à une efficacité comparable des deux traitements. La réduction des scores moindre comparée aux études précédentes est peut être un artefact secondaire au manque de puissance de l'étude. De plus, des études avec un plus grand effectif seraient intéressantes à mener pour répliquer ces résultats et discerner sur quelles populations la psychothérapie serait plus indiquée.

4.1.2.1.3. Méta-analyses

Datto et al. en 2016 publient une analyse de cinq études randomisées contrôlées citées ci-dessus, pour comparer les caractéristiques de base et la réponse à la Quétiapine chez les sujets souffrant de troubles bipolaires de type 1 et de type 2. Les auteurs ne retrouvent pas de différences significatives pour les caractéristiques sociodémographiques, les scores aux échelles d'anxiété, de dépression, de manie et de qualité de vie ainsi que pour les antécédents d'épisodes thymiques. L'amélioration des symptômes est supérieure aux comparateurs (Lithium, Paroxétine et placebo) chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1 ou 2 ; on observe cependant une réponse plus lente chez les patients avec un trouble bipolaire de type 2. Toutefois, cette différence se normalise à 8 semaines de traitement.

Les auteurs suggèrent que les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 2 ont une qualité de vie et une présentation similaire à ce que l'on observe dans le trouble bipolaire de type 1, mais que la réponse au traitement peut être plus lente. Il ne faut donc pas conclure trop rapidement à une inefficacité de la molécule.

Pour finir, une méta-analyse menée par Selle et al. en 2014(70) passe en revue les molécules dans le traitement de la dépression bipolaire. Cette étude compare en monothérapie les thymorégulateurs anticonvulsivants, le Lithium et les AP2G. Au total 24 essais sont inclus dans l'analyse.

On observe que seulement 11 études sur 24 retrouvent une efficacité significativement supérieure des molécules par rapport au placebo, avec un taux de réponse qui reste modéré (29% [CI: 19-40%]). Ensuite, les auteurs combinent trois éléments de mesure pour comparer l'efficacité des molécules : le taux de réponse contre placebo, le nombre de personnes à traiter et les différences moyennes standardisées de

l'amélioration dans les échelles de dépression pour les médicaments par rapport au placebo. Le classement par ordre d'efficacité est le suivant : Olanzapine + Fluoxétine ≥ Valproate > Quétiapine > Lurasidone > Olanzapine > Lamotrigine. La Carbamazépine, l'Aripiprazole et la Ziprasidone ne montrent pas d'efficacité supérieure au placebo ; pour le Lithium, les auteurs suggèrent que les études ne sont pas adéquates pour rentrer dans l'analyse. Les seules molécules pour lesquelles on peut inclure plus de deux études sont la Lamotrigine, la Quétiapine et le Valproate. La Lamotrigine n'apparaît pas bien placée du fait de sa longueur de titration (études trop courtes ne permettant pas d'atteindre un dosage efficace). Les auteurs suggèrent d'effectuer des études avec des protocoles plus actuels pour le Lithium qui reste une molécule largement prescrite dans cette indication.

La Quétiapine est la molécule qui regroupe le plus d'études positives contre placebo ; cependant, la taille d'effet moyenne est modérée (16.2 % [56.8–40.6 %]) et il existe un risque important de prise de poids et de syndrome métabolique à long terme.

4.1.2.2. En association avec un thymorégulateur

La littérature concernant la bithérapie pour le traitement de la dépression bipolaire est assez limitée.

L'association Quétiapine – Lithium est étudiée à travers une étude (étude 55) récente dont le texte n'est pas publié mais qui est décrite dans une revue de la littérature de 2016 menée par Ketter et al.(33). C'est une étude ouverte qui regroupe 421 patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1 ou 2 et présentant un épisode dépressif, qui reçoivent de façon aléatoire Quétiapine 300mg ou Quétiapine 300mg + Lithium (0,8 – 1,2 mEq/L). À huit semaines, les deux traitements permettent une diminution des scores à la MADRS, à la HAM-D, idem pour le taux de réponse au traitement. Toutefois, il n'y a pas de différence significative entre la bithérapie et la Quétiapine seule. Par contre, l'association est moins bien tolérée avec une prise de poids supérieure et une majoration des tremblements.

Les deux essais qui suivent s'intéressent à l'association Quétiapine – Lamotrigine qui n'a jusqu'à lors jamais été étudiée de façon systématique.

Ahn et al.(71) en 2011 ont réalisé une petite étude ouverte non contrôlée avec 39 patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1 ou 2 et présentant une dépression résistante à la Lamotrigine ou à la Quétiapine. Les patients reçoivent donc les deux traitements. Au bout de douze semaines d'association Lamotrigine – Quétiapine, on observe une augmentation du nombre de patients euthymiques (0,0% à 46,2%), une diminution des scores de dépression et une amélioration à la CGI. 20,5% des patients ont arrêté le traitement ou se sont vus prescrire un traitement supplémentaire. Cette association a été bien tolérée, et il n'y a pas eu de prise de poids significative pendant le traitement.

Les auteurs préconisent de réaliser des études plus puissantes avec des effectifs plus grands, avec un groupe placebo et en double insu. En effet, le design de l'étude et le petit effectif permettent de donner une tendance mais on ne peut pas conclure à une efficacité de cette association.

L'étude menée par Geddes et al. publiée dans le *Lancet Psychiatry* en 2016(72) est une étude en double insu, multicentrique, randomisée selon un plan factoriel 2 x 2. L'objectif est de comparer l'efficacité, dans la dépression aiguë bipolaire, de l'association Quétiapine – Lamotrigine à la Quétiapine seule et parallèlement, l'effet de l'ajout de l'acide folique sur la dépression et sur l'efficacité de la Lamotrigine. Les auteurs nous rapportent qu'il existe des preuves de l'efficacité de l'acide folique dans la dépression unipolaire et aussi que cette vitamine est souvent prise chez les femmes enceintes, la Lamotrigine étant un des rares thymorégulateurs utilisés pendant la grossesse. 202 patients ont participé à l'étude et 80% des patients sont encore présents à 12 semaines. À 12 et à 52 semaines, on remarque une diminution significative des scores de dépression à l'échelle QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology—self report version 16) dans le groupe Quétiapine – Lamotrigine. Il en va de même pour les taux de rémission dans le groupe Lamotrigine par rapport au groupe placebo. Autre information importante : on remarque que l'acide folique diminue l'efficacité de la Lamotrigine : -4,14 ([95% CI -6,90 ; -1,37]; p=0,004) contre 0,12 ([-2,58 ; 2,82]; p=0,931). Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant l'ajout d'un autre traitement, ou l'apparition de symptômes maniaques.

Cette étude nous montre que cette association de traitement est à prendre en compte dans la dépression aiguë du trouble bipolaire ; d'autres études sont nécessaires

pour confirmer et répliquer ces résultats. Le délai d'efficacité de la Lamotrigine reste le seul paramètre gênant pour ce traitement.

Dans leur revue et méta-analyse pour le traitement de la dépression bipolaire, Suttajit et al. en 2014(73) expliquent que les preuves concernant la Quétiapine en association à d'autres traitements dans la dépression sont limitées ; ils citent deux autres études menées par le groupe pharmaceutique AstraZeneca® qui ne retrouvent pas d'effet supplémentaire de la Quétiapine + Lithium par rapport à la Quétiapine seule ou de la Quétiapine comparée à la Sertraline.

4.1.3. Traitement de maintenance

Nous avons vu précédemment les preuves rendant compte de l'efficacité de la Quétiapine dans les phases aiguës du trouble bipolaire. Nous allons maintenant exposer les études s'intéressant à la Quétiapine dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire.

En effet, depuis que les AP2G sont arrivés sur le marché, on a vu s'étendre leurs AMM aux troubles bipolaires, non seulement dans les phases aiguës mais aussi dans la prévention des récurrences. Ils sont parfois présentés comme de véritables thymorégulateurs par l'industrie pharmaceutique et dans certaines recommandations internationales, particulièrement pour la Quétiapine puisqu'elle est efficace non seulement pour la manie mais aussi lors des épisodes dépressifs. Nous allons voir si la Quétiapine se détache des autres molécules de sa classe et peut être considérée comme un véritable régulateur de l'humeur.

4.1.3.1. En monothérapie

Le nombre d'études concernant la Quétiapine en monothérapie en tant que traitement de prévention des récurrences est relativement faible comme nous allons le voir ci-après.

4.1.3.1.1. Étude ouverte

Altamura et al. en 2003(74) ont comparé pour la première fois lors de cette étude ouverte l'efficacité de la Quétiapine à celle des thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. Avant cela, nous ne recensons que des rapports ou des séries de cas. 28 patients atteints de trouble bipolaire de types 1 et 2 sont randomisés entre le groupe Quétiapine et le groupe « thymorégulateurs conventionnels ». Ils sont suivis pendant 12 mois avec des évaluations à l'inclusion et tous les 2 mois en utilisant les échelles suivantes : BPRS, CGI, YMRS, HAM-D. Tous les patients ont amélioré leur score aux échelles de façon significative sauf pour la YMRS ; il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'efficacité et de tolérance. Tous les patients sont déclarés en rémission à la fin de l'étude. On observe une diminution dans les 2 groupes du nombre et de la durée des épisodes thymiques par rapport aux 6 mois précédant la mise en place des traitements avant l'essai de façon identique, ce qui permet de penser que la Quétiapine aurait peut-être une efficacité similaire aux thymorégulateurs en tant que traitement de maintenance.

Cependant, il est impossible de tirer des conclusions du fait du petit échantillon, de la courte durée de suivi et de l'absence de groupe placebo ou de double insu. Les auteurs suggèrent qu'il faut d'autres études pour évaluer la Quétiapine dans la prévention des récurrences du trouble bipolaire.

4.1.3.1.2. Études comparatives contre placebo

Young et al. en 2014(75) ont réalisé une étude à partir des patients ayant participé aux essais EMBOLDEN 1 et 2. Ainsi, tous les patients répondeurs à la Quétiapine au bout de huit semaines (N=584) ont été aléatoirement répartis entre un groupe placebo et un groupe maintien du traitement. Le suivi se fait pendant 26-52 semaines ou jusqu'à la rechute thymique. On observe que le risque de récurrence est significativement plus bas dans le groupe Quétiapine et que la prescription de Quétiapine est associée à un plus faible risque de récurrence dépressive de façon significative (HR 0,43 (95% CI: 0,30-0,62); $p < 0.001$) cela ne se confirme pas pour le versant maniaque ou hypomaniaque. Le nombre de sorties d'étude quelle que soit la posologie de Quétiapine est environ de 4%.

On retrouve les mêmes effets indésirables, notamment l'élévation des index lipidiques et glycémiques.

L'étude suivante a été prise en compte pour évaluer si la Quétiapine méritait l'AMM dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire. C'est Weisler et ses collaborateurs en 2011(34) qui ont réalisé cet essai dont l'objectif était d'évaluer la supériorité de la Quétiapine en monothérapie contre placebo sur la prévention des récurrences, chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1, ayant répondu préalablement à un traitement par Quétiapine. L'étude comportait une phase de traitement par Quétiapine en ouvert (phase de stabilisation, 4 à 24 semaines) puis une phase randomisée en double aveugle (104 semaines) au cours de laquelle les sujets recevaient Quétiapine en monothérapie, un traitement placebo ou le Lithium.

La présence du bras lithium avait pour objectif d'évaluer la faisabilité du remplacement de la Quétiapine par le Lithium chez des patients stabilisés sous Quétiapine. Pendant la phase de randomisation, la durée moyenne d'exposition au traitement était de 27 semaines pour la Quétiapine, 17 semaines pour le placebo et de 19 semaines pour le Lithium. La posologie moyenne de Quétiapine était de 546 mg / jour et la concentration moyenne de lithium sérique se situait autour de 0,63 mEq/L. À la date d'arrêt de l'étude, le risque de survenue d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif) était diminué de façon significative dans le groupe Quétiapine par rapport au placebo (HR : 0,29 ; IC 95 % [0,23 ; 0,38]), idem pour le groupe Lithium contre placebo. Au total, 91 sujets (22,5 %) du groupe Quétiapine, 208 sujets (51,5 %) du groupe placebo et 95 sujets (26,1 %) du groupe Lithium ont présenté un épisode thymique. En termes de tolérance, on note une présence plus importante d'effets indésirables dans le groupe Quétiapine mais sans différence significative, sauf pour la prise de poids (+1,7kg en moyenne contre une perte d'1kg et 1,5kg pour le Lithium et le placebo respectivement).

4.1.3.1.3. Études en conditions de vie réelle

La première a été menée par Nierenberg et al. en 2014(76) et provient du groupe d'étude *Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder* (Bipolar CHOICE). C'est la première étude randomisée, comparative, examinant

en conditions de prescriptions réelles les avantages ou inconvénients d'un antipsychotique par rapport à un thymorégulateur dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire, à savoir la Quétiapine et le Lithium.

L'étude se déroule sur une durée de six mois, elle est multicentrique, prospective, randomisée, incluant 482 patients souffrant d'un trouble bipolaire et traités en ambulatoire. Elle a comparé l'efficacité de la Quétiapine et du Lithium, chacun pouvant être associés à un « traitement personnalisé » comprenant des traitements symptomatiques ainsi que d'autres thymorégulateurs ou AP2G (pas d'autres AP2G ou Lithium pour le groupe Quétiapine et tout traitement sauf AP2G pour le groupe Lithium). Elle se déroule en simple aveugle et on déplore l'absence de groupe placebo.

Il n'est pas retrouvé de différences significatives sur les scores CGI-EI, sur l'échelle NCA (Nécessité d'ajustements cliniques), sur les scores de risque cardio-vasculaire et sur le risque suicidaire, de même que pour les effets indésirables. Cependant des analyses post-hoc de sous-groupes ont retrouvé une amélioration plus importante dans le groupe Quétiapine des scores à la CGI chez les patients présentant une symptomatologie maniaque plus sévère et plus d'ajustements thérapeutiques chez les patients anxieux dans le groupe Lithium.

Les auteurs relèvent des limites dans leur étude, à savoir une hétérogénéité des traitements dits « personnalisés » pouvant être un facteur de confusion et une absence de groupe placebo.

La deuxième étude en condition réelle est parue dans la revue *World Psychiatry* en 2016 et consistait à comparer l'efficacité du Lithium, de la Quétiapine, de l'Olanzapine et du Valproate en monothérapie en tant que traitement de maintenance. Hayes et al.(77) ont conduit une étude prospective à partir d'une grande base de données de soins de santé primaires au Royaume-Uni, *The Health Improvement Network* (THIN). Les données ont été collectées de janvier 1999 à décembre 2013 ; 14396 patients avec un diagnostic de trouble bipolaire ont été identifiés, dont 5089 bénéficiaient d'un des quatre traitements sus-cités en monothérapie (1505 pour le Lithium, 1173 pour le Valproate, 1366 pour l'Olanzapine et 1075 pour la Quétiapine). Les patients étaient inclus 28 jours après une initiation de traitement en monothérapie.

L'objectif était de comparer le taux d'échec des traitements en monothérapie, ce qui reviendrait indirectement à en mesurer l'efficacité. L'échec d'un traitement était défini par l'arrêt de la molécule ou l'ajout d'un autre psychotrope, à savoir un thymorégulateur, un antipsychotique, un antidépresseur ou une benzodiazépine.

Les résultats montrent qu'un taux d'échec de 75% est atteint pour le Lithium au bout de 2,05 ans, 1,13 ans pour l'Olanzapine, 0,98 pour le Valproate et 0,76 pour la Quétiapine. Après ajustement sur de nombreux paramètres, le Lithium reste en première position, suivi du Valproate, de l'Olanzapine et enfin de la Quétiapine. D'autres analyses ont été réalisées, en considérant l'échec d'un traitement seulement par son arrêt ou l'ajout d'un antipsychotique ou d'un thymorégulateur : les résultats sont identiques, idem si on enlève de l'analyse les 3 premiers mois de suivi.

Cette étude montre donc la supériorité du Lithium comme traitement prophylactique du trouble bipolaire dans des conditions de prescriptions réelles. Dans les limites de cette étude, on peut relever que la mauvaise observance ne peut pas être détectée, ce qui a pu augmenter l'efficacité du Lithium car les patients sous Lithium avaient plus de contacts avec leur médecin du fait de la nécessité plus importante de tests sanguins (donc une meilleure surveillance de l'observance). Par ailleurs, on ne sait pas pour quelle raison un traitement a été arrêté car lors de la survenue d'un épisode thymique, la polarité de l'épisode n'est pas connue.

4.1.3.2. En association avec un thymorégulateur

La littérature concernant l'efficacité de la Quétiapine en tant que traitement de maintenance en association est plus fournie que pour la monothérapie.

4.1.3.2.1. Études ouvertes de cohorte ou rétrospectives

Sokolski et al.(78) en 2003 ont mené une étude rétrospective évaluant l'efficacité de l'ajout de la Quétiapine à des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 partiellement répondeurs au Lithium ou au Valproate pendant au moins 2 mois. Les patients sont issus d'une clinique de vétérans militaires en Californie, aux Etats-Unis. Ils sont inclus à partir des observations des psychiatres de la clinique et sont suivis en ambulatoire. Sur les 75 patients ayant reçus de la Quétiapine en plus d'un

thymorégulateur, seulement 16 ont été inclus dans l'étude et l'analyse. On observe après 1 mois d'ajout de Quétiapine une amélioration des scores de manie et de dépression à la CGI chez 56% des patients. Ces résultats sont jugés statistiquement significatifs. Deux patients ont arrêté l'étude à la suite d'effets indésirables, à savoir sédation excessive, agitation paradoxale et pollakiurie. Cette étude n'étudie pas spécifiquement la Quétiapine en tant que traitement de maintenance en association mais plutôt son efficacité chez des patients partiellement stabilisés. Cette étude suggère tout de même une synergie positive de cette association dans l'acquisition d'une stabilité thymique mais des études sur le long terme sont nécessaires.

Une étude similaire mais prospective, menée par Suppes et al. en 2007(79) confirme ces résultats sur 63 patients initialement déprimés ou avec des cycles rapides partiellement répondeurs sous thymorégulateurs. L'ajout de la Quétiapine permet une amélioration thymique significative mesurée par la NIMH Life Charting Method à 10 semaines de traitement. On ne note pas de différence significative entre les groupes dépression et cycles rapides. Les patients maniaques ont été exclus car trop peu nombreux. La durée totale du suivi est de 122 jours en moyenne.

Hardoy et al. en 2005(80) ont réalisé une étude pour évaluer à la fois l'effet de l'ajout de la Quétiapine chez des patients bipolaires partiellement répondeurs à un traitement initial et l'effet de cette association sur le risque de rechutes thymiques pendant 78 semaines. 21 patients ont été inclus, plus de la moitié reçoivent initialement du Lithium (N=13). On observe une amélioration significative des scores de la CGI à 12, 26 et 52 semaines ainsi qu'une diminution du nombre de rechutes pendant la période d'évaluation jusqu'à 26 semaines pour tous les patients et jusqu'à 52 semaines pour les 13 patients ayant terminé l'étude. Les effets secondaires sont comparables à ceux observés dans d'autres études, 1 patient est sorti de l'étude pour hypotension et somnolence.

Comme les auteurs le constatent, cette étude comporte de nombreux biais dont le petit effectif, l'absence de groupe contrôle, l'absence d'insu. Ils suggèrent d'autres études plus robustes pour évaluer la Quétiapine en association pour la prévention des récurrences.

4.1.3.2.2. Études en conditions réelles

Altamura et al.(81) en 2008 ont réalisé une étude prospective sur une durée de 4 ans pour évaluer l'efficacité de traitements de maintenance dans le trouble bipolaire. Ils ont comparé six bras de traitements qui comprennent : Quétiapine, Lithium, Valproate, Lamotrigine, Quétiapine + Lithium et Quétiapine + Valproate. Le critère principal est la durée de l'euthymie définie par l'absence de rechutes caractérisées mais aussi de symptômes résiduels. 232 patients ont participé à l'étude. A la fin du suivi, 92 patients sont perdus de vue, de façon moindre dans les groupes Quétiapine + Lithium ou Valproate sans que cela soit statistiquement significatif. La Quétiapine en association au Valproate ou au Lithium a montré son efficacité largement supérieure à toutes les monothérapies avec un taux d'euthymie de 80% à 4 ans de suivi et même de 100% pour les symptômes dépressifs résiduels. On observe dans les monothérapies que la Quétiapine seule est aussi efficace que le Lithium et supérieure aux autres monothérapies dans la prévention des épisodes dépressifs. Pour ce qui est de la prévention de la manie, on n'observe pas de différence significative entre le Lithium et les associations de traitements.

Les limites que l'on peut relever dans cette étude sont l'absence de randomisation et de groupe placebo. Cependant du fait de son design, elle se rapproche fortement de la pratique clinique quotidienne. La longueur du suivi peut expliquer le nombre élevé de sorties d'étude, surtout qu'il n'a pas été réalisé de psychoéducation qui aurait pu améliorer l'observance et le maintien dans l'étude.

Enfin Ittasakul et al.(82) ont réalisé une étude évaluant l'efficacité de l'association Quétiapine - Lamotrigine en tant que traitement de maintenance dans le trouble bipolaire, association très peu étudiée dans la prévention des récurrences. Les patients sont issus de la file active ambulatoire de la *Stanford University Bipolar Disorders Clinic*. Cette étude est financée en partie par le laboratoire AstraZeneca. Sont inclus 54 patients souffrant d'un trouble bipolaire de types 1, 2 et non spécifié, euthymiques après 8 semaines de bithérapie Lamotrigine - Quétiapine. 68,5% des patients ont eu Quétiapine comme ajout à la Lamotrigine préexistante. Les patients ont en moyenne 2,1 psychotropes en association et 2,3 autres médicaments non psychotropes. Parmi les

psychotropes, on comptabilise 48,1% de thymorégulateurs, 42,6% de benzodiazépines et 22% ont un deuxième AP2G.

La durée moyenne de la bithérapie était de 401 jours ; le taux d'arrêt du traitement descendait à 50% en moyenne autour de 294 jours et dans 35,2% des cas la Quétiapine était arrêtée au bout de 303 jours contre 11% pour la Lamotrigine après 268 jours. 18,5% des patients ont stoppé leur traitement en raison d'effets indésirables après 306 jours de traitement (3 pour une prise de poids excessive, 2 pour sédation et 1 pour altération cognitive et trouble de la libido) et 13% pour inefficacité après 111 jours. 40% des patients ont requis un traitement supplémentaire devant l'émergence de symptômes thymiques, en moyenne après 261 jours de traitement (35% pour des symptômes dépressifs, 7,4% pour des symptômes hypomaniaques). A la visite finale, un quart des patients avaient des symptômes dépressifs résiduels, 10% des symptômes d'hypomanie, les deux tiers restant étaient euthymiques. On remarque que la Quétiapine a été prescrite en moyenne à la posologie de 200mg, c'est-à-dire en dessous des recommandations et la Lamotrigine à 300mg, cette dernière pouvant être prescrite à des doses plus importantes.

Les auteurs déclarent que leurs résultats sont comparables en termes d'arrêt de traitement et de rechute thymique avec les études randomisées contrôlées. Cependant, on dénombre ici plus d'arrêts en raisons d'effets indésirables. On remarque que la Quétiapine est arrêtée 3 fois plus que la Lamotrigine mais aussi que la durée de traitement avant arrêt reste plus longue que lors des études en monothérapie. Les limites de cette étude sont un petit échantillon, non homogène (présence de plus de femmes caucasiennes) et l'absence de groupe témoin.

4.1.3.2.3. Études randomisées comparatives

Vieta et al. en 2008(83) ont réalisé la première étude randomisée contrôlée en double insu contre placebo, multicentrique, avec un grand effectif pour évaluer l'efficacité de la Quétiapine en association au Lithium ou Divalproate en tant que traitement de prévention des récives dans le trouble bipolaire. Après une phase de pré-randomisation de 12 à 36 semaines pour que les patients soient stabilisés, ils ont été randomisés en 2 groupes, un groupe Quétiapine + Lithium ou Divalproate et un groupe Placebo + Lithium ou Divalproate. L'évaluation se fait alors sur 104 semaines. Sur les

1461 patients pré-randomisés, seulement 706 ont été inclus dans l'analyse, en intention de traiter. L'objectif était d'évaluer le taux de rechutes thymiques global et selon le pôle (maniaque ou dépressif). L'association comprenant la Quétiapine montre une meilleure efficacité, avec une réduction du risque de survenue d'un événement thymique de 72%. De plus, la proportion de patients présentant un épisode thymique caractérisé est significativement plus faible dans le groupe Quétiapine (18.5% versus 49%). On retrouve les mêmes résultats si l'on regarde plus précisément pour la prévention de la dépression et de la manie, dans la population des cycles rapides, que ce soit avec le Lithium ou le Valproate. Les rechutes étaient aussi moins sévères et on a relevé moins de symptômes en inter-critique et donc une meilleure qualité de vie.

Il faut noter du côté de la tolérance que parmi les 754 patients non randomisés, 219 ne l'ont pas été à cause d'effets indésirables, avec en premier la sédation et la somnolence : sur tout l'échantillon, cela représente 452 personnes. Ces effets indésirables dans la seconde phase représentent 5,7% du groupe Quétiapine soit 19 patients. L'association est plutôt mieux tolérée que dans d'autres études, la Quétiapine est pourtant prescrite à 400-800mg. Les autres effets secondaires principaux sont la prise de poids (+4,3kg en moyenne) et l'élévation de la glycémie et des triglycérides.

Les limites de cette étude, comme le soulignent les auteurs, sont représentées par l'exclusivité de patients avec un trouble bipolaire de type 1 et la constitution d'un échantillon enrichi, en ne gardant que les patients répondeurs au traitement lors de la phase de randomisation. Cependant, cela permet de répondre à la question posée sous la forme : est-ce que ce traitement efficace en phase aiguë l'est aussi pour le long cours ?

Une étude similaire menée à quelques mois d'intervalle par Suppes et al.(84) avec un design similaire retrouve les mêmes résultats. La réduction de risque de survenue d'un épisode thymique était de 68%. 613 patients ont été randomisés sur les 1938 initiaux. On retrouve moins de sédation mais plus d'infections du tractus respiratoire et des céphalées ; on retrouve les mêmes paramètres concernant la prise de poids et l'élévation des index métaboliques.

On peut émettre les mêmes critiques concernant l'enrichissement de l'échantillon et la présence de critères d'exclusion tel que l'addiction à des substances ou un trouble anxieux comorbide. Les auteurs notent aussi qu'ils n'ont pas construit l'étude pour

évaluer l'impact au niveau métabolique de cette association avec la Quétiapine et que d'autres études sont nécessaires pour évaluer le bénéfice/risque au long cours.

Une analyse post-hoc(85) de ces études randomisées contrôlées menée par Suppes et ses collaborateurs en 2013 a cherché à comparer l'efficacité sur le long cours des associations Quétiapine – Lithium et Quétiapine – Valproate. Les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les deux groupes en termes d'efficacité et très peu de différences pour la tolérance.

De même, Vieta et al en 2012(86) ont réalisé aussi une analyse post-hoc de ces deux grandes études. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association Quétiapine + Lithium ou Valproate sur une sous-population de patients présentant un état mixte. Les résultats sont similaires à ceux observés dans l'échantillon total. La réduction de risque de présenter un état mixte est de 71%. La tolérance est identique.

4.1.3.2.4. Méta-analyse

Vieta et ses collaborateurs ont proposé en 2011 une méta-analyse intéressante(87). Ils ont cherché à comparer l'efficacité de multiples traitements dans la phase de maintenance du trouble bipolaire, en mono ou bithérapie. Les critères d'inclusion étaient les suivants : études randomisées contrôlées en double-insu, d'une durée de 6 mois minimum avec au moins 15 patients par bras de traitement ; au total, 21 études sur les 226 identifiées au départ sont retenues. On recense une étude respectivement pour l'Aripiprazole, l'Olanzapine + thymorégulateur, l'Oxcarbazépine + Lithium, la Perphenazine + thymorégulateur, la Risperidone injectable d'action prolongée en monothérapie, la Risperidone injectable d'action prolongée + thymorégulateur, la Ziprasidone + thymorégulateur; 2 études respectivement pour la Carbamazépine la Quétiapine + thymorégulateur et Quétiapine monothérapie; 3 études pour le Divalproate, la Lamotrigine et l'Olanzapine et pour finir 8 études pour le Lithium.

Les résultats montrent que toutes les monothérapies sont plus efficaces que le placebo dans la prévention des récurrences tous pôles confondus, idem pour les bithérapies. Parmi les bithérapies, c'est l'association Quétiapine – Lithium/Divalproate la plus efficace en termes de rechutes en comparaison au Lithium ou Divalproate. Les

auteurs soulignent que la Quétiapine représente 47% de la réduction de risque de présenter un épisode thymique.

Pour la prévention de la manie et de l'épisode mixte, toutes les monothérapies sont plus efficaces que le placebo hormis la Lamotrigine et la Quétiapine à 300mg. Dans le groupe bithérapie, les associations plus efficaces que le comparateur actif sont la Quétiapine + Lithium/Divalproate, la Risperidone d'action prolongée + thymorégulateur et la Ziprasidone + Lithium/Divalproate.

Pour la prévention des épisodes dépressifs, parmi les monothérapies seules, la Risperidone en injectable ne montre pas de réduction de risque, seulement le Divalproate et la Quétiapine sont significativement plus efficaces que le placebo. Parmi les bithérapies, c'est uniquement l'association Quétiapine + Lithium/Divalproate qui est plus efficace que le comparateur actif de façon significative, RR= 0.38 (95% CI 0.29–0.49, $p < 0.001$). La Quétiapine représente une part de 57% dans la réduction du risque.

Dans l'arrêt de traitement toutes causes confondues, la Quétiapine fait partie de ceux avec un nombre d'arrêts peu élevé avec le Valproate et la Lamotrigine. Pour les bithérapies, on retrouve les mêmes résultats avec la Ziprasidone et l'Olanzapine + thymorégulateurs.

On peut conclure qu'à travers cette méta-analyse la Quétiapine a montré son efficacité à la fois en mono et bithérapie dans le traitement de maintenance du trouble bipolaire pour la prévention de la manie et de la dépression. C'est la seule bithérapie plus efficace que le thymorégulateur seul dans cette indication.

Cependant, et cela est vrai pour tous les AP2G, comme le précisent les auteurs dans cette étude, leur efficacité est démontrée mais la question se pose de leur tolérance au long cours bien moins importante que celle des thymorégulateurs dit conventionnels.

4.1.4. Synthèse des études dans le trouble bipolaire

La Quétiapine bénéficie d'un haut niveau de preuve dans le traitement de la manie aiguë et est aussi bien placée en terme de tolérance dans les études comparatives à court terme. C'est la somnolence/sédation qui revient le plus souvent quelle que soit la posologie, surtout en début de traitement. Elle est un peu moins efficace en monothérapie que d'autres molécules de sa classe. La titration rapide apporte peu en

termes de rapidité d'action ou d'efficacité. Aussi, comme le soulignent Vieta et al.(2) son niveau de preuve dans la manie mixte reste limité. L'association de traitement dans la manie, et plus généralement dans le trouble bipolaire est la règle plutôt que l'exception ; cela concerne 70 à 90% des épisodes maniaques et comporte la plupart du temps un antipsychotique et un thymorégulateur(2).

Dans la dépression, la Quétiapine a montré son efficacité à travers de nombreuses études bien menées, avec de grands effectifs. Dans le trouble bipolaire de type 2, l'effet antidépresseur de la Quétiapine peut être un peu retardé. On peut noter cependant que bon nombre de ces études sont financées par l'industrie pharmaceutique qui veut promouvoir les AP2G dans les troubles de l'humeur en monothérapie. En effet, ces traitements en association sont beaucoup moins étudiés comme nous venons de le voir(73). Lorsque l'on regarde les guidelines, notamment ceux de la CANMAT(13) dans leur mise à jour de 2013, la Quétiapine apparaît en première ligne en monothérapie pour le trouble bipolaire de types 1 et 2 pour les épisodes dépressifs. En seconde ligne, l'association Quétiapine – ISRS est recommandée en transposant les études positives dans le trouble unipolaire. L'association Lamotrigine - Quétiapine n'apparaît qu'en 3^{ème} ligne, alors que ces molécules prises séparément sont recommandées en première intention, faute de preuves. Pour ce qui est de la tolérance, on retrouve les mêmes effets indésirables que dans la manie mais dans une moindre mesure, certainement du fait des posologies plus faibles de la Quétiapine dans la dépression. On peut modérer les résultats que l'on vient de voir dans ces grandes études car les patients sont triés sur le volet et sont peu sévères ou comorbides, ce qui limite la généralisation des résultats.

Pour le traitement de maintenance, on observe que la Quétiapine bénéficie de preuves conséquentes dans cette indication. Cela est d'autant plus vrai en tant que traitement adjuvant à un thymorégulateur conventionnel qu'en monothérapie, où les résultats sont plus partagés. Les associations Quétiapine + Lithium ou Divalproate sont les plus efficaces dans la prévention à la fois de la manie et de la dépression. Cependant, elles sont moins bien tolérées, surtout pour ce qui concerne la sédation et les effets métaboliques, ce qui est particulièrement gênant pour un traitement au long cours.

Comme le suggère la commission de transparence de l'HAS(88), d'autres preuves sont nécessaires pour répliquer ces résultats en menant d'autres études avec des comparateurs actifs. Les effets métaboliques à long terme de la Quétiapine et des AP2G

en général sont encore sous-étudiés ; c'est pour cela que la Quétiapine n'est pas remboursée dans l'indication de prévention au long cours. Comme le suggèrent Vieta et al.(2), le fossé entre les études et la pratique clinique quotidienne est encore grand, la majorité des patients expérimentent des thérapies complexes associées à des interventions psychosociales pour prétendre à un niveau de fonctionnement acceptable.

4.2. Dans la dépression unipolaire

La place des AP2G dans le trouble dépressif majeur est assez limitée, comme nous l'avons vu précédemment dans les recommandations internationales. On retiendra essentiellement leur rôle de potentialisation ou de traitement symptomatique des symptômes psychotiques concomitants à l'épisode thymique. La Quétiapine tient peut-être un rôle différent des autres molécules de sa classe de par ses propriétés antidépressives, c'est ce que nous allons voir dans cette partie.

4.2.1. Dans la phase aigue

4.2.1.1. En monothérapie

4.2.1.1.1. Études comparatives contre placebo

Weisler et al. en 2009(89) ont réalisé une étude qui compare 4 bras, trois avec la Quétiapine à différentes posologies (50, 150 et 300mg) et un groupe placebo chez 723 patients avec un trouble dépressif majeur en phase aiguë.

Les résultats montrent dès le quatrième jour une légère amélioration significative dans les trois bras actifs contre placebo ($p < 0,01$). À 8 semaines, on observe une diminution de plus de 50% du score à la MADRS dans les groupes Quétiapine 50, 150 et 300mg (respectivement 42,7% ($p < 0,01$), 51,2% ($p < 0,001$), et 44,9% ($p \leq 0,001$)) contre placebo (30,3%). La Quétiapine montre ici qu'elle est efficace en monothérapie dans la dépression unipolaire. Le meilleur profil efficacité - tolérance revient à la Quétiapine 150mg/j. Les effets indésirables sont ceux retrouvés dans la dépression bipolaire.

En 2011, Bortnick et ses collaborateurs(90) ont reproduit une étude similaire d'une durée de dix semaines. Les 310 patients randomisés reçoivent Quétiapine 150mg/j ou

un placebo. Au bout de deux semaines, les patients partiellement répondeurs (diminution MADRS <20%) se voyaient augmenter leur traitement à 300mg ou recevoir un placebo. Les deux dernières semaines le traitement est arrêté sans décroissance, pour évaluer les symptômes de sevrage.

On observe que 17% et 26% des patients respectivement du groupe Quétiapine et placebo sont partiellement répondeurs au bout de quatorze jours. Dès la première semaine on remarque, comme dans l'étude de Weisler sus-citée, une amélioration thymique significative ($p < 0,05$), et qui se poursuit jusqu'à la huitième semaine, (-16.49 vs -13.10 ; $p < 0.01$). Le taux de réponse aussi est plus élevé dans le groupe placebo. On retient une efficacité particulière sur la tristesse, l'anhédonie, le sommeil, la tension interne et l'anxiété. On ne trouve pas de différence significative sur les idées suicidaires par rapport au placebo. Du côté des effets indésirables, on retiendra le grand nombre de symptômes en rapport avec la sédation dans le groupe Quétiapine (43,4% vs 9,7%), les auteurs précisent tout de même que cela a été observé surtout les 4 premiers jours du traitement. Il n'a pas été retrouvé de différence en termes de prise de poids ou d'effets extrapyramidaux.

On peut relever les limites suivantes dans cette étude : la courte durée de celle-ci et le fait qu'elle soit peu généralisable car sélectionnant des patients non comorbides sans autres traitements associés. L'absence de comparateur actif est à déplorer.

En 2013, Katila et al.(91) ont mené une autre étude randomisée contrôlée, en double insu, comparant la Quétiapine (50-300mg) à un placebo, chez des patients âgés (>66 ans). Les résultats sont similaires à ceux vus précédemment avec à la neuvième semaine une amélioration significative des scores de la MARDS par rapport au placebo, ainsi que des résultats visibles dès la première semaine de traitement. Pas de changements observés en termes d'effets indésirables dans cette population plus vulnérable.

La Quétiapine montre encore une fois des résultats positifs contre placebo. Les auteurs suggèrent qu'il serait intéressant de la comparer à un traitement antidépresseur. C'est ce que nous allons voir en suivant.

4.2.1.1.2. Étude comparative versus antidépresseur

Cutler et al. en 2009(92) ont proposé la première étude randomisée, en double insu, multicentrique, comparative contre placebo et avec un comparateur actif, la Duloxétine (ISRSNa). Pour cela 612 patients souffrant de dépression récurrente ont été randomisés en quatre bras : Quétiapine 150mg, Quétiapine 300mg, Duloxétine 60mg et le placebo.

On retrouve toujours une efficacité significative dès le septième jour pour la Quétiapine en comparaison au placebo, ce qui n'est pas le cas pour la Duloxétine. Les paramètres améliorés sont la tristesse, les troubles du sommeil et de l'appétit et les idées suicidaires. Au bout de 6 semaines, on observe une diminution du score à la MADRS pour tous les groupes actifs. Le taux de répondeurs (>50% du score à la MADRS) est significativement plus important dans tous les bras actifs, mais pour le taux de rémission (MADRS <8) il n'y a pas de différence avec le placebo pour la Quétiapine 150mg.

Du côté de la tolérance, on retrouve de façon importante la somnolence/sédation et la sécheresse buccale dans le groupe Quétiapine, ainsi que des nausées pour le groupe Duloxétine. Pour la prise de poids, on relève une augmentation de 1,3 kg en moyenne dans le groupe AP2G et une baisse de 0,5kg dans le groupe antidépresseur. La Quétiapine est toutefois mieux tolérée en termes de fonction sexuelle que la Duloxétine.

Le délai d'action semble plus court pour la Quétiapine que l'antidépresseur (1 semaine) mais pour atteindre un bon niveau de rémission à 6 semaines, il faut que la posologie de la Quétiapine soit plus élevée (300mg) et cela passe par une tolérance moindre.

4.2.1.1.3. Revues et méta-analyses

L'efficacité de la Quétiapine en monothérapie dans la phase aiguë de la dépression récurrente est confirmée dans une méta-analyse et une revue de 2012 (93)(94). Elle regroupait cependant peu d'études randomisées contrôlées et les études sont menées comme nous venons de le voir sur de courtes périodes. La Quétiapine peut être une piste thérapeutique supplémentaire dans la dépression unipolaire ; mais ce que les auteurs mettent en exergue, c'est la balance bénéfice-risque de la Quétiapine qui présente une tolérance moindre comparée aux antidépresseurs classiques (ISRS, ISRSNa

principalement), avec un risque d'arrêt de traitement plus important pour effets indésirables.

4.2.1.2. Dans la dépression résistante en association

Comme le rappelle Holtzmann et al.(95) dans leur revue de la littérature en 2016 la définition de la dépression résistante est assez variable dans la littérature. Néanmoins, on retient de façon assez consensuelle qu'elle est caractérisée par « une absence de rémission symptomatique après le recours à deux essais successifs d'antidépresseurs de classes pharmacologiques différentes, bien conduits en termes de posologie et de durée tout en s'assurant d'une observance de qualité ». En effet, on trouve dans la littérature une hétérogénéité importante dans les termes et la définition employés, à savoir d'une part les formes de dépressions ne répondant pas aux antidépresseurs et évoluant sur le long terme vers la chronicité, et d'autre part les situations cliniques de réponses partielles. Sa prévalence représenterait néanmoins 15 à 30 % des épisodes dépressifs du trouble dépressif majeur.

4.2.1.2.1. Études comparatives contre placebo

Deux études randomisées contrôlées ont comparé l'efficacité de la Quétiapine en tant que traitement de potentialisation lors d'une situation de résistance à un antidépresseur (ATD) chez des patients présentant un trouble dépressif majeur récurrent.

Bauer et al. en 2009(96) ont réalisé une des premières études randomisées, contrôlées contre placebo comprenant 3 bras de traitement : ATD + Quétiapine 150mg, ATD + Quétiapine 300mg et ATD + placebo. Les 493 patients ayant répondu partiellement à un antidépresseur (majoritairement un ISRS) reçoivent soit la Quétiapine soit le placebo pour une durée de 6 semaines.

Les groupes comprenant la Quétiapine s'améliorent significativement dès la première semaine jusqu'à la semaine 6. Le nombre de répondeurs n'est pas statistiquement significatif pour le groupe 150mg de Quétiapine + ATD par rapport au groupe placebo + ATD ; mais pour le taux de rémission c'est le groupe Quétiapine 300mg

qui n'est pas supérieur au placebo. On retrouve toujours pour la Quétiapine, la sécheresse buccale et les effets secondaires apparentés à la sédation.

L'étude de Khalili en 2010(97) possède le même design et regroupe 446 patients. Les résultats sont en faveur du groupe Quétiapine 300mg + ATD qui est statistiquement supérieur au groupe ATD + placebo dès le septième jour, à la semaine 6, sur le nombre de répondeurs et le taux de rémission. Ce qui n'est pas le cas de la Quétiapine à 150mg qui ne montre pas d'effet supplémentaire au placebo sur l'efficacité à la semaine 6 et le nombre de répondeurs.

Une étude post-hoc nous indique que la Quétiapine est efficace en tant que traitement adjuvant quelle que soit la sévérité de la dépression à l'inclusion(98).

L'efficacité de la Quétiapine sur les troubles du sommeil concomitant à l'épisode dépressif est montrée spécifiquement à travers une étude post-hoc menée par Bauer et ses équipes(99) sur la base des deux études randomisées contrôlées vues précédemment. Les deux posologies de Quétiapine (150 et 300mg) améliorent significativement la qualité du sommeil en plus de son effet antidépresseur par rapport au placebo. On peut cependant émettre une critique : les patients inclus dans ces études sont des patients qui répondent partiellement à l'antidépresseur.

En 2007, Mc Intyre et al.(100) ont réalisé une autre étude randomisée comparative contre placebo chez une population différente, plus proche de la pratique clinique quotidienne. Ils ont cherché à montrer l'efficacité de la Quétiapine en tant que traitement adjuvant à un ISRS ou à la Venlafaxine chez 73 patients déprimés avec des symptômes anxieux et dépressifs résiduels après 6 semaines de traitement antidépresseur bien conduit.

Les patients ayant reçu la Quétiapine ont vu leur humeur s'améliorer significativement dès la première semaine par rapport au placebo et ce jusqu'à la huitième semaine. Il en va de même pour les symptômes anxieux. Le nombre de répondeurs et le taux de rémission sont eux aussi plus élevés dans le groupe Quétiapine.

L'effet indésirable notable est la sédation dans le groupe Quétiapine mais cela reste modéré et s'améliore au fil des jours selon les auteurs. Du côté de la prise de poids, on observe une prise de 2,36kg en moyenne dans le groupe avec l'antipsychotique et une

perte de 0,29kg dans le groupe ATD + placebo, la différence n'est toutefois pas significative, sûrement à cause du petit effectif dans cette essai.

Une dernière étude contre placebo en bithérapie a été menée plus récemment, en 2013, par Quante et al.(101). Les auteurs ont réalisé une étude randomisée, en double-insu, comparative contre placebo, explorant l'efficacité de la Quétiapine en bithérapie d'emblée associée au Citalopram dans une population particulière. En effet les patients présentaient un épisode dépressif caractérisé associé à des symptômes physiques, appelés aussi « somatisations ».

36 patients ont été randomisés en deux groupe et reçoivent Citalopram + Quétiapine (titrée progressivement de 50 à 200mg, jusqu'à 600mg maximum selon le jugement du thérapeute) ou Citalopram + placebo, pendant 6 semaines.

Il n'a pas été observé de différence significative à une semaine, contrairement aux études précédentes, sur les scores de dépression à la HDRS. À trois semaines on observe une différence significative en faveur du groupe Quétiapine mais qui ne persiste pas avec le temps car à six semaines il n'y a pas de différence entre les deux groupes, sauf sur le taux de rémission plus élevé dans le groupe Quétiapine. On ne retrouve pas de différence non plus sur les symptômes physiques associés.

4 patients ont quitté l'étude dans le groupe Quétiapine pour sédation trop importante, les auteurs précisent que pour ces patients la titration était trop rapide. Somnolence, constipation et hypotension étaient plus présent dans le groupe Quétiapine (>10% des patients). Il n'y a pas de différence observée au niveau des paramètres biologiques et de l'ECG.

Le petit échantillon limite l'interprétation des résultats. Les auteurs suggèrent aussi de ne pas utiliser la Quétiapine à plus de 300mg car elle semble ne rien apporter de plus dans la dépression, tout en augmentant le risque d'arrêt de traitement pour mauvaise tolérance.

4.2.1.2.2. Méta-analyses

Pour confirmer les résultats d'une précédente méta-analyse(102) montrant l'efficacité contre placebo de l'ajout d'un AP2G à un antidépresseur partiellement efficace, Wen et al. en 2014(103) ont réalisé à leur tour une méta-analyse incluant 17 études randomisées contrôlées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Olanzapine,

de la Risperidone, de l'Aripiprazole et de la Quétiapine versus placebo en tant que traitement adjuvant dans la dépression unipolaire résistante.

Les patients recevant un antidépresseur associé à un AP2G sont plus améliorés et obtiennent un meilleur taux de rémission en comparaison au placebo, qu'ils soient associés ou non à des traitements anxiolytiques ou sédatifs. Les odds-ratios diffèrent légèrement selon les groupes d'AP2G pour le taux de rémission sans différence significative entre les sous-groupes. Il n'est pas relevé de différence non plus en termes d'arrêts pour effets indésirables ou de nombre de répondeurs entre les AP2G.

Les auteurs concluent ainsi que l'ajout d'un AP2G à un antidépresseur chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé est plus efficace qu'un antidépresseur seul, mais l'on est confronté à un nombre d'arrêts significativement plus important pour cause d'effets secondaires.

La méta-analyse de Spielmans(104) en 2013 compare à nouveau des AP2G avec cette fois l'association Olanzapine – Fluoxétine (OFC), l'Aripiprazole, la Quétiapine, et la Risperidone. 14 études sont répertoriées.

On observe que pour tous les AP2G sauf l'association Olanzapine – Fluoxétine (OFC) il y a une différence significative en termes de taux de répondeurs par rapport au placebo ; toutes les médications montrent une efficacité en termes de rémission. Cependant le nombre de personne à traiter est significativement plus élevé pour l'OFC que les trois autres molécules (19 vs 9). En termes de qualité de vie et de fonctionnement seuls l'Aripiprazole et la Risperidone montrent une amélioration statistiquement supérieure au placebo, avec la Risperidone en numéro 1.

En terme d'effets indésirables, c'est la Risperidone qui est la molécule la mieux tolérée. L'akathisie, la sédation et la prise de poids sont respectivement plus présentes pour l'Aripiprazole, la Quétiapine et l'Olanzapine. Tous les AP2G sont associés à une prise de poids : OFC (+4,2kg) > autres AP2G (+1kg en moyenne).

Dans un essai ouvert incluant 20 patients(105), Dorée et al. en 2007 ont montré une supériorité de l'association Quétiapine – ATD comparativement au lithium + ATD chez des patients présentant un EDM résistant avec un taux de réponse et de rémission significativement plus élevé. Cela est confirmé dans une méta-analyse menée en 2015(106) comparant plusieurs stratégies thérapeutiques de potentialisation

(Aripiprazole, Bupropion, Buspirone, Lamotrigine, Lithium, Méthylphénidate, Olanzapine, Pindolol, Quétiapine, Risperidone et des hormones thyroïdiennes). Toutes les molécules montrent une efficacité supérieure au placebo dans les analyses primaires. En comparant les molécules entre elles lors des analyses de sensibilité, deux sortent du lot, la Quétiapine et l'Aripiprazole. Ces deux médicaments sont donc présentés par les auteurs comme les deux molécules de choix en tant que traitement de potentialisation dans la dépression résistante. Cependant elles font partie des quatre molécules (avec le Lithium et l'Olanzapine) les moins bien tolérées, en termes d'arrêts de traitements.

Cette supériorité de la Quétiapine par rapport au Lithium n'est pas retrouvée tout d'abord dans une étude en ouvert(107), où l'on retrouve un niveau d'efficacité comparable de la Quétiapine au lithium lors de la potentialisation d'un traitement antidépresseur en situation de résistance ; mais aussi dans la méta-analyse de Turner en 2014(108) qui comparait toujours dans la dépression résistante la Quétiapine, les antidépresseurs et le Lithium en tant que traitement de potentialisation à un antidépresseur déjà existant. Les auteurs concluent à une efficacité comparable de l'association à un traitement par Quétiapine, Lithium ou un second antidépresseur.

4.2.2. Prévention des récurrences en monothérapie

On recense une étude randomisée comparative contre placebo, en double-insu, menée par Liebowitz et al. en 2010(109) qui expérimentait l'efficacité de la Quétiapine en monothérapie comme traitement au long cours pour la prévention des rechutes dépressives du trouble dépressif récurrent.

776 patients étaient alors randomisés depuis 237 centres en Europe, Amérique du nord, Afrique du sud en 2 groupes. Les 18 premières semaines se déroulent en ouvert et permettent une stabilisation thymique, tous les patients reçoivent Quétiapine en monothérapie, puis pour les 52 semaines suivantes, ils reçoivent soit la Quétiapine ou le placebo. Le critère principal est le temps avant la réapparition d'un épisode dépressif, les critères secondaires sont le changement des scores aux échelles par rapport aux scores à l'inclusion.

Les résultats montrent que la Quétiapine permet de réduire de 66% le risque de présenter un nouvel épisode dépressif par rapport au placebo (HR= 0.34; 95% CI= 0.25,

0.46; $P < 0.001$). Au total, 55 (14.2%) et 132 (34.4%) patients traités respectivement par Quétiapine et placebo ont présenté un épisode thymique.

Du côté de la tolérance, on retrouve toujours la sédation/somnolence majoritairement, ainsi que la sécheresse buccale ; la prise de poids n'est pas plus importante qu'avec le placebo pour la phase en ouverte de pré-randomisation. Lors de la phase de randomisation, on n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes en terme d'effets secondaires ou d'arrêt de traitement.

Les limites sont que de nombreux patients ont arrêté l'étude du fait de son design et que dès le début les patients comorbides ont été exclus, ce qui ne permet pas de généraliser les résultats. Les auteurs suggèrent des études comparatives contre antidépresseurs pour confirmer ces résultats.

4.2.3. Synthèse des études dans la dépression unipolaire

La Quétiapine en monothérapie dans la dépression unipolaire a montré son efficacité contre placebo, mais pas de supériorité retrouvée en comparaison à un antidépresseur, de plus la littérature est assez pauvre dans cette indication. Le seul avantage que l'on peut observer est sa rapidité d'action dès la première semaine. Les données sont contradictoires selon les études, des fois efficace à 150mg, parfois il faut augmenter la posologie à 300mg. Cela est donc souvent au détriment de la tolérance qui est globalement bonne pour les antidépresseurs. En somme la Quétiapine en monothérapie ne semble pas apporter d'avantage par rapport aux thérapeutiques actuellement présentes.

Dans le traitement de maintenance, les preuves sont très faibles et une seule étude randomisée bien menée est visible. La Quétiapine ne saurait être recommandée dans cette indication du fait de ce manque de preuves en monothérapie et aussi de sa tolérance moindre que les antidépresseurs conventionnels dont la littérature est riche dans le traitement de prévention des rechutes. Pour ce qui est du traitement en association il n'y a pas de données claires, on peut penser que la Quétiapine qui a été efficace en tant que traitement de potentialisation doit être continuée au long cours pour prévenir la rechute ; seulement il n'y a pas de données sur la poursuite au long cours du traitement initialement efficace en phase aiguë.

Dans la dépression résistante, les preuves sont plus conséquentes. La Quétiapine arrive bien placée en termes de tolérance et d'efficacité en comparaison aux autres molécules de sa classe ou bien au Lithium, parfois supérieure, parfois identique. Néanmoins, la commission de transparence de l'HAS en 2011(88), a émis un avis défavorable au remboursement de la Quétiapine comme traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie, faute de preuves suffisantes : absence de comparateur actif et doute sur des différences à la MADRS par rapport au placebo lors de deux essais randomisés contrôlés.

Comme le suggèrent Doumy et al.(110) dans leur revue parue en 2016, « des évaluations complémentaires apparaissent nécessaires en l'absence d'études comparatives suffisantes » pour apprécier l'efficacité et la tolérance des AP2G dans la dépression unipolaire résistante. « En effet, il paraît essentiel de positionner à l'avenir plus clairement chaque antipsychotique dans cette indication, entre eux, et par rapport aux autres traitements potentialisateurs, en tenant compte, bien entendu de la balance bénéfiques/risques, et de faire évoluer ainsi les stratégies de prescription ».

Deuxième partie : Étude

1. Objectifs de l'étude

Les objectifs de cette étude sont d'étudier la prescription de Quétiapine chez des patients hospitalisés pour un trouble bipolaire ou unipolaire de l'humeur dans un pôle universitaire de psychiatrie de l'adulte afin de préciser son mode d'utilisation, d'évaluer son efficacité, sa tolérance et de la comparer aux autres antipsychotiques de seconde génération.

2. Matériel et méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive et comparative, monocentrique, réalisée de manière rétrospective.

Deux groupes de patients y sont comparés : les patients pour lesquels la Quétiapine a été initiée pendant l'hospitalisation et ceux pour lesquels un autre AP2G (Amisulpride, Olanzapine, Aripiprazole, Risperidone) a été initié pendant l'hospitalisation. La Clozapine ne sera pas considérée du fait de son utilisation très spécifique dans les troubles de l'humeur résistants. Seule la première hospitalisation avec une introduction d'AP2G sera prise en compte pour chaque patient.

2.2. Population

La population étudiée est constituée par les patients hospitalisés pour un trouble de l'humeur dans les unités du pôle universitaire de psychiatrie de l'adulte du Centre Hospitalier Charles Perrens à Bordeaux (Pôle G05-O6), dont le chef de Pôle est le Professeur Verdoux sur la période allant de janvier 2014 à décembre 2014.

Les unités d'hospitalisation comprennent une unité extra-sectorielle Carreire 3 (unité spécialisée dans l'évaluation diagnostique et thérapeutique des patients présentant des troubles de l'humeur bipolaires) ainsi que les unités sectorielles Carreire 2, Carreire 4 et Carreire 6.

2.2.1. Critères d'inclusion

Pour être inclus les patients devaient :

- être âgé d'au moins 18 ans ;
- avoir bénéficié d'une introduction de Quétiapine ou d'un autre AP2G, cités ci-dessus, durant cette hospitalisation ;
- avoir reçu un diagnostic de trouble de l'humeur unipolaire ou bipolaire.

2.2.2. Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients :

- mineurs ;
- avec un diagnostic de démence ;
- avec un diagnostic de trouble délirant persistant ;
- avec un diagnostic de schizophrénie, de trouble schizophréniforme ou de trouble schizo-affectif.

2.3. Source des données et mode de recueil

Les données ont été recueillies dans le dossier médical informatisé des patients ou Dossier Patient Informatisé (DPI) du Centre Hospitalier Charles Perrens, de façon rétrospective.

Les sujets répondant aux critères d'inclusion étaient identifiés au moyen des fonctionnalités d'analyse pharmaceutique du logiciel médical informatisé de l'établissement (logiciel *Hopital Manager*®, Société Softway Medical).

On y accède via l'onglet « *recherche de prescription* », puis en renseignant les caractéristiques de séjour ; les bornes temporelles, l'unité d'hospitalisation, le nom des spécialités pharmaceutiques recherchées.

Pour chaque AP2G, tous les dossiers patients ont été analysés manuellement de façon exhaustive pour le recrutement à la recherche du bon diagnostic et d'une initiation de traitement, sauf pour l'Amisulpride du fait du trop grand nombre de prescriptions, sa recherche s'est appuyée sur le nombre de patients ayant reçu la Quétiapine, en

appareillant sur l'âge et le sexe, et en ne prenant que les premiers patients correspondant par ordre chronologique.

2.4. Données recueillies

Les données ont été collectées au moyen d'un questionnaire élaboré pour l'étude dont nous avons mis un exemplaire en annexe.

Les informations relevées étaient :

- les caractéristiques sociodémographiques ;
- les caractéristiques cliniques ;
- les antécédents personnels et familiaux psychiatriques ;
- le diagnostic d'épisode et du trouble thymique selon les critères du DSM V ;
- les comorbidités psychiatriques et non psychiatriques ;
- le risque suicidaire ;
- les caractéristiques concernant l'hospitalisation et le traitement.
 - L'efficacité du traitement est évaluée sur le modèle de la CGI-I (*Clinical Global Impressions – Improvement*) d'après les observations médicales à notre disposition sur le logiciel hospitalier et aussi si le traitement est changé pour un autre pour cause d'inefficacité.
 - La tolérance est évaluée via le nombre d'effets indésirables rapportés et selon l'arrêt ou le remplacement par un autre traitement pour cause de mauvaise tolérance.

2.5. Analyses statistiques

2.5.1. Traitement des données

Les données ainsi recueillies ont été codées à l'aide d'un thésaurus puis ensuite saisies informatiquement dans un logiciel de tableur de manière anonymisée.

2.5.2. Méthode statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel STATA 11.

Nous avons réalisé dans un premier temps une analyse descriptive des principales caractéristiques de notre population. Ces analyses descriptives des variables recueillies ont été effectuées en calculant le nombre et la fréquence pour les variables qualitatives, ainsi que la moyenne et l'écart-type pour les variables quantitatives.

Dans un deuxième temps, nous avons réalisé des analyses de comparaison des données quantitatives à l'aide du test de student ou (*t*-test) et du test de fisher pour les données qualitatives non paramétriques.

Les différences observées par ces tests ont été considérées comme statistiquement significatives avec une valeur *p* inférieure à 0,05.

3. Résultats

Nous allons dans un premier temps décrire la population entière bénéficiant de l'introduction d'un AP2G et dans une seconde partie nous allons exposer les résultats de la comparaison entre les deux groupes Quétiapine et autres AP2G.

3.1. Descriptif de la population

3.1.1. Nombre de patients inclus

115 patients ont été inclus dans notre étude. Parmi eux, 30 (26%) ont bénéficié de l'initiation d'un traitement par Quétiapine durant leur hospitalisation, 19 (16,5%) ont reçu de l'Olanzapine, 20 (17,4%) de l'Aripiprazole, 15 (13,1%) de la Risperidone et 31 (27%) de l'Amisulpride.

3.1.2. Caractéristiques sociodémographiques

Les patients sont âgés en moyenne de 46,5 ans (écart-type ou ET=17,4) avec des extrêmes allant de 19 à 88 ans pour une médiane à 44 ans (intervalle-interquartile ou IIQ=34-58). Les caractéristiques sociodémographiques sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques sociodémographiques.

	N	%
Sexe		
Homme	41	35,65
Femme	74	64,35
Niveau d'études		
<CAP/BEP	9	11,11
CAP BEP	16	19,75
Baccalauréat	5	6,17
<Bac+2	5	6,17
>Bac+2	46	56,79
Statut conjugal		
Célibataire	36	31,58
Séparé	28	24,56
Marié	29	25,44
Veuf	2	1,75
Concubinage, PACS	18	15,79
Enfants		
Oui	65	56,52
Non	50	43,48
Logement		
Indépendant, vit seul	51	44,74
Indépendant, en couple	40	35,09
Indépendant, autre	1	0,88
Habite chez ses parents ou d'autres membres de la famille	13	11,40
Habite chez des non apparentés	2	1,75
Foyer de réadaptation, d'hébergement, occupationnel	2	1,75
SDF	4	3,51
EHPAD ou RPA	1	0,88
Situation professionnelle		
Travaille en milieu ordinaire	40	35,09
En milieu protégé	1	0,88
Chômeur, a travaillé > 6mois	7	6,14
Chômeur, a travaillé < 6mois	6	5,26
RSA	4	3,51
Invalidité	5	4,39
AAH	19	16,67
Etudiant	6	5,26

	N	%
Homme ou femme au foyer	2	1,75
Retraité	23	20,18
Autre	1	0,88
Catégorie socioprofessionnelle		
Agriculteur	4	3,67
Artisan, commerçant ou chef d'entreprise	11	10,09
Cadre ou profession intellectuelle supérieure	27	24,77
Profession libérale	4	3,67
Profession intermédiaire	16	14,68
Employé(e)	39	35,78
Ouvrier	7	6,42
Autre	1	0,92
Mesure de protection		
Sauvegarde de justice	2	1,77
Curatelle	13	11,50
Tutelle	1	0,88
Aucune	97	85,84

CAP= Certificat d'aptitude professionnel

BEP= Brevet d'études professionnelles

PACS= Pacte civil de solidarité

EHPAD / RPA : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ou résidence pour personnes âgées

SDF : Sans domicile fixe

AAH : Allocation adulte handicapé

RSA : Revenu de solidarité active

3.1.3. Données cliniques

3.1.3.1. Diagnostic de l'épisode actuel

Le tableau 2 résume les différents diagnostics de l'épisode retenu durant l'hospitalisation, amenant entre autre à la prescription d'un antipsychotique de seconde génération. Le diagnostic était établi suivant les critères du DSM-5 comme décrit sur les observations médicales ou le compte rendu d'hospitalisation.

Tableau 2. Diagnostic de l'épisode actuel.

	N	%
Dépression	33	28,70
Manie	38	33,04
Hypomanie	3	2,61
Dépression avec caractéristiques mixtes	31	26,96
Manie avec caractéristiques mixtes	10	8,70

3.1.3.2. Diagnostic du trouble thymique

Ensuite est exposé dans le tableau 3 le diagnostic du trouble thymique, unipolaire ou bipolaire, ainsi que les sous-types de troubles bipolaires. On remarque la très grande majorité de trouble bipolaire.

Tableau 3. Diagnostic du trouble thymique.

	N	%
Trouble bipolaire	105	91,30
Type 1	82	71,30
Type 2	6	5,22
Non spécifié/autres troubles bipolaires	17	14,78
Trouble dépressif majeur	10	8,70

3.1.3.3. Présence de caractéristiques psychotiques

La présence de caractéristiques psychotiques est exposée dans le tableau 4. Pour les idées délirantes nous avons détaillé le(s) thème(s), le(s) mécanisme(s) et le degré d'adhésion. On observe le plus fréquemment la présence d'idées délirantes de persécution, de mécanismes interprétatifs et intuitifs, les patients y adhèrent totalement la majorité du temps. Les hallucinations acoustico-verbales sont les plus présentes dans l'échantillon.

Tableau 4. Détails des caractéristiques psychotiques présentes durant l'épisode thymique.

	N	%
Présence de symptômes psychotiques	46	40
Hallucinations	17	14,78
Visuelles	4	3,48
Auditives ou acoustico-verbales	14	12,17
Cénesthésiques	1	3,48
Idées délirantes	45	39,13
Thèmes		
Mégalomaniacque	13	11,30
Persécution	35	30,43
Mystique	9	7,83
Somatique	6	5,22
Référence-influence	2	1,74
Erotomaniacque	1	0,87
De filiation	1	0,87
Mécanismes		
Interprétatif	33	28,70
Imaginatif	5	4,35
Intuitif	25	21,74
Hallucinatoire	6	5,22
Pas d'informations	4	3,48
Adhésion (parmi les patients avec idées délirantes)	N= 45	%
Aucune	2	4,44
Partielle	12	26,67
Totale	26	57,78
Pas d'informations	5	11,11

3.1.3.4. Présence d'un risque suicidaire actuel

La présence d'un risque suicidaire durant l'hospitalisation est évaluée par l'admission à la suite d'une tentative de suicide ou par la présence d'idéations suicidaire durant l'hospitalisation (tableau 5).

Tableau 5. Risque suicidaire actuel

	N	%
Risque suicidaire	59	51,30
Admission à la suite d'une TS	19	16,52
Présence d'idées suicidaires	55	47,83

TS= Tentative de suicide

3.1.3.5. Comorbidités psychiatriques

Le tableau 6 résume les troubles psychiatriques associés au trouble de l'humeur, il comprend principalement les troubles de l'usage de substances, les troubles anxieux et de la personnalité. Les pourcentages diffèrent par moment car il y a des données manquantes pour certaines substances.

Tableau 6. Résumé des comorbidités psychiatriques

	N	%
Trouble de l'usage		
Alcool actuel/sevré	14 / 11	13,86/10,89
Tabac actuel/sevré	29/5	30,53/5,26
Cannabis actuel/sevré	16/6	15,53/5,83
Cocaïne actuel/sevré	4/4	4,04/4,04
Benzodiazépines actuel	1	0,87
LSD actuel	1	0,87
Ecstasy actuel	1	0,87
Jeu actuel	1	0,87
Opiacés actuel	1	0,87

	N	%
Troubles anxieux	22	19,13
Phobie sociale	5	4,35
TOC	4	3,48
TAG	5	4,35
ESPT	8	6,96
Trouble panique	3	2,61
Agoraphobie	2	1,74
Trouble grave de la personnalité (TGP)	13	11,30
Paranoïaque	2	1,74
Antisociale	1	0,87
Borderline	7	6,09
Dépendant	3	2,61
Sans précision	1	0,87
Autres troubles		
TCA	2	1,74
Retard mental léger	2	1,74
Trouble de la préférence sexuelle (fétichisme)	1	0,87

LSD= Diéthylamide de l'acide lysérgique
TOC= Trouble obsessionnel compulsif
TAG= Trouble anxiété généralisée
ESPT= État de stress post-traumatique
TCA= Trouble du comportement alimentaire

3.1.3.6. Comorbidités somatiques

On recense 60 patients avec au moins une maladie chronique associée, soit 52,17% de l'échantillon total. Les comorbidités les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle (11,30% soit 13 patients), l'hypercholestérolémie (8,60% soit 10 patients), l'hypothyroïdie (6,96% soit 8 patients), le diabète de type 2 (5,22% soit 6 patients) et l'asthme (4,35% soit 5 patients).

L'indice de masse corporel (IMC) moyen est de 24,7 kg/m² (ET=4,23) avec des extrêmes allant de 15,81 à 37,47 kg/m² pour une la médiane se situant à 24,21 (IIQ=21,73-27,25).

3.1.4. Antécédents familiaux psychiatriques

On remarque la grande fréquence d'antécédents familiaux, représentés majoritairement par les troubles de l'humeur comme on peut le voir sur le tableau 7. Il y a quinze patients pour lesquels les données sont manquantes.

Tableau 7. Résumé des antécédents familiaux psychiatriques.

	N=100	%
Antécédents familiaux	64	64%
Trouble bipolaire	21	21%
Trouble dépressif majeur	21	21%
Suicide	19	19%
Schizophrénie	7	7%
Trouble de l'usage de substances	12	12%
Autres troubles	10	10%
TOC	2	2%
Phobie sociale	1	1%
PHC	1	2%
TSA	1	1%
Episode psychotique bref	1	1%
TCA	1	1%
Psychose puerpérale	1	1%
Trouble schizo-affectif	1	1%
Trouble délirant persistant	1	1%

TSA= Trouble du spectre de l'autisme

PHC= Psychose hallucinatoire chronique

3.1.5. Histoire du trouble thymique

3.1.5.1. Âge de début du trouble et délai diagnostique du trouble bipolaire

L'âge moyen de début des troubles était de 30,8 ans (ET=15,79) avec une étendue de 9 à 87 et une médiane à 26 (IIQ=20-38). Le délai diagnostique pour le trouble bipolaire était de 7,96 ans (ET=10,14) s'étalant de 0 à 62 ans pour une médiane à 4 (IIQ=1-14). Pour 11 patients (soit 10,4% atteints de trouble bipolaire) le délai diagnostique n'a pas pu être précisément retrouvé mais était de plusieurs années.

3.1.5.2. Polarité du premier épisode

La polarité du premier épisode pour les patients souffrant de trouble bipolaire est largement en faveur du versant dépressif. Vingt patients ont présenté un épisode maniaque inaugural (21,28%) et soixante-quatorze un épisode dépressif (78,72%); il manquait des informations pour onze patients.

3.1.5.3. Présence et nombre d'épisodes antérieurs

La quasi-totalité des patients (97,3%) ont déjà présenté un épisode thymique antérieur.

76 patients ont présenté un épisode maniaque et 42 un épisode mixte, soit respectivement 72,3% et 40% des patients atteints d'un trouble bipolaire. La grande majorité des patients, tous troubles confondus, ont déjà présenté un épisode dépressif (N=104 soit 91,23%).

Le nombre moyen d'épisodes dépressifs antérieurs était de 1,98 (ET=1,61) avec une étendue de 0 à 9. Le nombre moyen d'épisodes maniaques était de 1,15 (ET=1,58) avec une étendue de 0 à 8. Enfin, le nombre moyen d'épisodes mixtes était de 0,48 (ET=0,85) avec une étendue de 0 à 4. À noter que 22 à 38% des données pour le nombre d'épisodes étaient manquantes.

3.1.5.4. Hospitalisations antérieures

L'âge moyen de la première hospitalisation est de 33,94 ans (ET=15,19) avec une étendue de 15 à 85 ans et une médiane à 31,5 (IIQ=22-38,5).

Le nombre moyen d'hospitalisations antérieures est de 2,54 (ET=2,97) avec des extrêmes allant de 0 à 16 et une médiane à 2 (IIQ=0-4). Pour 16 patients (13,91%) nous n'avions pas d'informations exactes sur le nombre d'hospitalisations mais ils ont été hospitalisés au moins trois fois.

3.1.5.5. Antécédents de tentatives de suicides

Cinquante-deux patients ont déjà présentés une tentative de suicide (46,43%) et le nombre moyen de tentatives est de 0,9 (ET=1,57) avec une étendue allant de 0 à 10 et une médiane à 0 (IIQ=0-1).

3.1.6. Caractéristiques de l'hospitalisation

3.1.6.1. Mode d'hospitalisation

Les sujets se répartissent de la façon suivante selon le mode d'hospitalisation, comme montré dans le tableau 8. On remarque que la plupart des patients étaient en hospitalisation libre.

Tableau 8. Répartition selon le mode d'hospitalisation

	N	%
Admission en soins libres	74	64,35
ASPDT	26	22,61
ASPDT en urgence	9	7,83
ASPDT péril imminent	1	0,87
ASPDRE	5	4,35

ASPDT= Admission en soins psychiatriques à la demande d'un tiers

ASPDRE= Admission en soins psychiatriques à la demande du représentant de l'état

3.1.6.2.Durée

La durée totale d'hospitalisation pendant laquelle est introduit l'AP2G est répartie parmi notre population comme le montre le tableau 9.

Tableau 9. Durée d'hospitalisation.

	N	%
< 2 semaines	11	9,57
> 2 semaines et < 1 mois	33	28,70
> 1 mois et < 3 mois	55	47,83
> 3 mois et < 6 mois	12	10,43
> 6 mois	4	3,48

3.1.6.3.Destination à la sortie

Le tableau 10 expose le devenir des patients à leur sortie de l'unité à la fin de l'hospitalisation. La majorité retourne à leur domicile avec un suivi de secteur au centre médico-psychologique.

Tableau 10. Destination des patients à la sortie.

	N	%
RAD, reprise suivi en libéral	21	18,26
RAD, reprise suivi au CMP	73	63,48
RAD, sans suivi	1	0,87
Transfert dans un autre service psychiatrique	3	2,61
HAD	5	4,35
Autre		
EHPAD	1	0,87
HDJ	3	2,61
SSR	1	0,87
USR	1	0,87
Centre de réadaptation psychosociale	2	1,74

	N	%
Fugue	1	0,87
Hôpital du soir	1	0,87
Post-cure	1	0,87
SCAM	1	0,87

RAD= Retour à domicile

CMP= Centre médico-psychologique

HAD= Hospitalisation à domicile

HDJ= Hôpital de jour

SSR= Soins de suite et de réadaptation

USR= Unité de soins relais

SCAM= Sortie contre avis médical

3.1.7. Antécédents de traitements

Nous allons maintenant exposer dans le tableau 11 le nombre de personnes ayant déjà reçu des traitements psychotropes par le passé. Les résultats sont regroupés par classes et par molécules. La Loxapine apparaît ici quand elle a été utilisée comme traitement de fond.

Tableau 11. Antécédents de traitements psychotropes.

Classes et molécules	N	%
Antidépresseurs	77	66,96
ISRS	61	53,04
ISRSNA	32	27,83
Tricycliques	12	10,43
IMAO	2	1,74
Autres	9	7,83
AP1G	10	8,93
Zuclopenthixol	3	2,61
Halopéridol	7	6,09
Autres	3	2,61
AP2G	87	76,99
Risperidone	27	23,48
Olanzapine	35	30,43

Classes et molécules	N	%
Amisulpride	51	44,35
Quétiapine	25	21,74
Aripiprazole	29	25,22
Clozapine	3	2,61
Loxapine	1	0,87
Thymorégulateurs	78	67,83
Carbamazépine	25	21,74
Oxcarbazépine	4	3,48
Lamotrigine	26	22,61
Lithium	54	46,96
Valproate	50	43,48
Topiramate	5	4,35

ISRS= Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

ISRSNa= Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IMAO= Inhibiteur de la monoamine oxydase

AP1G= Antipsychotique de première génération

AP2G= Antipsychotique de seconde génération

3.1.8. Caractéristiques de l'antipsychotique introduit

3.1.8.1. Prescription en monothérapie ou en association

On remarque que 61,95% des antipsychotiques introduits (N=70) durant l'hospitalisation ont été prescrits pour la première fois. 28% en monothérapie (N=24,35) et 75,65% (N=87) en association à un ou plusieurs psychotrope(s) (bithérapie ou plus). Le tableau 12 expose les différents traitements de fond qui étaient associés à l'antipsychotique prescrit ainsi que leur fréquence.

Tableau 12. Traitement(s) de fond en association.

	N	%
AP2G	1	0,87
Clozapine	1	0,87
Thymorégulateurs		
Carbamazépine	11	9,57
Lamotrigine	19	16,52
Lithium	44	38,26
Valproate	22	19,13
Topiramate	1	0,87
Antidépresseurs	5	4,35

Le statut du traitement associé est aussi étudié, il a été répertorié à chaque fois si le traitement associé était déjà présent à l'admission ou mis en route pendant l'hospitalisation en même temps que l'antipsychotique introduit. Ce qui revient à savoir comment l'antipsychotique en association est prescrit ; c'est-à-dire en bithérapie d'emblée ou en tant que traitement de potentialisation. On observe que sur les 87 associations, 41 traitements associés ont été introduits durant l'hospitalisation et 44 étaient déjà présents à l'admission, 2 statuts n'ont pas pu être récupérés.

Ainsi, 50% des antipsychotiques sont prescrits comme traitement de potentialisation et environ 50% d'emblée en bithérapie.

3.1.8.2. Prescription en relai d'un autre traitement

54,78 % des antipsychotiques de seconde génération qui sont introduits (N=63) se font à la place d'un traitement déjà existant. Le tableau 13 met en évidence les différents traitements relayés.

Tableau 13. Traitements arrêtés au profit de l'antipsychotique.

	N	%
AP1G	1	0,87
AP2G		
Olanzapine	5	4,35
Risperidone	6	5,22
Amisulpride	12	10,43
Quétiapine	7	6,9
Aripiprazole	8	6,96
Clozapine	1	0,87
Thymorégulateurs		
Oxcarbazépine	1	0,87
Lamotrigine	4	3,48
Lithium	2	1,74
Valproate	3	2,61
Antidépresseurs	27	23,48

Le motif du relai est classé par ordre de fréquence dans le tableau 14.

Tableau 14. Motif du relai

	N=63	%
Inefficacité/rechute sous traitement	35	55,6
Virage/mixité	18	28,6
Intolérance/effets indésirables	8	12,7
Autres	2	3,1

3.1.8.3. Ajout d'un autre traitement de fond secondairement lors de l'hospitalisation

Nous avons aussi mis en évidence que 25 patients ont bénéficié de l'ajout d'un ou plusieurs traitements de fond secondairement (21,74%) en association à l'antipsychotique prescrit. Le résumé des traitements est exposé dans le tableau 15.

Tableau 15. Traitement(s) ajouté(s) secondairement en association.

	N	%
Aripiprazole	1	0,87
Carbamazépine	2	1,74
Lithium	7	6,09
Valproate	10	8,7
Antidépresseurs	1	0,87
ECT	7	6,09

ECT= Electro-convulsivo-thérapie

Comme précédemment avec le relai, nous exposons dans le tableau 16 le motif de l'ajout de ce traitement de fond supplémentaire.

Tableau 16. Motif de l'ajout d'un autre traitement de fond secondairement.

	N=25	%
À visée anti-impulsive	1	4
Sévérité de l'épisode	3	12
TOC résistant	1	4
Refus d'augmentation de l'AP2G par la du patient	1	4
Choix du patient, traitement efficace par le passé	1	4
Résistance de l'épisode	5	20
Thymorégulation future	8	32
Efficacité partielle du traitement initial	4	16
Relai pour monothérapie future	1	4

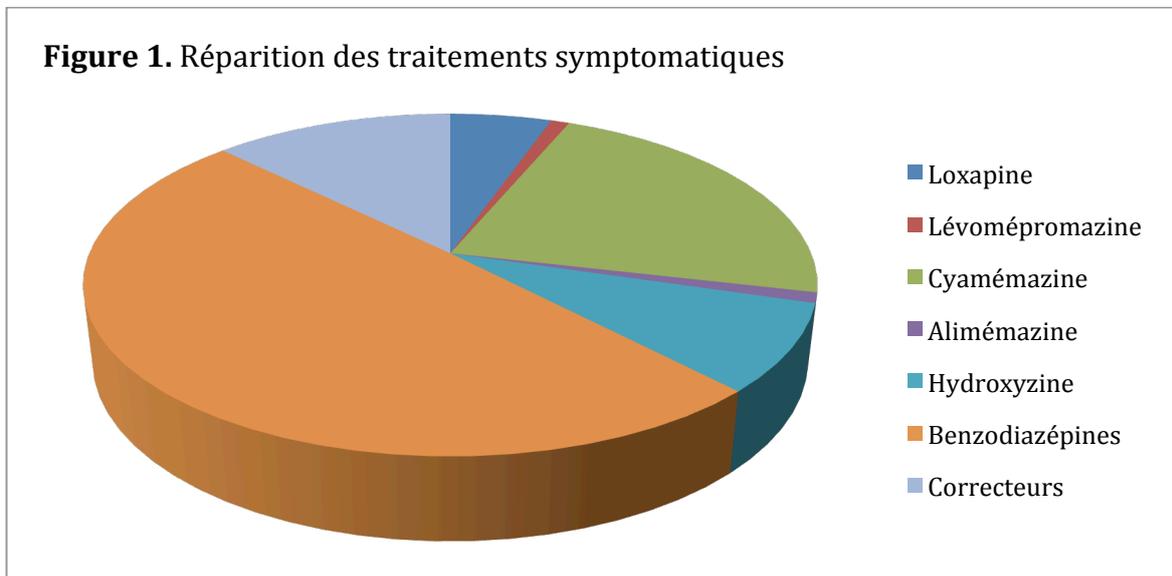
3.1.9. Coprescriptions

3.1.9.1. Traitements psychotropes symptomatiques

Au total, 112 patients (97,39%) bénéficient d'un ou plusieurs traitement(s) dit(s) symptomatique(s), ce qui correspond aux anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques ou correcteurs.

On recense 11 personnes recevant la Loxapine (9,57%), 2 pour la Lévomépromazine(1,74%), 46 pour la Cyamémazine(40%), 2 pour l'Alimémazine (1,74%), 17 pour l'Hydroxyzine (14,78%), 5 pour les hypnotiques (4,35%), 102 pour les benzodiazépines (88,70%) et 26 pour les correcteurs (22,60%).

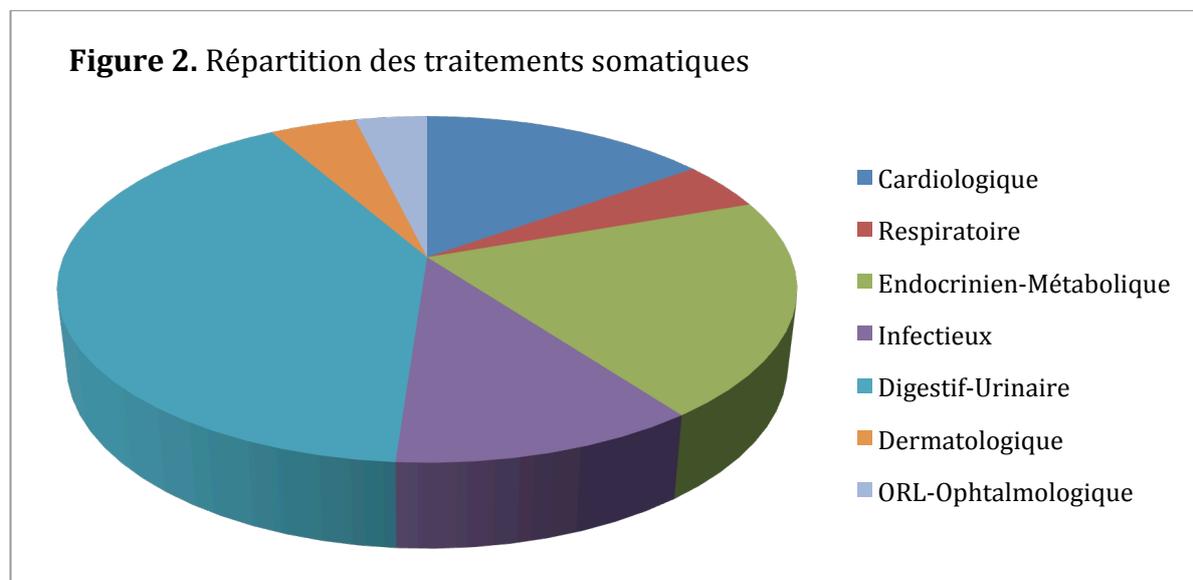
La figure 1 expose la proportion des différents traitements psychotropes symptomatiques prescrits durant l'hospitalisation.



3.1.9.2. Traitements somatiques

De même 80 patients ont au moins un traitement médicamenteux non psychiatrique soit 69,57% de l'échantillon. La figure 2 montre la répartition des traitements somatiques dans l'échantillon. Les plus fréquemment retrouvés sont les traitements

digestifs qui sont représentés majoritairement par les médicaments laxatifs ou anti-reflux.



3.1.10. Efficacité et tolérance du traitement

3.1.10.1.1. Efficacité

L'efficacité de l'antipsychotique seul ou en association est établie sur le modèle de la CGI-I, c'est-à-dire en fonction de l'évolution clinique du patient (tableau 17). Pour deux patients l'évolution clinique n'a pas pu être évaluée.

Tableau 17. Efficacité du traitement.

Évolution clinique	N=113	%
Forte amélioration	56	49,56
Amélioration modérée	32	28,32
Faible amélioration	11	9,73
Stable	13	11,50
Forte dégradation	1	0,88

3.1.10.1.2. Tolérance

Pour la tolérance, nous avons recensé la présence ou non d'effets indésirables (tableau18) ainsi que leurs détails.

Tableau 18. Fréquence des effets indésirables.

	N	%
Aucun EI	49	42,61
1 EI	66	57,39
2 EI	34	29,57
3 EI	17	14,78
4 EI	5	4,35
5 EI	1	0,87

EI= Effets indésirables

Sur les vingt-sept effets secondaires recensés, les plus fréquents sont la constipation N= 36 (31,32%), la sédation/somnolence N= 28 (24,36%), les symptômes extrapyramidaux N= 11 (9,57%), les tremblements N= 5 (4,35%) et la sécheresse buccale N= 4 (3,48%).

Les effets indésirables graves retrouvés sont la neutropénie, l'allongement sévère de l'espace QT à l'électrocardiogramme et la rétention aiguë d'urine. La fréquence de ces évènements est rare (N=1 pour chacun des effets que l'on vient de citer).

3.1.11. Mode d'utilisation de l'antipsychotique

3.1.11.1.1. Cinétique d'instauration de l'AP2G

Dans la majorité des cas l'antipsychotique était instauré progressivement pour rechercher la posologie efficace, c'est le cas pour 85 patients soit 73,91%. Les 30 patients restant (26,09%) ont reçu la posologie efficace dès le début de la prescription.

3.1.11.1.2. Posologie efficace

La posologie efficace de l'antipsychotique est définie comme celle qui a été efficace pour traiter l'épisode durant l'hospitalisation; la moyenne des posologies pour chaque antipsychotique est exposé dans le tableau 19.

Tableau 19. Posologies efficaces par antipsychotiques.

	Moyenne	Écart-type	Min/Max
Quétiapine	339,6	138,4	50/800
Olanzapine	12,5	8	2,5/30
Aripiprazole	14	7,3	5/30
Risperidone	3,6	2,4	0,5/8
Amisulpride	664,5	324,1	100/1200

Min/Max : Posologie minimum et maximum prescrite.

3.1.12. Devenir du traitement

Sur les 115 patients, le traitement antipsychotique est maintenu à la sortie dans la plupart des cas. Sinon il est soit arrêté simplement, soit changé pour un autre traitement pendant l'hospitalisation. Lorsque l'antipsychotique était arrêté nous avons regardé si il était remplacé ou non par un autre traitement. Le tableau 20 nous montre le nombre d'arrêts ou de switches pour un autre traitement et le cas échéant pour quelle(s) raison(s) et quel(s) traitement(s).

Tableau 20. Devenir du traitement antipsychotique.

	N	%
Maintien à la sortie	90	78,26
Arrêts simples	3	2,61
Pour effets indésirables	2	1,74
Traitement plus nécessaire	1	0,87
Switchs	22	19,13
Pour inefficacité	14	12,17
Pour effets indésirables	12	10,43

Le détail des traitements en remplacement de l'antipsychotique lors du switch est exposé dans le tableau 21.

Tableau 21. Traitements de remplacement.

	N	%
Antipsychotiques		
Olanzapine	4	3,48
Amisulpride	3	2,61
Aripiprazole	3	2,61
Loxapine	1	0,87
Halopéridol	1	0,87
Quétiapine	2	1,74
Thymorégulateurs		
Valproate	1	0,87
Antidépresseurs		
	2	1,74
Associations AP2G-Thymorégulateurs		
Amisulpride-Valproate	1	0,87
Quétiapine-Tegretol	1	0,87
Association de Thymorégulateurs		
Lamotrigine-Lithium	1	0,87

3.2. Comparaison entre les groupes Quétiapine et autres AP2G

Pour la comparaison, nous avons décidé de faire un groupe Quétiapine (N= 30) et un groupe « autres AP2G » comprenant les quatre autres antipsychotiques atypiques recensés (N=85). Ensuite nous comparerons ces deux groupes sur les différentes données collectées.

3.2.1. Caractéristiques sociodémographiques

Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives dans les deux groupes parmi les données sociodémographiques ($p>0,3$). Les groupes sont comparables en termes d'âge, de sexe, de niveau d'études, de statut professionnel, de statut conjugal, de logement, de parentalité, de catégorie socioprofessionnelle et de présence ou non de mesure de protection.

3.2.2. Données cliniques

3.2.2.1. Diagnostic de l'épisode

Pour le diagnostic de l'épisode actuel on retrouve une forte différence entre les deux groupes, on remarque que la Quétiapine est principalement prescrite devant un épisode dépressif, en revanche rarement dans la manie en comparaison aux autres AP2G. Le tableau 22 expose les résultats de la comparaison.

Tableau 22. Comparaison des diagnostics de l'épisode actuel.

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Dépression	18 (60)	15 (17,65)	0,0001*
Manie	2 (6,67)	36 (42,35)	0,0001*
Hypomanie	1 (3,33)	2 (2,35)	NS
Dépression avec mixité	9 (30)	22 (25,88)	NS
Manie avec mixité	0 (0)	10 (11,76)	NS

*= Différence significative

NS= Non significatif

3.2.2.2. Diagnostic du trouble thymique

Il n'y a pas de différence entre les groupes en termes de diagnostic principal ($p=0,29$), c'est-à-dire le trouble bipolaire ou le trouble dépressif récurrent, ce dernier étant très minoritaire. Nous n'observons pas non plus de différence au niveau du type de trouble bipolaire ($p=0,7$).

3.2.2.3. Présence de caractéristiques psychotiques

En ce qui concerne les symptômes psychotiques et plus spécifiquement les idées délirantes, ils sont statistiquement plus présents dans le groupe « autres AP2G » (tableau 23).

Tableau 23. Comparaison des symptômes psychotiques.

	Quétiapine N=30	Autres AP2G N=85	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Symptômes psychotiques	4 (13,3)	42 (49,4)	0,0001*
Hallucinations	2 (6,6)	15 (35,7)	0,2
Idées délirantes	4 (13,3)	41 (48,2)	0,001*

3.2.2.4. Comorbidités psychiatriques et somatiques

Parmi les comorbidités psychiatriques exposées dans la première partie, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ni pour les troubles anxieux ($p > 0,1$), ni pour les troubles graves de la personnalité ($p = 0,3$), ni pour les addictions ($p = 0,4$).

Du côté des comorbidités somatiques, les résultats sont identiques il n'y a pas de différence significative pour la présence d'une pathologie somatique chronique ($p = 1$), idem au niveau de l'IMC ($p = 0,4$).

3.2.3. Histoire du trouble thymique et antécédents

3.2.3.1. Âge de début du trouble et épisodes antérieurs

L'âge de début des troubles n'est pas statistiquement différent d'un groupe à l'autre ($p > 0,6$).

Il en va de même pour la présence d'épisodes thymiques antérieurs ($p > 0,5$) toutes polarités confondues, idem pour la présence d'au moins un épisode maniaque ou dépressif, cependant on observe une différence significative pour la présence d'un épisode mixte (tableau 24).

Tableau 24. Présence d'un épisode thymique antérieur

	Quétiapine N=30	Autres AP2G N=85	Test de Fisher
Polarité	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Maniaque	19 (63,33)	57 (67,86)	0,66
Dépressive	29 (96,67)	75 (89,29)	0,28
Mixte	17 (65,38)	25 (32,47)	0,005*

Quand on regarde maintenant le nombre moyen d'épisodes thymiques antérieurs par pôles, on remarque cette fois une différence significative entre les deux groupes à la fois pour le nombre de dépressions et d'épisodes mixtes. En revanche, il n'existe pas de différences significatives pour le nombre de manies, même s'il y en a un peu plus dans le groupe « autres AP2G ». Les résultats sont exposés dans le tableau 25.

Tableau 25. Comparaison du nombre d'épisodes thymiques antérieurs.

Polarité	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Student
	M (ET)	M (ET)	<i>p</i>
Maniaque	0,95 (1,21)	1,22 (1,70)	0,5
Dépressive	2,68 (1,89)	1,74 (1,44)	0,02*
Mixte	0,9 (1,02)	0,35 (0,75)	0,007*

M= Moyenne

3.2.3.2. Hospitalisations antérieures

Pour ce qui est de la présence ou non d'une hospitalisation antérieure, il y a une forte tendance dans le sens du groupe Quétiapine, idem pour le nombre d'hospitalisations antérieures mais cette différence n'est pas significative (tableau 26).

Tableau 26. Comparaison du nombre d'hospitalisations antérieures.

	Quétiapine	Autres AP2G	Tests
	N ou M (% ou ET)	N ou M (% ou ET)	statistiques <i>p</i>
Hospitalisation(s) antérieure(s)	28 (93,33)	67 (78,82)	0,052
Nombre d'hospitalisations antérieures.	3,53 (0,58)	2,24 (0,32)	0,09

3.2.3.3. Antécédents de tentatives de suicide

Il n'est pas non plus retrouvé de différences entre les groupes concernant les antécédents de tentatives de suicide ($p > 0,8$) ainsi que le nombre de passages à l'acte ($p = 0,67$).

3.2.3.4. Antécédents de traitements psychotropes

Les résultats de la comparaison sont présentés dans le tableau 27. On observe une différence significative dans le sens du groupe Quétiapine au niveau des antécédents de prescriptions d'AP2G et de thymorégulateurs.

Tableau 27. Comparaison des antécédents de traitements psychotropes.

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Antidépresseurs	24 (85,7)	53 (67,1)	0,086
AP1G	1 (3,45)	9 (10,84)	0,45
AP2G	28 (93,3)	59 (71,1)	0,01*
Thymorégulateurs	26 (86,7)	52 (61,2)	0,01*

3.2.4. Caractéristiques de l'hospitalisation

Le mode d'hospitalisation ou la durée d'hospitalisation ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes ($p > 0,5$).

3.2.5. Caractéristiques et mode d'utilisation de l'antipsychotique introduit

3.2.5.1. Monothérapie, association et relai

On ne retrouve pas de différence entre les deux groupes sur le fait que l'introduction de l'antipsychotique soit une première prescription de ce traitement ou bien même sur le fait qu'il soit prescrit en mono ou bithérapie. La Quétiapine ou les autres AP2G sont 70% du temps prescrits en bithérapie. On retrouve pour neuf patients du groupe Quétiapine et pour 19 dans le groupe « autres AP2G » une prescription en monothérapie initialement.

Quand on regarde plus précisément les associations de traitements (bithérapie ou plus), on retrouve une différence significative au niveau du statut du traitement associé à l'antipsychotique (tableau 28), de même sur le fait d'être prescrit ou non en relai d'un autre traitement (tableau 29).

Tableau 28. Statut du traitement associé initialement.

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Bithérapie ou plus	21 (70)	66 (77,65)	0,46
Traitement associé introduit avec l'antipsychotique	4 (13,33)	37 (43,53)	0,006*
Traitement déjà présent à l'admission	17 (56,67)	27 (31,76)	0,006*

Tableau 29. Caractéristiques du relai.

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Prescription en relai d'un traitement préexistant	24 (80)	39 (45,88)	0,001*
Prescription en relai d'un antidépresseur	6(20)	21 (24,71)	0,8
Motif du relai			
Inefficacité/ rechute	17 (56,67)	18 (21,18)	0,0001*
Effets indésirables	4 (4,71)	4 (13,33)	NS
Virage/mixité	2 (6,67)	16 (18,82)	NS
Autres	1 (3,33)	1 (1,18)	NS

Cela signifie que la Quétiapine est statistiquement plus prescrite en association à un traitement préexistant, en relai d'un autre traitement arrêté pour inefficacité ; et les autres AP2G sont plus souvent prescrit d'emblée en association à un autre traitement.

3.2.5.2. Ajout d'un traitement de fond en association secondairement

Pour le critère ajout d'un traitement de fond secondairement, nous n'observons pas de différences entre les deux groupes.

Cependant on observe une différence significative en faveur du groupe « autres AP2G » sur certains motifs d'ajouts d'un traitement supplémentaire (tableau 30).

Tableau 30. Caractéristique de l'ajout.

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Ajout d'un traitement de fond secondairement	5 (16,67)	20 (23,53)	0,6
Motif de l'ajout	N=5	N=20	
Résistance de l'épisode	0 (0)	5 (25)	0,001*
Thymorégulation future	0 (0)	8 (40)	0,001*
Efficacité partielle	0 (0)	4(20)	0,001*

L'efficacité partielle diffère ici de la résistance car elle est définie par l'amélioration significative de la symptomatologie mais avec la persistance de symptômes résiduels, alors que pour la résistance il n'y a pas de diminution significative de la symptomatologie.

3.2.5.3. Coprescriptions

Les groupes sont comparables en termes de prescription de traitements symptomatiques (anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques) et de correcteurs. Il en va de même pour la présence de traitements somatiques.

3.2.5.4. Efficacité et tolérance

Comparer l'efficacité du traitement ici revient à comparer l'évolution clinique des patients. La tolérance est évaluée en comparant la présence ou non d'effets indésirables dans les deux groupes. Les résultats sont présentés dans le tableau 31.

Tableau 31. Efficacité et tolérance du traitement

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Évolution clinique			
Forte amélioration	8 (28,57)	48 (56,47)	0,04*
Amélioration modérée	11 (39,29)	21 (24,71)	NS
Faible amélioration	3 (10,71)	8 (9,41)	NS
Stable	5 (17,86)	8 (9,41)	NS
Forte dégradation	1 (3,57)	0 (0)	NS
Présence d'effets indésirables	15 (50)	51 (60)	NS

3.2.5.5. Cinétique d'instauration de l'antipsychotique

La Quétiapine est instaurée plus progressivement que dans le groupe « autres AP2G » et inversement les autres AP2G sont instaurés plus fréquemment directement à posologie efficace mais les différences ne sont pas significatives ($p=0,09$).

3.2.5.6. Durée du traitement pendant l'hospitalisation

La durée moyenne du traitement pendant l'hospitalisation est de 4,11 semaines (ET=6,5) pour la Quétiapine et de 3,45 semaines pour le groupe autres AP2G (ET=3,3). La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,5$).

3.2.5.7. Devenir du traitement antipsychotique

Les données concernant le devenir du traitement (maintien du traitement à la sortie, switch ou arrêt simple) sont résumées dans le tableau 32. Nous n'observons pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes.

Tableau 32. Devenir du traitement

	Quétiapine	Autres AP2G	Test de Fisher
	N (%)	N (%)	<i>p</i>
Maintien du traitement à la sortie	25 (83,33)	65 (76,47)	0,6
Switch	4 (13,33)	18 (21,18)	0,4
Arrêt simple	1 (3,33)	2 (2,35)	1

4. Discussion

4.1. Synthèse et interprétations des résultats

4.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

Nous avons inclus 115 patients dans notre étude qui ont été ensuite répartis en deux groupes, 30 dans le groupe Quétiapine et 85 dans le groupe autres AP2G.

L'échantillon est composé au deux-tiers par des femmes. L'âge moyen est de 46,5 ans. Plus de la moitié des patients ont un niveau d'étude supérieure à BAC+2, plus de la moitié sont célibataires ou séparés, les autres sont mariés, pacsés ou en concubinage. Plus d'un tiers travaillent en milieu ordinaire. Parmi ceux qui travaillent, un tiers sont employés et un tiers exercent en libéral ou comme cadres supérieurs. Les deux groupes sont comparables concernant les caractéristiques sociodémographiques.

Notre échantillon est comparable avec ce que l'on peut retrouver dans la littérature, notamment dans l'étude TEMPPPO (Traitement Médicamenteux et histoire de la maladie des Patients souffrant de troubles biPolaire) menée par De Carvalho et al. en 2012(111). L'étude TEMPPPO est une étude pharmaco-épidémiologique observationnelle, transversale, multicentrique, conduite en France, entre novembre 2008 et mai 2009 et étudiant les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de patients pris en charge en ambulatoire par des psychiatres hospitaliers et/ou libéraux pour un trouble bipolaire de type I ou de type II.

Cette comparaison a ses limites car l'étude TEMPPPO concerne des patients en ambulatoires contrairement à notre étude. En effet il n'existe pas à notre connaissance d'études strictement similaires à la nôtre.

4.1.2. Diagnostics et caractéristiques cliniques

On retrouve une grande majorité de patients avec un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 (70% de l'effectif total ou 80% des patients atteints d'un trouble bipolaire) ; le trouble bipolaire de type 2 et le trouble dépressif majeur sont très minoritaires. Les données de la littérature sont variables, on retrouve une répartition comparable pour le trouble bipolaire dans l'étude de Nuss et al. en 2012(112) quand on regarde les patients

de l'étude traités par AP2G ; et dans une moindre mesure dans celle de Bellivier en 2014(113) dans laquelle le trouble bipolaire de type 2 atteint 30% contre 5% dans notre étude. Ces études explorent les prises en charge thérapeutiques des patients présentant un trouble bipolaire, en France et en Europe pour la première et seulement en France pour la seconde. Dans l'étude d'Altamura et al. en 2008(81) que l'on a décrit dans précédemment dans notre revue de la littérature, la répartition est identique quand on regarde la bithérapie Lithium – Quétiapine, cependant la tendance s'inverse pour la monothérapie et on retrouve alors une grande majorité de troubles bipolaires de type 2.

À noter que dans notre étude 15% des patients ont un diagnostic de trouble bipolaire non spécifié, qui pourraient être des troubles bipolaires de type 2.

Une autre étude menée par Marston et al. en 2014(114) qui étudie la prescription des antipsychotiques les plus fréquemment prescrits au Royaume-Uni retrouvent que la Quétiapine fait partie des trois AP2G les plus prescrits toutes indications confondues avec l'Olanzapine et la Risperidone. Quand on regarde plus précisément les indications de la Quétiapine, en premier arrive la démence puis la dépression unipolaire, puis les troubles anxieux, puis le trouble bipolaire et enfin la schizophrénie.

La majorité des patients inclus (56%) présentent un diagnostic de dépression actuelle avec ou sans caractéristiques de mixité, la Quétiapine est statistiquement plus prescrite dans la dépression bipolaire sans caractéristiques de mixité et les autres AP2G dans la manie sans caractéristiques de mixité. Ce qui semble logique au vu de l'AMM dans la dépression bipolaire que seule la Quétiapine possède.

La moitié de l'échantillon présente des caractéristiques psychotiques et un risque suicidaire actuel. On remarque que la Quétiapine est statistiquement moins prescrite que les autres AP2G quand les patients présentent des caractéristiques psychotiques. On ne remarque pas de différence de prescription sur la présence d'un risque suicidaire.

Ainsi, les pratiques de prescription du pôle ne semblent pas en faveur de l'usage de la Quétiapine lorsqu'un effet antipsychotique ou antimaniaque est recherché.

4.1.3. Comorbidités

On observe que 20% de l'échantillon présente un trouble anxieux comorbide sans différence entre les deux groupes. Dans la littérature on retrouve une fréquence plus élevée des troubles anxieux, cela va de 30 à 50% selon les études(115)(116).

Nous aurions pu penser que la Quétiapine aurait été plus prescrite chez des patients avec un trouble anxieux, ce qui n'est pas le cas. Il aurait été intéressant de prendre en compte dans les données cliniques le niveau d'anxiété présent durant l'épisode thymique, là peut-être que nous aurions observé une différence.

Les troubles de la personnalité sont présents à hauteur de 10% dans notre échantillon (le plus fréquent étant le trouble borderline 6%), ce qui semble être sous-évalué, on retrouve une prévalence de 30% environ dans l'étude de De Carvalho et al. en 2012(111) mais toujours dans une population de patients suivis en ambulatoire. De plus, spécifiquement pour le trouble borderline Frías et al. en 2016(117) retrouve une prévalence en moyenne de 25% pour le trouble bipolaire.

Il n'y a pas de différence non plus entre les deux groupes concernant les comorbidités addictives. La prévalence du trouble de l'usage du tabac est de 30%, ensuite vient l'alcool et le cannabis à hauteur de 15% environ. On retrouve les mêmes proportions dans l'étude de De Carvalho(111). En revanche, Hunt et al. dans leur méta-analyse parue en 2016(118) situent la prévalence de l'alcool autour de 40% dans le trouble bipolaire, 20% pour le cannabis et 17% pour les autres drogues illicites.

La moitié de l'échantillon a une maladie somatique chronique associée et l'indice de masse corporelle moyen est de 24,7kg/m², sans différence entre les deux groupes.

4.1.4. Histoire de la maladie et antécédents

60% de notre échantillon total présente au moins un antécédent familial psychiatrique. 20% des patients ont au moins un apparenté souffrant d'un trouble bipolaire, 20% pour le trouble dépressif récurrent et 20% pour le suicide.

On retrouve plutôt une prévalence de 50% dans l'étude de De Carvalho(111) pour les troubles thymiques, cependant la prévalence d'antécédent familial de suicide est similaire.

L'âge de début des troubles est en moyenne de 30 ans dans notre échantillon, le délai diagnostique du trouble bipolaire est de 8 ans en moyenne et la polarité du premier épisode est dépressive dans 75% des cas. On n'observe pas de différence entre les deux groupes. Nos résultats sont en corrélation avec les données de certaines études dans la littérature(112)(111) concernant l'âge de début des troubles. Il semble cependant que le début des troubles soit le plus souvent autour de 20 ans (Judd et al. 2002(61)). En effet Schürnhof et al.(119) nous indiquent qu'il y a deux pics d'incidence pour le début des troubles, le plus grand pic est entre 18 et 25 ans, le second entre 35 et 40 ans.

Le retard diagnostique de 8 ans est comparable avec ce que l'on peut voir dans la littérature comme le rappel l'HAS en 2014(120) dans l'aide au repérage diagnostique pour les professionnels de santé, cela peut être en partie expliqué par le fait que les premiers épisodes sont le plus souvent du versant dépressif.

On remarque une différence statistiquement significative en faveur du groupe Quétiapine concernant le nombre d'épisodes dépressifs et mixtes antérieurs.

On peut donc dire que la Quétiapine est plus souvent prescrite aux patients présentant un trouble bipolaire avec une polarité dépressive ou mixte prédominante.

À noter que les épisodes référencés comme mixtes dans notre étude sont souvent des épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques de mixité.

Concernant le nombre d'épisodes antérieurs, nous sommes en deçà de ce que l'on peut voir dans l'étude de De Carvalho(111) (3 à 5 en moyenne selon le pôle contre 0,9 à 2,5 ici), cela peut être dû en partie aux nombreuses données manquantes pour ces paramètres.

L'âge moyen de la première hospitalisation est environ de 34 ans, le nombre d'hospitalisations antérieures est de 2,5 en moyenne. Presque la moitié de l'échantillon a déjà présenté une tentative de suicide. Nous n'avons pas observé de différence entre les deux groupes.

La durée d'hospitalisation est la plupart du temps comprise entre 1 et 3 mois (50%) et la majorité des patients sont suivis au centre médico-psychologique du secteur (64%).

Quand on regarde les antécédents de prescriptions de traitements psychotropes, les patients recevant la Quétiapine ont globalement reçu plus de psychotropes toutes classes confondues (excepté les AP1G). Cependant cela n'est significatif que pour les AP2G et les thymorégulateurs et pas pour les antidépresseurs. On peut expliquer cela par le fait que les patients du groupe Quétiapine ont présenté plus d'épisodes dépressifs, souvent plus difficiles à traiter que la manie et donc des patients qui ont nécessité plus d'ajustements thérapeutiques.

4.1.5. Caractéristiques et mode d'utilisation de l'antipsychotique introduit

La posologie moyenne efficace de la Quétiapine se situe aux alentours de 300mg, ce qui correspond à la posologie à visée antidépressive. Les autres AP2G sont prescrits en moyenne à la moitié de leur posologie maximum.

Une titration à la recherche de la posologie efficace est effectuée dans les deux groupes, ce qui est en accord avec les recommandations de bonnes pratiques.

On remarque dans notre étude que 70% des antipsychotiques sont prescrits en association, principalement à des thymorégulateurs, avec en tête le Lithium (40%) suivi du Valproate (20%), de la Lamotrigine (17%) et de la Carbamazépine (10%). Ces résultats sont en accord avec la littérature sur le traitement du trouble bipolaire, l'association est plutôt la règle que l'exception(2).

On observe deux différences significatives entre les deux groupes quand on regarde en détail ces associations. En effet, la Quétiapine est plus souvent prescrite en relai d'un autre traitement inefficace alors que les autres AP2G sont prescrits souvent en bithérapie d'emblée.

Les patients du groupe « autres AP2G » ont peut-être un trouble plus sévère avec plus d'épisodes maniaques avec caractéristiques psychotiques, nécessitant une

bithérapie d'emblée pour canaliser la symptomatologie et sécuriser le patient ; ainsi qu'une plus mauvaise observance, ce qui explique que les prescriptions soient moins souvent en relai d'un traitement préexistant.

Au niveau de l'ajout d'un traitement de fond supplémentaire durant l'hospitalisation il n'y a pas de différence entre les deux groupes (16 et 20%). Cependant il y a une différence significative sur certains motifs d'ajouts de traitement en faveur du groupe « autres AP2G », à savoir la présence de symptômes résiduels, la sévérité de l'épisode ou à visée de prévention des récurrences futures.

Pour les deux premiers motifs, cela confirme que les patients du groupe AP2G sont peut-être plus sévères, le troisième motif quant à lui est peut-être un indicateur que la Quétiapine sera conservée au long cours comme un traitement régulateur de l'humeur, contrairement aux autres AP2G conservés seulement le temps de l'épisode thymique.

Cependant de telles conclusions sont difficiles à affirmer au vu des petits échantillons.

4.1.6. Efficacité et tolérance du traitement

Dans l'échantillon total, les patients s'améliorent fortement et sortent de l'hôpital euthymiques dans 50% des cas environ sans changement de traitement.

On observe une différence significative sur ce paramètre en faveur du groupe « autres AP2G » par rapport au groupe Quétiapine. Du fait de notre petit échantillon, les analyses en sous groupes pour la comparaison de l'efficacité en fonction du diagnostic de l'épisode n'ont pas été possibles.

On observe donc que les patients du groupe Quétiapine s'améliorent moins bien globalement, pourtant il n'y a pas plus d'arrêts ou de switches pour un autre traitement que dans l'autre groupe, voire moins (mais sans différence significative).

On peut se poser la question de l'efficacité moindre de la Quétiapine, ou alors cela pourrait être en rapport avec la présence plus importante de dépression dans le groupe Quétiapine qui nécessite un temps plus long pour obtenir une rémission.

Pour la tolérance il n'y a pas de différence entre les deux groupes en termes d'effets indésirables, cependant nous n'avons pas pu comparer en détail les effets secondaires pour chaque molécule.

Cependant on peut dire que les symptômes extrapyramidaux sont présents dans les deux groupes de façon comparables car le nombre de correcteurs prescrits est identique dans les deux groupes. Cela est peut-être simplement dû à la prescription concomitante de neuroleptiques sédatifs comme la Cyamémazine par exemple.

La durée du traitement est sensiblement identique dans les deux groupes et le traitement introduit est maintenu à la sortie dans 80% des cas, quel que soit le groupe.

4.2. Limites de l'étude

4.2.1. Taille de l'échantillon

L'échantillon est constitué de 115 patients au total, mais seulement 30 patients dans le groupe Quétiapine, ce qui est déjà bien mais insuffisant pour mener des analyses en sous-groupes. Notre étude manque donc de puissance et ses résultats sont peu généralisables.

De plus trop peu de patients, dix au total, souffrent d'un trouble dépressif majeur. Nous n'avons donc pas pu mener des analyses sur ce sous-groupe de patients, les résultats observés sont ainsi réservés aux patients souffrant d'un trouble bipolaire.

4.2.2. Biais de sélection

Le premier biais de sélection que l'on peut citer est le recrutement des patients bénéficiant de l'introduction d'un traitement par Amisulpride, nous n'avons pas pu sélectionner exhaustivement tous les patients du fait de leur nombre trop important, (en lien avec une forte prescription de cette molécule dans le trouble bipolaire dans notre pôle universitaire), puis nous avons appareillé les patients sur l'âge et le sexe, ce qui biaise l'interprétation des résultats sur ces paramètres. Nous aurions pu prendre les premières introductions d'Amisulpride par ordre chronologique, cela aurait pu limiter le biais de sélection. Toutefois, cela ne semble pas influencer grandement les résultats car

lorsqu'on regarde les autres antipsychotiques on ne retrouve pas de différences majeures sur ces données.

Les résultats observés sont peu généralisables, en effet la population est recrutée dans un seul centre universitaire et tous les patients sont hospitalisés. Pour mieux analyser la prescription des AP2G dans les troubles de l'humeur et plus spécifiquement la Quétiapine, il aurait été intéressant de recruter des patients de plusieurs pôles. Cela aurait aussi pu augmenter la validité externe des résultats.

En outre, nous n'avons inclus que des patients hospitalisés, avec une maladie potentiellement plus sévère. Ils étaient donc plus susceptibles de recevoir un antipsychotique en association, en ambulatoire nous aurions peut-être observé plus de monothérapies.

4.2.3. Biais d'information

Cette étude comporte aussi des biais d'informations. En effet les données étaient recueillies de façon rétrospective, un nombre non négligeable d'informations se sont donc avérées manquantes ou imprécises, surtout concernant les antécédents. En effet, pour les données de l'hospitalisation actuelle (année 2014) ce biais est plus limité car les données du dossier médical sont entièrement informatisées depuis 2011.

Un autre biais d'information est celui de l'évaluation de l'efficacité qui s'est fait selon le modèle de la CGI-I mais soumis au jugement subjectif du recruteur.

4.2.4. Biais de confusion

Ce biais concerne aussi l'évaluation de l'efficacité car vu le faible nombre de monothérapies, l'efficacité étudiée n'était pas celle de l'antipsychotique spécifiquement mais de l'association de traitement, malheureusement cela n'a pas pu être évalué au vu de la petite taille de l'échantillon. De plus, lorsque l'on a comparé l'efficacité entre les deux nous n'avons pas pu comparer par indications mais toutes indications confondues, toujours du fait du petit échantillon.

Conclusion

La Quétiapine occupe une place particulière dans le trouble bipolaire, dans lequel elle se démarque des autres molécules de par ses propriétés antidépressives. Dans le trouble unipolaire elle n'apporte pas une efficacité supplémentaire en comparaison aux autres antipsychotiques et ne peut être recommandée en monothérapie. Notre revue de la littérature montre la place de plus en plus importante qu'occupent les antipsychotiques dans les recommandations internationales pour les troubles de l'humeur. Les études cliniques nous montrent l'efficacité de la Quétiapine seule ou en association à un thymorégulateur. On a pu voir qu'il existe des preuves en faveur des qualités thymorégulatrices de la Quétiapine mais la tolérance au long cours pose encore question.

À travers notre étude, nous avons pu observer que la Quétiapine est prescrite majoritairement à des patients souffrant d'un trouble bipolaire à polarité dépressive prédominante, avec probablement un trouble moins sévère et une meilleure observance. Elle est dans notre étude très peu utilisée lors d'un épisode maniaque, peut-être cela est-il dû à une efficacité moindre constatée en pratique clinique par rapport aux autres AP2G ? Certaines données peuvent nous laisser penser qu'elle est utilisée comme un thymorégulateur mais le petit effectif ne nous permet pas de conclure à cela.

Dans la littérature il n'existe pas ou très peu d'études observationnelles décrivant la pratique clinique de l'utilisation des antipsychotiques et plus particulièrement de la Quétiapine dans les troubles de l'humeur, cela serait important que de telles études soient menées pour permettre de voir au plus près de la réalité chez quel type de patients et dans quelles indications la Quétiapine est la plus recommandée.

Notre étude reste limitée et ne permet pas de voir le devenir à moyen et long terme des AP2G et de la Quétiapine. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer ces données et nous devons rester prudent par rapport à la généralisation de l'usage des antipsychotiques.

On peut conclure que la prise en charge des troubles de l'humeur reste complexe, qu'il est difficile de trouver le traitement idéal pour chaque patient et qu'il est très souvent nécessaire d'associer au traitement médicamenteux des prises en charge psychothérapeutiques, la psychoéducation, la gestion du stress et de l'environnement pour obtenir un niveau de bien être et de qualité de vie satisfaisant pour le patient.

Annexe

QUESTIONNAIRE

1. Identification

Numéro de séjour : _____

Trois premières lettres du nom : ___

Année de naissance : 19 __ Âge : __ ans

Sexe : Masculin Féminin

2. Données sociodémographiques

2.1. Niveau d'études

- < CAP/BEP
- CAP/BEP
- Baccalauréat
- < Bac + 2
- > Bac + 2
- Pas d'information

2.2. Statut marital et enfants

- Célibataire
- Divorcé(e) ou séparé(e) d'un(e) concubin(e)
- Marié(e)
- Veuf (ve)
- Pacsé(e) ou concubinage
- Pas d'information

- A des enfants
- Nombre d'enfants : __

2.3. Mode de vie

- Logement indépendant, vit seul
- Logement indépendant, vit en couple
- Logement indépendant, autre
- Habite chez ses parents ou chez d'autres membres de la famille
- Habite chez des personnes n'appartenant pas à sa famille
- Foyer de réadaptation, d'hébergement, occupationnel
- Sans domicile fixe
- Maison de retraite, EHPAD, RPA
- Autres, préciser :
- Pas d'information

2.4. Situation professionnelle actuelle

- Travaille en milieu ordinaire
- En milieu protégé
- Chômeur a déjà travaillé plus de 6 mois
- Chômeur a travaillé moins de 6 mois
- RSA
- Invalidité
- AAH / demande AAH en cours d'instruction
- Étudiant ou lycéen
- Homme ou femme au foyer
- Retraité
- Autre
- Pas d'information

2.5. Catégorie Socioprofessionnelle

- Agriculteur exploitant
- Artisan, commerçant ou chef d'entreprise
- Cadre ou profession intellectuelle supérieure
- Profession libérale
- Profession intermédiaire
- Employé(e)
- Ouvrier
- Autre
- Non précisé

2.6. Mesure de protection juridique

- Sauvegarde de justice
- Curatelle
- Tutelle
- Aucune
- Pas d'information

3. Données cliniques

3.1. Diagnostics

3.1.1. Diagnostic de l'épisode selon les critères du DSM V :

- Dépression
- Manie
- Hypomanie
- Dépression avec caractéristiques mixtes
- Manie avec caractéristiques mixtes
- Hypomanie avec caractéristiques mixtes

3.1.2. Diagnostic du trouble thymique:

- Trouble bipolaire
 - type 1 type 2 non spécifié/autres troubles bipolaires
- Trouble dépressif majeur récurrent (Trouble unipolaire)

3.1.3. Caractéristiques psychotiques

- Présence de caractéristiques psychotiques au cours de l'épisode actuel :
 - Hallucinations
 - Visuelles Auditives ou Acoustico-verbales Olfactives Gustatives Tactiles Cénesthésiques Pas d'informations
 - Idées délirantes
 - Thème :
 - Mégalomaniaque Persécution Mystique Somatique Référence / Influence Erotomaniaque De filiation Pas d'informations
 - Mécanismes
 - Interprétatif Imaginatif Intuitif Hallucinoire Pas d'informations
 - Adhésion
 - Aucune Partielle Totale Pas d'informations

3.1.4. Risque suicidaire

- Identification d'un risque suicidaire à l'admission :
 - Admission à la suite d'une tentative de suicide
 - Idées suicidaire présentes au cours de l'hospitalisation

3.2. Comorbidités psychiatriques

- Trouble lié à l'utilisation de substances
 - Alcool : oui, non, sévère, pas d'informations
 - Cannabis : oui, non, sévère, pas d'informations
 - Tabac : oui, non, sévère, pas d'informations
 - Cocaïne : oui, non, sévère, pas d'informations
 - Autres, préciser :
- Troubles anxieux
 - Phobie sociale : oui, non
 - Trouble obsessionnel compulsif : oui, non
 - Trouble anxiété généralisée : oui, non
 - Etat de stress post-traumatique : oui, non
 - Trouble panique : oui, non
 - Agoraphobie : oui, non
- Trouble grave de la personnalité
 - Paranoïaque : oui, non

- schizoïde : oui, non
- schizotypique : oui, non
- antisociale : oui, non
- Borderline : oui, non
- Histrionique : oui, non
- Narcissique : oui, non
- Évitante : oui, non
- Dépendante : oui, non

3.2.1. Comorbidités somatiques

Pathologies somatiques chroniques associées CIM-10 : _____.____; _____.____; _____.____;

IMC : _____.____ kg·m⁻²

3.3. Antécédents familiaux de troubles psychiatriques

- Antécédents familiaux de troubles psychiatriques
 - Bipolarité
 - Suicide ou tentatives de suicide
 - Dépression
 - Schizophrénie
 - Dépendance ou abus de toxiques
 - Autres, préciser :

3.4. Antécédents personnels

Âge de début du trouble thymique : |_|_| ans

Délai avant diagnostic de trouble bipolaire |_|_| ans

Polarité du premier épisode :

- Maniaque
- Dépressive

Présence d'épisodes antérieurs : oui non

Si Oui, Type des épisodes antérieurs :

- Maniaque, nombre : |_|_|
- Dépressif, nombre : |_|_|
- Mixte, nombre : |_|_|

A déjà été hospitalisé auparavant en psychiatrie

Si Oui, âge à la première hospitalisation : |_|_| ans

Si Oui, nombre d'hospitalisations antérieures |_|_|

Pas d'informations précises mais > 3 hospitalisation

A réalisé une tentative de suicide

Si Oui, nombre de tentative de suicide |_|_|

4. Hospitalisation au cours de laquelle est instauré la Quétiapine ou un autre AP2G

4.1. Mode d'hospitalisation

- Soins libres
- ASPDT
- ASPDT en urgence
- ASPDT péril imminent
- ASPDRE

4.2. Durée d'hospitalisation

- < 2 semaines
- >2 semaines et < 1 mois
- > 1 mois et < 3 mois
- > 3mois et < 6mois
- > 6 mois

4.3. Destination à la sortie

- Retour au domicile, reprise du suivi habituel en libéral
- Retour au domicile, reprise du suivi habituel au CMP
- Retour au domicile sans suivi
- Transfert dans un autre service psychiatrique
- Autre :
- Sortie contre avis médical
- Pas d'informations

5. Traitements

5.1. Antécédents de traitements, hors hospitalisation actuelle

- Antidépresseur(s), si oui
 - ISRS
 - ISRS NA
 - Tricycliques
 - IMAO
 - Autres, préciser :
 - Pas d'informations

- Antipsychotique(s) de 1re génération, si oui
 - Clopixol
 - Fluanxol
 - Haldol
 - Autres, préciser :
 - Pas d'informations

- Antipsychotique(s) de 2^e génération, si oui
 - Olanzapine
 - Risperidone
 - Amisulpride
 - Quétiapine
 - Aripiprazole
 - Autres, préciser :
 - Pas d'informations

- Thymorégulateur(s) :
 - Carbamazépine
 - Oxcarbazépine
 - Lamotrigine
 - Lithium
 - Valproate, acides valproïque (Depakote ®, Depakine ®, Dépamide ®)
 - Topiramate
 - Autres, préciser :
 - Pas d'informations

5.2. Prescription actuel de Quétiapine ou autre AP2G :

5.2.1. Première prescription de cet AP

- oui non
- Pas d'informations

5.2.2. Prescription en monothérapie

- oui non
- Pas d'informations

5.2.3. Prescription en bithérapie ou +

- oui non
- Pas d'informations

si oui, associé avec le ou lesquel(s) traitements :

- Halopéridol, posologie : ___
- Autre antipsychotique de 1^{re} génération
- Olanzapine, posologie : ___
- Risperidone, posologie : ___
- Amisulpride, posologie : ___
- Quétiapine, posologie : ___
- Aripiprazole, posologie : ___
- Clozapine, posologie : ___
- Carbamazépine, posologie : ___
- Oxcarbazépine, posologie : ___
- Lamotrigine, posologie : ___

- Lithium, posologie : ___
- Valproate, acides valproïque (Depakote ®, Depakine ®, Dépamide ®), posologie : _
- Topiramate, posologie : ___
- Antidépresseurs, posologie : ___

Le traitement associé :

- a été introduit pendant cette hospitalisation
- était déjà présent à l'admission

5.2.4. Prescription en relai d'un autre traitement de fond

- Oui Non

Si Oui, lequel :

- Halopéridol, posologie : ___
- Autre antipsychotique de 1re génération
- Olanzapine, posologie : ___
- Risperidone, posologie : ___
- Amisulpride, posologie : ___
- Quétiapine, posologie : ___
- Aripiprazole, posologie : ___
- Clozapine, posologie : ___
- Carbamazépine, posologie : ___
- Oxcarbazépine, posologie : ___
- Lamotrigine, posologie : ___
- Lithium, posologie : ___
- Valproate, acides valproïque (Depakote ®, Depakine ®, Dépamide ®), posologie : _
- Topiramate, posologie : ___
- Antidépresseurs, posologie : ___

Motif du relai :

- inefficacité/ rechute sous traitement
- intolérance/ EI, préciser : _____
- autres : _____

Le traitement relayé :

- était déjà présent à l'admission
- a été introduit pendant l'hospitalisation

5.2.5. Ajout d'un autre traitement de fond en association secondairement

- oui non

si oui, lequel :

- Halopéridol, posologie : ___
- Autre antipsychotique de 1re génération
- Olanzapine, posologie : ___
- Risperidone, posologie : ___
- Amisulpride, posologie : ___
- Quétiapine, posologie : ___

- Aripiprazole, posologie : ___
- Clozapine, posologie : ___
- Carbamazépine, posologie : ___
- Oxcarbazépine, posologie : ___
- Lamotrigine, posologie : ___
- Lithium, posologie : ___
- Valproate, acides valproïque (Depakote ®, Depakine ®, Dépamide ®), posologie : _
- Topiramate, posologie : ___
- Antidépresseurs, posologie : ___

Préciser pourquoi :

5.3. Coprescription au cours de l'hospitalisation :

5.3.1. Traitements symptomatiques

- Loxapine, posologie : ___
- Lévomépromazine, posologie : ___
- Cyamémazine, posologie : ___
- Alimémazine, posologie : ___
- Hydroxyzine, posologie : ___
- Hypnotiques, posologie : ___
- Benzodiazépines (hors hypnotiques), posologie : ___
- Correcteurs, posologie : ___

5.3.2. Traitements somatiques

- Cardiologique, depuis ___
- Respiratoire, depuis ___
- Digestif ou urinaires, depuis ___
- Métabolisme et endocriniens, depuis ___
- Anti infectieux, antibiotiques, depuis ___
- Dermatologies, depuis ___
- Autres :

5.4. Efficacité et tolérance du traitement AP prescrit

Evolution de l'état clinique au cours de l'hospitalisation : (=CGI-S)

- Forte amélioration
- Amélioration modérée
- Faible amélioration
- Stable
- Faible Dégradation
- Dégradation modérée
- Forte dégradation
- Pas d'informations

- Présence d'EI :
si oui, préciser le ou lesquels :

5.5. Mode d'utilisation de l'antipsychotique

Cinétique d'instauration à dose efficace de l'antipsychotique

- Instauration progressive
- D'emblée à posologie efficace
- Pas d'informations

Posologie efficace : ____ mg / jour

5.6. Devenir du traitement antipsychotique

- Maintien
si oui, posologie à la sortie : ____ mg / jour.

Durée du traitement: |_|_|_|_| semaines
 Pas d'informations

- Switch pour un autre traitement
si oui, préciser motif :
 - inefficacité
 - inobservance
 - effet indésirable
si oui, lequel :
- Pas d'informations

Durée du traitement: |_|_|_|_| semaines
 Pas d'informations

- Arrêt du traitement
Si oui, préciser motif :
 - inefficacité
 - inobservance
 - effet indésirable
si oui, lequel :
- Pas d'informations

Durée du traitement: |_|_|_|_| semaines
 Pas d'informations

Bibliographie

1. World Health Organization. Mental health action plan 2013 - 2020 Share.
2. Vieta E, Sanchez-Moreno J. Acute and long-term treatment of mania. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(2):165–79.
3. Muneer A. Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol*. 2015 Apr 30;13(1):25–35.
4. Delay J, Deniker P. Psycho-pharmacologie et médicaments psychiatriques. *Acquis Médicales Récent*. 1957;195–207.
5. Jibson MD, Tandon R. New atypical antipsychotic medications. *J Psychiatr Res*. 1998 Aug;32(3-4):215–28.
6. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789–96.
7. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
8. Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2012 Jun;18(5 Suppl B):S1–20.
9. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002 Apr;159(4 Suppl):1–50.
10. Robert M. A. Hirschfeld, M.D. American Psychiatric Association. Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, 2nd edition. *Am J Psychiatry*. 2005;
11. HAS. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Guide médecin - Affection longue durée. 2009.
12. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, 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 Apr;14(3):154–219.
13. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, 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 Feb;15(1):1–44.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder (update): the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. (Clinical Guideline 185.) 2014.
15. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2009 Jun;23(4):346–88.
16. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;(439):27–46.
17. HAS. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Liste des actes et prestations. Guide Affection longue durée. 2012.
18. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, 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 Mar;11(2):81–109.

19. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334–85.

20. American Psychiatric Association (APA) (2010) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010. Available at: <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>.

21. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2015 May;29(5):459–525.

22. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition) [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2010 [cited 2016 Feb 7]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63748/>

23. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord*. 2009 Oct;117 Suppl 1:S26–43.

24. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2015 Feb;16(2):76–95.

25. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1065592/fr/xeroquel. 2011.

26. HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf. 2011.

27. Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010 Oct;19(10):1187–204.

28. STAHL Stephen M. Psychopharmacologie essentielle (4^o Éd.): Bases neuroscientifiques et applications pratiques. LAVOISIER. 2016;

29. Franck N., Thibaut F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Psychiatrie, 37-860-B-10, 2005.

30. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR, et al. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2011 Feb;14(1):131–42.

31. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or

- lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005 Jan;66(1):111–21.
32. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005 Jul;162(7):1351–60.
 33. Ketter TA, Miller S, Dell’Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. *J Affect Disord*. 2016 Feb;191:256–73.
 34. 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 Nov;72(11):1452–64.
 35. Bond DJ, Kauer-Sant’Anna M, Lam RW, Yatham LN. Weight gain, obesity, and metabolic indices following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *J Affect Disord*. 2010 Jul;124(1-2):108–17.
 36. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 1999;25(2):201–22.
 37. Daglas R, Cotton SM, Allott K, Yücel M, Macneil CA, Hasty MK, et al. A single-blind, randomised controlled trial on the effects of lithium and quetiapine monotherapy on the trajectory of cognitive functioning in first episode mania: A 12-month follow-up study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2016 Jan;31:20–8.
 38. Harvey PD, Hassman H, Mao L, Gharabawi GM, Mahmoud RA, Engelhart LM. Cognitive functioning and acute sedative effects of risperidone and quetiapine in patients with stable bipolar I disorder: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Psychiatry*. 2007 Aug;68(8):1186–94.
 39. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. 2011 Dec;52(6):613–22.
 40. Verdoux, H. Les médicaments psychotropes : les thymorégulateurs. Lavoisier; 2013. 297 p.
 41. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
 42. ANSM, affsaps. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. 2010;
 43. Llorca P-M, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard J-A, et al. [Screening and management of bipolar disorders: results]. *L’Encéphale*. 2010 Mar;36 Suppl 4:S86–102.
 44. Li H, Ma C, Wang G, Zhu X, Peng M, Gu N. Response and remission rates in Chinese patients with bipolar mania treated for 4 weeks with either quetiapine or lithium: a randomized and double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):1–10.
 45. DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;45(3):305–13.
 46. Feifel D, Galangue B, Macdonald K, Cobb P, Dinca A, Becker O, et al. A Naturalistic, Single-blind Comparison of Rapid Dose Administration of Divalproex ER Versus Quetiapine in Patients with Acute Bipolar Mania. *Innov Clin Neurosci*. 2011 Jan;8(1):29–

47. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2005 Oct;15(5):573–85.
48. Cutler AJ, Datto C, Nordenhem A, Minkwitz M, Acevedo L, Darko D. Extended-release quetiapine as monotherapy for the treatment of adults with acute mania: a randomized, double-blind, 3-week trial. *Clin Ther*. 2011 Nov;33(11):1643–58.
49. Pathak S, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski J, Delbello MP. Efficacy and safety of quetiapine in children and adolescents with mania associated with bipolar I disorder: a 3-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013 Jan;74(1):e100–9.
50. Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jun;21(6):923–34.
51. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 8;378(9799):1306–15.
52. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2011 Jan;36(2):375–89.
53. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Oct;41(10):1216–23.
54. Yatham LN, Vieta E, Young AH, Möller H-J, Paulsson B, Vågerö M. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Jul;22(4):212–20.
55. Sachs G, Chengappa KNR, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004 Jun;6(3):213–23.
56. Bourin MS, Severus E, Schronen JP, Gass P, Szamosi J, Eriksson H, et al. Lithium as add-on to quetiapine XR in adult patients with acute mania: a 6-week, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:14.
57. Pae C-U, Nassir Ghaemi S, Kim T-S, Kim J-J, Lee S-J, Lee C-U, et al. Rapid titration versus conventional titration of quetiapine in the treatment of bipolar mania: a preliminary trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005 Nov;20(6):327–30.
58. Suppes T, Ketter TA, Gwizdowski IS, Dennehy EB, Hill SJ, Fischer EG, et al. First controlled treatment trial of bipolar II hypomania with mixed symptoms: quetiapine versus placebo. *J Affect Disord*. 2013 Aug 15;150(1):37–43.
59. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jan;115(1):12–20.
60. Ketter TA. Monotherapy versus combined treatment with second-generation antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 5:9–15.
61. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen*

Psychiatry. 2002 Jun;59(6):530–7.

62. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, Tohen M, Bowden CL. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry*. 2010 Jun;18(3):143–57.
63. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):769–82.
64. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Nov;60(11):1079–88.
65. Vieta E, Calabrese JR, Goikolea JM, Raines S, Macfadden W, BOLDER Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9(4):413–25.
66. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):106–15.
67. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):150–62.
68. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, 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 Feb;71(2):163–74.
69. Kim SJ, Lee YJ, Lee Y-JG, Cho S-J. Effect of quetiapine XR on depressive symptoms and sleep quality compared with lithium in patients with bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014 Mar;157:33–40.
70. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2014 Mar;47(2):43–52.
71. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2011 Feb;23(1):17–24.
72. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jan;3(1):31–9.
73. Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:827–38.
74. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord*. 2003 Sep;76(1-3):267–71.
75. 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 Feb;15(2):96–112.
76. Nierenberg AA, Sylvia LG, Leon AC, Reilly-Harrington NA, Shesler LW, McElroy SL, et al. Clinical and Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness for Bipolar Disorder (Bipolar CHOICE): a pragmatic trial of complex treatment for a complex disorder. *Clin Trials Lond Engl*. 2014 Feb;11(1):114–27.
77. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. 2016 Feb;15(1):53–8.
78. Sokolski KN, Denson TF. Adjunctive quetiapine in bipolar patients partially responsive to lithium or valproate. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Aug;27(5):863–6.
79. Suppes T, Kelly DI, Keck PE, McElroy SL, Altshuler LL, Mintz J, et al. Quetiapine for the continuation treatment of bipolar depression: naturalistic prospective case series from the Stanley Bipolar Treatment Network. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Nov;22(6):376–81.
80. Hardoy MC, Garofalo A, Carpiniello B, Calabrese JR, Carta MG. Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 2005 Jul 18;1:7.
81. Altamura AC, Mundo E, Dell’Osso B, Tacchini G, Buoli M, Calabrese JR. Quetiapine and classical mood stabilizers in the long-term treatment of Bipolar Disorder: a 4-year follow-up naturalistic study. *J Affect Disord*. 2008 Sep;110(1-2):135–41.
82. Ittasakul P, Johnson KR, Srivastava S, Childers ME, Brooks JO, Hoblyn JC, et al. Effectiveness of quetiapine plus lamotrigine maintenance therapy in challenging bipolar disorder patients. *J Affect Disord*. 2012 Mar;137(1-3):139–45.
83. 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 Aug;109(3):251–63.
84. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B, Trial 127 Investigators. 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 Apr;166(4):476–88.
85. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2013 Nov;30(11):1089–98.
86. Vieta E, Suppes T, Ekholm B, Udd M, Gustafsson U. Long-term efficacy of quetiapine in combination with lithium or divalproex on mixed symptoms in bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2012 Dec 15;142(1-3):36–44.
87. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2011 Sep;14(8):1029–49.
88. Haute Autorité de Santé. AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE.Xeroquel.8 juin 2011.

89. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H, et al. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*. 2009 Jun;14(6):299–313.
90. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*. 2011 Jan;128(1-2):83–94.
91. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2013 Aug;21(8):769–84.
92. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):526–39.
93. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, Martin SD. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry*. 2012;12:160.
94. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008121.
95. Holtzmann J, Richieri R, Saba G, Allaili N, Bation R, Moliere F, et al. [How to define treatment-resistant depression?]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2016 Mar;45(3):354–9.
96. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Apr;70(4):540–9.
97. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2010 Aug;13(7):917–32.
98. Thase ME, Montgomery S, Papakostas GI, Bauer M, Trivedi MH, Svedäter H, et al. Quetiapine XR monotherapy in major depressive disorder: a pooled analysis to assess the influence of baseline severity on efficacy. *Int Clin Psychopharmacol*. 2013 May;28(3):113–20.
99. Bauer M, McIntyre RS, Szamosi J, Eriksson H. Evaluation of adjunct extended-release quetiapine fumarate on sleep disturbance and quality in patients with major depressive disorder and an inadequate response to on-going antidepressant therapy. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2013 Sep;16(8):1755–65.
100. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study.

Depress Anxiety. 2007;24(7):487–94.

101. Quante A, Regen F, Schindler F, Volkmer K, Severus E, Urbanek C, et al. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatr Danub*. 2013 Sep;25(3):214–20.

102. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009 Sep;166(9):980–91.

103. Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al*. 2014 Jul;47(7):605–16.

104. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403.

105. Dorée J-P, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, et al. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin*. 2007 Feb;23(2):333–41.

106. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015 Apr;76(4):e487–98.

107. Bauer M, Dell’osso L, Kasper S, Pitchot W, Dencker Vansvik E, Köhler J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):209–19.

108. Turner P, Kantaria R, Young AH. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2014 Feb;28(2):85–98.

109. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety*. 2010 Oct;27(10):964–76.

110. Doumy O, Bennabi D, El-Hage W, Allaïli N, Bation R, Bellivier F, et al. [Potentiation strategies]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2016 Mar;45(3):333–44.

111. De Carvalho W, Nuss P, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze J-Y, et al. [Who are patients suffering from bipolar disorders in France? The TEMPPPO survey: patients’ sociodemographic and clinical characteristics data]. *L’Encéphale*. 2012 Jun;38(3):211–23.

112. Nuss P, de Carvalho W, Blin P, Arnaud R, Filipovics A, Loze J-Y, et al. [Treatment practices in the management of patients with bipolar disorder in France. The TEMPPPO study]. *L’Encéphale*. 2012 Feb;38(1):75–85.

113. Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, Figueira ML, Langosch JM, Souery D, et al. [Therapeutic management of bipolar disorder in France and Europe: a multinational longitudinal study (WAVE-bd)]. *L’Encéphale*. 2014 Oct;40(5):392–400.

114. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DPJ. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(12):e006135.
115. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):19–32.
116. Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, Ghaemi SN, Joffe H, Kim DR, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord*. 2005 Oct;7(5):465–70.
117. Frías Á, Baltasar I, Birmaher B. Comorbidity between bipolar disorder and borderline personality disorder: Prevalence, explanatory theories, and clinical impact. *J Affect Disord*. 2016 Sep 15;202:210–9.
118. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M, Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016 Jul 9;
119. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R, Mouren-Siméoni MC, Bouvard M, Allilaire JF, et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*. 2000 Jun;58(3):215–21.
120. HAS. *Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours*. 2014;

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 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.

La place de la Quétiapine par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération dans les troubles de l'humeur

Revue de la littérature accompagnée d'une étude descriptive et comparative

Résumé:

Introduction : La Quétiapine occupe une place particulière parmi les autres antipsychotiques dans les troubles de l'humeur de par ses propriétés antidépressives. À travers notre revue de la littérature, nous avons vu la place de plus en plus importante qu'occupent les antipsychotiques dans les recommandations internationales pour les troubles de l'humeur. Dans le trouble unipolaire, on ne retrouve pas d'efficacité supplémentaire en potentialisation d'un traitement antidépresseur, par rapport aux autres antipsychotiques. Les études cliniques nous montrent l'efficacité de la Quétiapine seule ou en association à un thymorégulateur dans le trouble bipolaire. Ainsi il existe des preuves en faveur des qualités thymorégulatrices de la Quétiapine mais la tolérance au long cours pose encore question.

Objectifs : Les objectifs de notre étude sont d'étudier la prescription de la Quétiapine chez des patients hospitalisés pour un trouble bipolaire ou unipolaire de l'humeur dans un pôle universitaire de psychiatrie afin de préciser son mode d'utilisation, d'évaluer son efficacité, sa tolérance et de la comparer aux autres antipsychotiques de seconde génération (AP2G).

Méthode : La population est constituée de 115 patients hospitalisés pour un trouble de l'humeur dans les unités du pôle universitaire de psychiatrie du Centre Hospitalier Charles Perrens à Bordeaux, sur la période allant de janvier 2014 à décembre 2014. Deux groupes de patients y sont comparés : les patients pour lesquels la Quétiapine a été initiée et ceux pour lesquels un autre AP2G a été initié pendant l'hospitalisation.

Résultats : La Quétiapine apparaît significativement plus prescrite que les autres AP2G lors d'un épisode dépressif ($p=0,0001$) ; elle est au contraire beaucoup moins utilisée dans la manie. Elle est majoritairement prescrite à des patients souffrant d'un trouble bipolaire à polarité dépressive prédominante ($p=0,02$).

Conclusion : La Quétiapine est un traitement fréquemment utilisé dans la dépression bipolaire mais notre étude reste limitée, elle ne permet pas de conclure sur l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer ces données et nous devons rester prudents par rapport à la généralisation de l'usage des antipsychotiques dans les troubles de l'humeur.

MOTS-CLÉS : Quétiapine, Antipsychotiques de seconde génération, Trouble de l'humeur, Trouble bipolaire, Thymorégulateurs, Antipsychotiques, Dépression bipolaire, Pharmacopépidémiologie.

DISCIPLINE : PSYCHIATRIE

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux