



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

La pharmaco-épidémiologie dans les pathologies psychiatriques sévères.

Présentée et soutenue publiquement le 04/06/2019 à 14H
au Pôle Formation

Par Alice Demesmaeker

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume Vaiva

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Ali Amad

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	7
<i>I. 1. Définition de la pharmaco-épidémiologie</i>	9
<i>I. 2. Définition des pathologies psychiatriques sévères</i>	10
Critères d'un épisode de manie	15
Critères d'un épisode d'hypomanie	16
<i>I. 3. Epidémiologie des pathologies psychiatriques sévères</i>	17
<i>I. 4. Enjeux de la pharmaco-épidémiologie des troubles psychiatriques sévères</i>	18
II. REVUE DE LA LITTERATURE - LA PHARMACOEPIDEMOLOGIE DANS LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES SEVERES	23
<i>II. 1. La Clozapine</i>	25
II.1.1. Prévalence d'utilisation de la clozapine	26
II.1.2. Facteurs associés à la prescription	30
II.1.3. Efficacité de la clozapine	31
II.1.4. Effets secondaires	34
II.1.5. Clozapine et suicide	35
II.1.6. Mortalité sous clozapine	36
<i>II. 2. Le lithium</i>	38
II.2.1. Utilisation du lithium	38
II.2.2. Efficacité du lithium	42
II.2.3. Facteurs associés à la réponse au traitement	48
II.2.4. Surveillance de la tolérance du traitement	50
II.2.5. Effets secondaires	53
II.2.6. Lithium et suicide	57
<i>II. 3. Les IMAO</i>	58
II.3.1. Utilisation des IMAO	59
II.3.2. Efficacité des IMAO	

	60
<i>II. 4. Les tricycliques</i>	62
II.4.1. Utilisation des tricycliques	63
II.4.2. Efficacité des tricycliques	64
II.4.3. Effets secondaires des tricycliques	67
III. PLACE DE L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE EN PSYCHIATRIE	71
<i>III. 1. Les conditions techniques de réalisation de l'ECT</i>	75
<i>III. 2. Hypothèses des mécanismes d'action de l'ECT</i>	77
<i>III. 3. Une hétérogénéité des pratiques</i>	79
III.3.1. Une hétérogénéité dans le recours à l'ECT	79
III.3.2. Les conditions techniques de réalisation de l'ECT	81
III.3.3. Une hétérogénéité dans les indications	82
<i>III. 4. Description de l'activité au CHRU de Lille</i>	85
III.4.1. Indications d'ECT en 2017	85
III.4.1. Indications d'ECT en 2018	87
<i>III. 5. Répartition de l'ECT dans les Hauts-de-France</i>	90
III.5.1. Introduction	90
III.5.2. Méthode	91
III.5.3. Résultats	91
III.5.4. Discussion	93
III.5.5. Conclusion	94
IV. DISCUSSION	95
V. PERSPECTIVES	100
<i>V. 1. Contexte de l'étude</i>	100
<i>V. 2. Matériel et méthodes</i>	103
<i>V. 3. Analyses</i>	104
<i>V. 4. Impacts et retombées du projet</i>	105
VI. CONCLUSION	107

I. INTRODUCTION

La régulation de la prescription et l'utilisation à bon escient des psychotropes est en France un défi majeur pour les années à venir. L'étude ESEMed qui a été menée dans les pays européens au début des années 2000 montrait alors que la France se situait au premier rang de la consommation de psychotropes en Europe avec environ 19% de consommateurs suivie de l'Espagne (15,5%), de l'Italie (13,7%) et de la Belgique (13,2%). Les consommations d'anxiolytiques et d'antidépresseurs étaient les plus fréquentes (9,8 % et 3,7% respectivement) (1). Ces résultats ont été confirmés par des études portant sur les données des Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) qui mettaient en évidence que 24,5% des assurés avaient bénéficié d'au moins une prescription de psychotrope en 2000. Les anxiolytiques étaient alors majoritairement prescrits (17,4%) puis les antidépresseurs (9,7%) et les hypnotiques (8,8%).

En 2010, selon le baromètre de santé, en France, les classes de psychotropes les plus usitées, selon leur prévalence, au cours de l'année étaient : les anxiolytiques (10,4 %), les hypnotiques (6,3 %), les antidépresseurs (6,2 %), les thymorégulateurs (0,7 %) et les antipsychotiques (0,9 %) (2).

Les anxiolytiques les plus fréquemment consommés, en France, sont les benzodiazépines avec 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques vendues en 2015 (3). Une augmentation des doses journalières délivrées d'antidépresseurs a également été constatée, entre les années 2000 et 2009, passant de 39,5 à 49,8 doses par 1000 habitants. Mais contrairement à l'idée qui a été véhiculée, ce n'est pas en France que les consommations d'antidépresseurs sont les plus élevées mais en Islande et en Australie (129,6 doses et 104,2 doses par 1000 habitants en 2015 respectivement) (4).

De plus, la hausse des prescriptions d'antipsychotiques de seconde génération pose également question lorsque l'on connaît les effets secondaires induits par ces molécules. Ce phénomène peut s'expliquer aisément par l'élargissement des indications ayant obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et la prescription chez les enfants et les adolescents hors AMM (5).

Par ailleurs, lorsque l'on s'intéresse à l'adéquation entre le diagnostic psychiatrique établi et le traitement qui a été administré au patient, les résultats obtenus sont également questionnants. Une étude française a analysé la congruence entre le diagnostic psychiatrique évalué par le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) et la prescription de psychotropes (6). Cette étude retrouvait que plus de 50% des sujets avec un diagnostic psychiatrique selon le MINI n'avaient jamais consommé de traitement à visée psychotrope et seulement un tiers des patients avec un trouble de l'humeur bénéficiaient d'un antidépresseur. De manière contradictoire, les sujets qui ne présentaient pas de trouble selon le MINI avaient consommé dans 25% des cas un neuroleptique, dans 30% des cas un thymorégulateur et dans un peu moins de 50% des cas des antidépresseurs ou anxiolytiques.

Ces constats ont pu être établis, en partie, grâce à l'essor de la pharmaco-épidémiologie et notamment l'étude de l'utilisation des traitements à visée psychotrope. La suite de notre propos sera consacrée à l'utilisation de la pharmaco-épidémiologie en psychiatrie et plus particulièrement dans les pathologies psychiatriques sévères.

Afin de nous intéresser à l'utilisation de l'épidémiologie et la pharmaco-épidémiologie des pathologies psychiatriques sévères et leurs traitements, il convient de définir les différents termes utilisés.

I. 1. Définition de la pharmaco-épidémiologie

La pharmacologie est en somme la science du médicament. Il s'agit d'une vaste discipline qui s'intéresse à l'étude des mécanismes d'action du médicament, la définition de ses conditions d'utilisation, l'évaluation de son efficacité et de sa sécurité d'emploi. Elle comprend plusieurs entités : la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la pharmacologie expérimentale, la pharmacologie clinique, la pharmacovigilance, la pharmacogénétique, la pharmaco-économie et enfin la pharmaco-épidémiologie.

L'épidémiologie a été définie, à son tour, comme « un raisonnement et une méthode propres au travail objectif en médecine et dans d'autres sciences de la santé, appliqués à la description des phénomènes de santé, à l'explication de leur étiologie, et à la recherche des méthodes d'intervention les plus efficaces ». Classiquement, on distingue l'épidémiologie descriptive, évaluative et analytique. L'épidémiologie descriptive décrit la fréquence et la répartition de phénomènes de santé ou de déterminants de santé dans les populations, l'épidémiologie évaluative démontre l'efficacité de l'intervention et l'épidémiologie analytique estime le lien entre l'exposition à certains facteurs et la survenue ultérieure de maladie.

La pharmaco-épidémiologie est donc une branche de la pharmacologie qui

utilise les méthodes et les raisonnements de l'épidémiologie. En effet, elle permet l'étude de l'utilisation et des effets des médicaments dans une grande population ainsi qu'une quantification des risques qu'il serait impossible d'obtenir à partir des notifications spontanées obtenues en pharmacovigilance et constitue donc un apport majeur à cette discipline (7,8).

I. 2. Définition des pathologies psychiatriques sévères

La nécessité de définir les pathologies psychiatriques selon leur gravité a émergé dans les années 1970 après les désinstitutionnalisations des patients et l'émergence des traitements psychotropes (9). Les troubles mentaux sévères ou « Severe Mental Illness (SMI) » concernaient alors les patients institutionnalisés en fonction du diagnostic établi, de la durée de la maladie et du retentissement fonctionnel. La définition suivante : « personnes qui ont des troubles sévères et persistants qui résultent en premier lieu d'une maladie mentale » était communément admise.

En 1987, un groupe de travail sponsorisé par le National Institute of Mental Health (NIMH) a redéfini les SMI selon 3 critères :

- psychose ou un trouble de la personnalité « non organique »
- durée prolongée ou nécessitant un traitement au long cours
- au moins 3 de ces critères : comportement social nécessitant l'aide d'un système de soins, incapacité à demander de l'aide, altération des activités quotidiennes et des besoins fondamentaux, altération du fonctionnement social, performances altérées dans le travail, performances altérées dans les

activités, dépendance aux traitements et aides psychosociales, vulnérabilité au stress et handicap qui altère l'autonomie.

Par la suite, plusieurs définitions ont été données au terme « trouble psychiatrique sévère ». Au Royaume-Uni, par exemple, un patient est caractérisé comme atteint d'un trouble mental sévère selon son recours aux soins psychiatriques comme notamment les hospitalisations multiples ou au long cours (plus de 1 à 2 ans), le recours à des services sociaux, à des services d'aide au logement et à l'emploi et à des services de justice pénale. D'autre part, dans un instrument d'étude fréquemment utilisé, le World Mental Health Composite International Diagnostic Interview (CIDI), la sévérité est définie à l'aide d'un algorithme : avoir un trouble mental depuis au moins 12 mois et avoir eu au cours des 12 mois précédents : un épisode de manie, une tentative de suicide, au moins deux déficiences fonctionnelles graves (Sheehan Disability Scales) ou un score inférieur ou égal à 50 au Global Assessment of Functioning (GAF).

De nos jours, le trouble mental sévère est défini par le NIMH comme « un trouble mental, comportemental ou émotionnel entraînant une déficience fonctionnelle grave, qui interfère ou limite considérablement une ou plusieurs activités majeures de la vie ». Aux Etats-Unis, cette définition concernerait environ 5% de la population générale adulte souffrant majoritairement d'un trouble du spectre psychotique, d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) sévère ou d'un trouble bipolaire sévère.

Le terme de trouble psychiatrique sévère ou SMI fera donc référence par la suite à: la schizophrénie, l'EDC sévère et le trouble bipolaire sévère de type 1 et 2 selon les définitions actuelles du DSM-5 et associée à une déficience fonctionnelle grave afin d'être en accord avec la définition du NIMH (Tableau 1, 2, 3 et 4

respectivement).

Tableau 1. Critères DSM-5 de la schizophrénie

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1. Idées délirantes
2. Hallucinations
3. Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
4. Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
5. Symptômes négatifs (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle, *aboulie*)

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Tableau 2. Critères DSM-5 de l'épisode dépressif caractérisé

A. Au moins 5 des symptômes suivants ont été présents durant la même période de deux semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement précédent : au moins un de ces symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

Remarque : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement attribuables à une autre condition médicale.

1. Humeur dépressive présente la plus grande partie de la journée, presque tous les jours, comme signalée par la personne (p. ex., se sent triste, vide, désespérée) ou observée par les autres (p. ex., pleure). (Remarque : Chez les enfants et les adolescents, peut être une humeur irritable.)
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes, les activités, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
3. Perte de poids significative en l'absence de régime ou gain de poids (p. ex., changement de poids excédant 5 % en un mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (Remarque : Chez les enfants, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.)
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (observable par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Remarque : Les critères A à C représentent un épisode de dépression majeure.

D. L'apparition de l'épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou d'épisode hypomaniaque.

Remarque : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes similaires à la

manie ou l'hypomanie sont induits par une substance ou sont imputables aux effets physiologiques d'une autre condition médicale.

Spécificateurs

Le diagnostic est généralement accompagné des spécificateurs de sévérité et d'évolution suivants :

- épisode unique ou récurrent ;
- léger, modéré ou sévère, avec caractéristiques psychotiques ;
- en rémission partielle ou en rémission complète.

Les spécificateurs suivants qui s'appliquent sont aussi ajoutés :

- avec détresse anxieuse ;
- avec des caractéristiques mixtes (présence de certains symptômes de manie/hypomanie) ;
- avec des caractéristiques mélancoliques ;
- avec des caractéristiques atypiques ;
- avec des caractéristiques psychotiques (délires, hallucinations) congruentes à l'humeur ;
- avec des caractéristiques psychotiques non congruentes à l'humeur ;
- avec catatonie ;
- avec l'apparition péripartum (dépression postnatale ou postpartum) ;
- avec motif saisonnier (dépression saisonnière, épisode récurrent seulement).

Tableau 3. Critères DSM-5 du trouble bipolaire de type 1

- A. Les critères d'au moins un épisode de manie doivent être rencontrés.
- B. La survenue d'épisode(s) de manie et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.

Pour un diagnostic de trouble bipolaire de type 1, les critères suivants d'un épisode de manie doivent être rencontrés. Un tel épisode peut, ou non, avoir été précédé ou être suivi par un ou des épisode(s) de dépression majeure ou d'hypomanie.

Critères d'un épisode de manie

- A. Une période nettement délimitée d'au moins 1 semaine (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire) d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie dirigée vers un but, de façon persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) sont présents à un niveau significatif et représentent un changement notable par rapport au comportement habituel :
 - 1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
 - 2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - 3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - 4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
 - 5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
 - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
 - 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation (afin d'éviter de se nuire à soi-même ou aux autres), ou il y a présence de caractéristiques psychotiques (idées délirantes, hallucinations et trouble de la pensée formelle).
- D. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

Tableau 4. Critères DSM-5 du trouble bipolaire de type 2

- A. Les critères d'au moins un épisode d'hypomanie ET d'au moins un épisode de dépression majeure, actuels ou passés, sont rencontrés.
- B. Il n'y a jamais eu d'épisode de manie.
- C. La survenue des épisode(s) d'hypomanie et de dépression majeure n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble du spectre schizophrénique et un autre trouble psychotique.
- D. Les symptômes de dépression ou l'imprévisibilité causée par la fréquente alternance entre périodes de dépression et d'hypomanie provoquent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux ou professionnels ou d'autres domaines importants.

Critères d'un épisode d'hypomanie

- A. Une période nettement délimitée, d'au moins 4 jours consécutifs, d'humeur anormalement élevée, expansive ou irritable, et d'augmentation anormale de l'activité ou de l'énergie, de persistante, la plus grande partie de la journée, presque tous les jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur et d'énergie ou d'activité accrue, 3 (ou plus) des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté, ont représenté un changement notable par rapport au comportement habituel et ont été présents à un niveau significatif :
 - 1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur.
 - 2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - 3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - 4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées s'emballent.
 - 5. Distractibilité rapportée ou observée (p. ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
 - 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (sociale, professionnelle, scolaire ou sexuelle) ou agitation psychomotrice (activité sans but).
 - 7. Engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., s'engager dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffèrent de celui de la personne hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et le changement dans le fonctionnement sont manifestes pour les autres.
- E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter une hospitalisation. S'il y a des caractéristiques psychotiques, l'épisode est, par définition, maniaque (et non hypomaniaque).

F. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (drogue prêtant à abus, médicament, ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale.

I. 3. Epidémiologie des pathologies psychiatriques sévères

En 2012, une étude qui s'est intéressée à la prévalence des troubles psychotiques en France métropolitaine retrouvait que 235 000 patients, soit 3,7 pour 1000 habitants, avaient été hospitalisés dans un établissement psychiatrique (10). Ces patients étaient pris en charge pour une schizophrénie dans 62 % des cas avec des prévalences de schizophrénie deux fois plus élevées chez les hommes que chez les femmes. La prévalence du suivi en établissement spécialisé était plus accrue entre 30 et 45 ans chez les hommes (8,8 pour 1000 habitants) et entre 40 et 60 ans chez les femmes (5,1 pour 1000 habitants).

Postérieurement, en 2016, aux Etats-Unis, le NIMH relevait qu'environ 10,4 millions d'adultes âgés de 18 ans ou plus atteints d'un SMI soit 4,2% de la population (11,12). Cette prévalence était plus élevée chez les femmes (5,3%) que chez les hommes (3,0%). Les adultes âgés de 18 à 25 ans avaient la prévalence la plus élevée de trouble mental sévère (5,9%) par rapport aux adultes âgés de 26 à 49 ans et ceux de 50 ans et plus (5,3% et 2,7% respectivement).

Le National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) est un sondage annuel mené par le Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) depuis 1971. Ce sondage recueille des données sur les traitements reçus au cours de l'année écoulée par des adultes américains atteints d'une pathologie psychiatrique sévère. En 2016, 6,7 millions des ces adultes (soit 64,8%)

ont reçu un traitement psychotrope au cours de la dernière année. Les femmes ont consommé plus de psychotropes (68,8%) par rapport aux hommes (57,4%). Les adultes âgés de 18 à 25 ans bénéficiaient moins de la prescription d'un traitement psychotrope (51,5%) que ceux âgés de 26 à 49 ans (66,1%) et de 50 ans et plus (71,5%).

I. 4. Enjeux de la pharmaco-épidémiologie des troubles psychiatriques sévères

Le développement de la pharmaco-épidémiologie des psychotropes a permis la mise en évidence de l'efficacité de ces traitements au niveau populationnel dans les conditions réelles d'utilisation, mais aussi de la prévalence de leur utilisation, des effets secondaires et de la surmortalité induite par leur consommation.

Par exemple, l'espérance de vie des personnes souffrant d'un trouble psychiatrique sévère a fait l'objet de plusieurs études qui retrouvaient des résultats identiques. En effet, l'espérance de vie serait réduite d'environ 20 ans pour les hommes et 15 ans pour les femmes souffrant d'un trouble psychiatrique sévère par rapport à la population générale (13–15). D'autres travaux identifiaient également un taux de mortalité deux à cinq fois supérieur à celui de la population générale ainsi qu'un risque de mortalité 20 fois plus élevé chez les patients âgés de 35 à 45 ans (16,17).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour tenter d'expliquer la diminution de l'espérance de vie chez les personnes souffrant d'un trouble psychiatrique sévère. Ce risque accru de mortalité serait lié à une forte consommation de tabac,

aux effets secondaires des psychotropes et à un accès réduit aux soins qui engendreraient une surmortalité d'origine cardio-vasculaire et une augmentation des cancers (14,18–20). C'est ainsi qu'une étude française menée en 2014 déterminait que le cancer était la première cause de décès chez les patients souffrant d'un trouble mental sévère (26% des cas) suivi par les maladies cardiovasculaires (20 % des décès). Enfin, les décès par suicide ou d'une cause accidentelle étaient la troisième cause de décès dans cette population spécifique où environ 10% des patients décédaient par suicide (17).

Le risque d'apparition d'un syndrome métabolique chez les patients traités par un antipsychotique qui a également été démontré. Les patients traités par Clozapine ayant les taux les plus élevés de syndrome métabolique (51.9%) et ceux sans traitement ayant les taux les plus bas (20.2%)(19). La mise en évidence de ce constat a permis une meilleure prise en charge des facteurs de risque avec pour objectif de diminuer la morbi-mortalité cardio-vasculaire occasionnée par la prescription d'antipsychotiques.

D'autre part, la prise de certains médicaments peut être considérée comme un facteur protecteur de suicide ou à l'inverse comme un facteur de risque de passage à l'acte dans certaines situations. En effet, les effets anti-suicide de certains médicaments psychotropes dont le lithium et la clozapine ont été démontrés depuis de nombreuses années ainsi que l'effet bénéfique du traitement pharmacologique de l'épisode dépressif dans la récurrence de tentative de suicide (21). À contrario, dans plusieurs pays, une augmentation du risque suicidaire a été associée à plusieurs médicaments qui bénéficient dès lors de mises en garde et d'avertissements sur leurs notices d'utilisation. Les principales classes médicamenteuses associées à un

risque suicidaire augmenté étaient les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les médicaments utilisés dans le sevrage tabagique (22).

Finalement, l'amélioration de l'accès aux soins des personnes suivies pour un trouble psychiatrique sévère semble être particulièrement importante. En effet, en France, l'exploitation des données agrégées de santé permettrait d'objectiver que ces patients sont plus susceptibles de ne pas avoir de médecin traitant comparé à la population générale (15 % contre 6 %). Paradoxalement, le recours aux soins non psychiatriques courants diminue avec la sévérité de leurs troubles psychiatriques (17).

La gestion plus optimale des situations de résistance aux traitements médicamenteux par un accès simplifié à des thérapeutiques non médicamenteuses efficaces telles que l'électroconvulsivothérapie permettrait également une diminution de la morbi-mortalité associée aux troubles psychiatriques sévères.

Prenons un autre exemple qu'est celui de l'épisode dépressif caractérisé qui compte chaque année plus de 300 millions de cas dans le monde recensés par l'OMS dont 3 millions de personnes affectées en France (23). Environ 30 à 45% des épisodes dépressifs caractérisés ne répondent pas ou répondent de manière insuffisante au traitement antidépresseur (24). Dès lors, la dépression résistante se définit comme une absence de réponse ou une réponse insuffisante malgré la prise d'au moins deux traitements antidépresseurs successifs, avec une bonne observance de la prise du traitement, bien conduits et avec des mécanismes d'action différents. La dépression résistante est associée, par rapport à la dépression non résistante, à une morbi-mortalité plus importante, à une fréquence du suicide et des tentatives de suicide plus élevée, à des hospitalisations plus

longues et plus fréquentes et à un plus grand nombre d'arrêt de travail (25). L'efficacité de l'ECT dans la prise en charge de la dépression résistante a été démontrée avec une rémission clinique chez 70% à 80% des patients traités (26–29). Par conséquent, un bénéfice considérable pourrait être retiré d'un accès plus simplifié et étendu à ce soin.

Afin de d'évaluer l'utilisation de la pharmaco-épidémiologie dans la prise en charge des pathologies psychiatriques sévères, l'objectif de ce travail sera 1) définir les implications pharmaco-épidémiologiques des psychotropes dans les pathologies psychiatriques sévères à travers une revue de la littérature, 2) déterminer la place de l'électroconvulsivothérapie dans la prise en charge de ces pathologies d'un point de vue pharmaco-épidémiologique.

II. REVUE DE LA LITTÉRATURE - LA PHARMACOEPIDEMOLOGIE DANS LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES SEVERES

La psychiatrie dispose d'une pharmacopée importante et largement utilisée mais également de soins non médicamenteux ayant prouvé leur efficacité depuis de nombreuses années. Cependant, le fait que certaines classes soient usitées dans différentes indications entraîne une certaine complexité dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un trouble mental.

La prise en charge des troubles psychiatrique sévères est d'autant plus complexe qu'elle expose aux situations de résistance aux traitements médicamenteux. En effet, les patients souffrant d'un SMI ont par définition un trouble engendrant une incapacité fonctionnelle. L'altération du fonctionnement chez ces patients peut s'expliquer par la présence de symptômes d'intensité sévère ou la persistance de ces symptômes malgré une prise en charge thérapeutique optimale, qu'elle soit médicamenteuse ou non médicamenteuse. Le recours à des molécules adaptées aux pathologies psychiatriques sévères et/ou résistantes est alors nécessaire.

C'est le cas de la clozapine qui est le traitement de référence de la schizophrénie résistante. Celle-ci est définie par l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante (30). Cependant, malgré la supériorité de la clozapine en terme d'efficacité par rapport aux autres antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge de la schizophrénie, ce traitement reste sous-utilisé (31,32).

Il en est de même pour le lithium qui est le traitement de référence et le

traitement prophylactique le plus efficace du trouble bipolaire (33). Au cours des 15 dernières années, les prescriptions de lithium ont nettement diminué au profit des autres thymorégulateurs mis sur le marché comme les antipsychotiques et les anticonvulsivants présentant un risque de toxicité moindre. Néanmoins, la morbi-mortalité élevée associée au trouble bipolaire impose une prise en charge médicamenteuse optimale même si cela impose une surveillance des effets secondaires plus rapprochée.

Mais encore, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques ont été les premières classes d'antidépresseurs à être utilisées pour traiter l'épisode dépressif caractérisé sévère et sont largement disponibles depuis plus d'un demi-siècle (34). Des années 1950 aux années 1980, ces deux classes d'antidépresseurs étaient les seules classes à la disposition des psychiatres. Avec l'avènement des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSN) dans les années 1980 et 1990, la prescription des IMAO et des tricycliques a considérablement diminué dans le monde. Or, ces médicaments jouent encore un rôle important dans le traitement moderne de la dépression, en particulier chez les patients résistant au traitement. En effet, une méta-analyse s'intéressant aux approches pharmacologiques dans la dépression résistante a démontré l'utilité de passer des ISRS aux tricycliques ou aux IMAO ainsi que l'efficacité d'un traitement adjuvant par lithium, hormone thyroïdienne T3, aripiprazole ou quetiapine dans ces situations (35).

Enfin, pour les patients atteints d'une dépression résistante sévère, c'est-à-dire ceux qui ne répondent pas aux stratégies précédentes, les traitements non médicamenteux auxquels on se réfère sont la stimulation magnétique

transcrânienne (TMS ou Transcranial Magnetic Stimulation), la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS ou transcranial Direct Current Stimulation) et l'électroconvulsivothérapie (ECT) qui restent des options thérapeutiques efficaces (36).

Les études pharmaco-épidémiologiques sont d'autant plus nécessaires dans les situations de résistance aux traitements médicamenteux usuels. Partant de ce fait, nous nous intéresserons dans la suite du propos à la pharmaco-épidémiologie des traitements de référence de la schizophrénie et du trouble bipolaire que sont la clozapine et le lithium ainsi qu'aux traitements de seconde intention de l'épisode dépressif sévère que sont les tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Le recours à l'ECT dans les situations de SMI sera étudié dans une troisième partie.

II. 1. La Clozapine

La clozapine a été le premier antipsychotique à être reconnu comme étant atypique c'est à dire avec des propriétés cliniques et pharmacologiques qui le distinguent des antipsychotiques conventionnels (37). En effet, les antipsychotiques atypiques ou de seconde génération induisent moins de symptômes extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie par rapport aux antipsychotiques conventionnels. Ces effets sont probablement liés à leur antagonisme sérotonine-dopamine. La clozapine est donc considérée comme l'antipsychotique atypique de référence notamment dans le traitement de la schizophrénie.

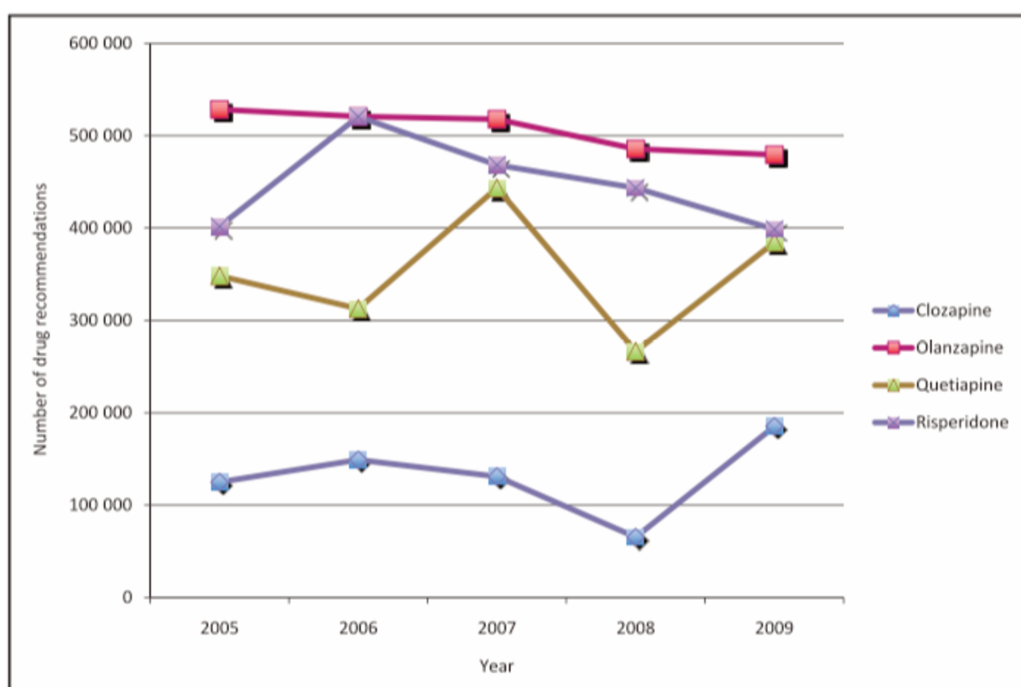
II.1.1. Prévalence d'utilisation de la clozapine

La Canadian Disease and Therapeutic Index (CDTI) est une base de données nationale constituée par les médecins canadiens. Les données contenues dans cette base de données ont été analysées afin de déterminer les taux de prescriptions d'antipsychotiques de 2005 à 2009 chez les patients souffrant de schizophrénie (38). L'étude de la CDTI met en évidence que les prescriptions d'antipsychotiques de première génération tels que la chlorpromazine, la loxapine, le zuclophenthixol et le flupenthixol ont augmenté de 38% chez les adultes atteints de schizophrénie entre 2005 et 2009. Paradoxalement, les prescriptions d'antipsychotiques de deuxième génération ont augmenté dans une bien moindre mesure (9%) et concernaient essentiellement la clozapine (cf. Figure 1). En effet, les prescriptions de clozapine sont passées de 124 910 en 2005 à 185 400 en 2009, soit une augmentation de 48% en 5 ans.

Cependant, au Québec, en 2004, seuls 6,7% des 29 155 personnes atteintes de schizophrénie ont reçu de la clozapine pendant au moins six mois (32). Les taux variaient de 3,9 à 9% selon les régions de 1000 habitants ou plus. Parmi les 61 hôpitaux du Québec, plus de 8% n'avaient pas prescrit la clozapine. Or, les patients atteints de schizophrénie qui bénéficiaient de clozapine ont enregistré 3,4 jours d'hospitalisation de moins par an par rapport à ceux qui n'en prenaient pas.

Au Canada, les prescriptions de clozapine ont donc tendance à augmenter même si elles restent peu élevées et que leur efficacité a été démontrée dans le traitement de la schizophrénie.

Figure 1. Prescription des antipsychotiques de seconde génération entre 2005 et 2009 au Canada (38).

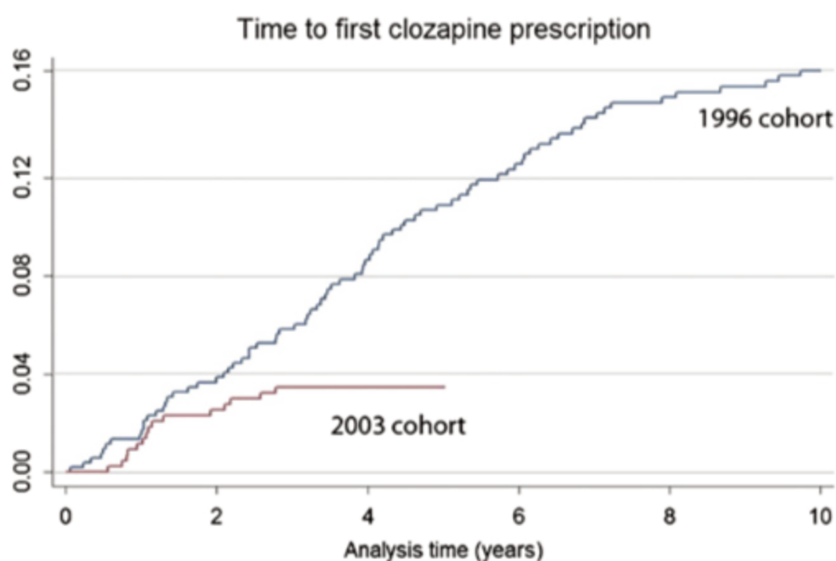


En Asie, l'étude REAP (Research on Asian Psychotropic prescription study) a recueillie des données démographiques et cliniques de 3744 patients atteints de schizophrénie dans 15 pays et territoires asiatiques en 2016 (39). Au total, 18,4% de l'échantillon a reçu de la clozapine, allant de 2,6% au Japon à 32,3% à Hong Kong.

Selon une recherche danoise, le pourcentage de patients schizophrènes recevant de la clozapine a augmenté ces dernières années et est passé de 9% en 1996 à 10,1% en 2007 ($p < 0,001$) (40). Au cours de la même période, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement par clozapine associé à un autre antipsychotique a également augmenté de manière significative de 43,1% à 64,2% ($p < 0,001$). Toutefois, le délai entre le diagnostic de schizophrénie et la première ordonnance de clozapine était plus long pour les patients diagnostiqués en 2003 par

rapport à ceux diagnostiqués en 1996 (Hazard-ratio (HR)= 0,28 (Intervalle de confiance à 95% (IC)= 0,16–0,49)) (cf. Figure 2). En définitive, bien que le pourcentage de patients traités par clozapine ait augmenté, le délai entre le début des troubles et la prescription de clozapine était plus élevé entre 1996 et 2007.

Figure 2. Délai entre le diagnostic de schizophrénie et la première prescription de clozapine chez des patients présentant une schizophrénie entre 1996 et 2003 (40).

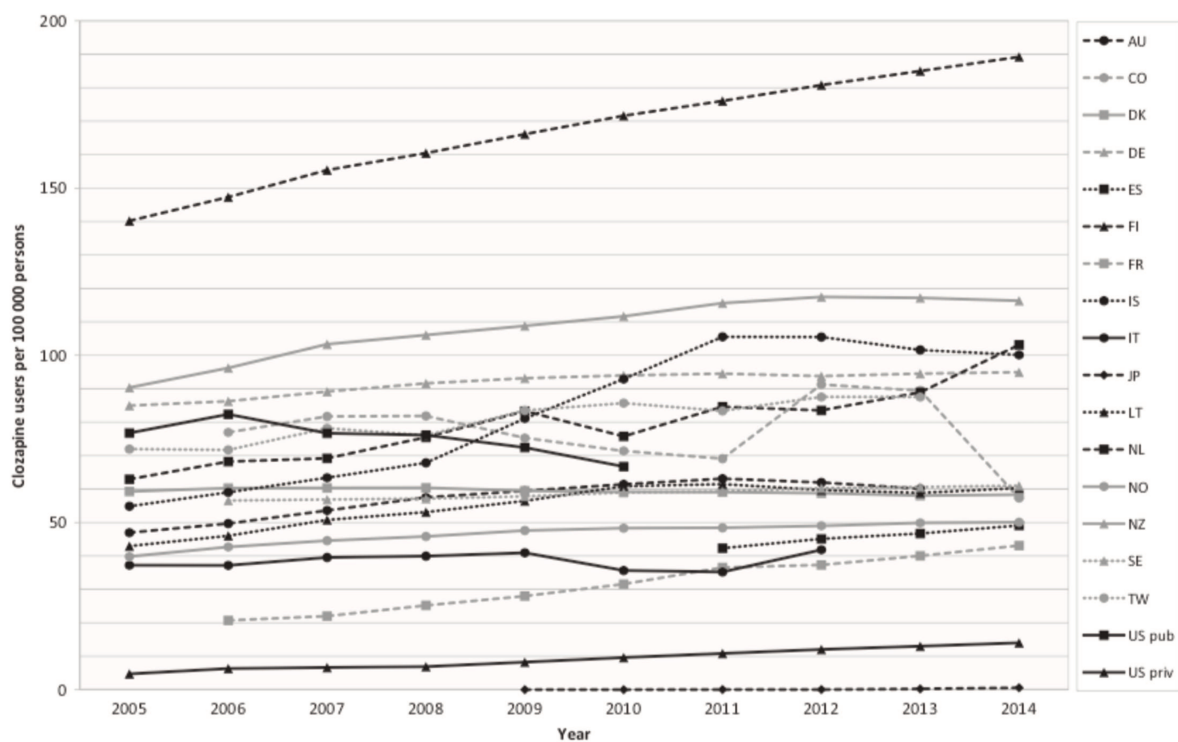


Afin de déterminer la prévalence d'utilisation de la clozapine à l'échelle internationale, une étude transversale répétée a été menée dans 17 pays de 2005 à 2014 (Australie, Colombie, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Islande, Italie, Japon, Lituanie, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Norvège, Espagne, Suède, Taiwan et Etats-Unis) (31). De la même manière, de 2005 à 2014, le maniement de la clozapine a augmenté dans presque tous les pays étudiés de 7,8 à 197,2%. En 2014, la prévalence de l'utilisation de la clozapine était la plus élevée en Finlande (189,2/100 000 habitants) et en Nouvelle-Zélande (116,3/100 000), et la plus faible

au Japon (0,6/100 000) et dans la cohorte américaine assurée dans le privé (14,0/100 000). Dans la plupart des pays, l'usage de la clozapine était la plus importante chez les patient âgés de 40 à 59 ans (de 0,6/100 000 au Japon à 344,8/100 000 en Finlande).

En d'autres termes, **le recours à la clozapine est donc en hausse** dans la plupart des pays étudiés au cours des dernières années mais **elle reste encore sous-utilisée dans de nombreux pays** (cf. Figure 3).

Figure 3. Prévalence d'utilisation de la clozapine (par 100 000 habitants) dans une cohorte de 17 pays, de 2005 à 2014 (31).



II.1.2. Facteurs associés à la prescription

Si l'on regarde de plus près les facteurs associés à la prescription de clozapine, l'étude asiatique REAP citée précédemment a révélé à travers une régression logistique que la prescription de clozapine était associée de manière statistiquement significative à la prescription d'une dose d'antipsychotique plus élevée (Odds-ratio (OR)= 1,002 (IC= 1,002-1,002), $p < 0,001$), à être moins fréquemment hospitalisé en psychiatrie pour la première fois (OR= 0,6 (IC= 0,5-0,8), $p < 0,001$), à des symptômes négatifs plus graves (OR= 1,4 (IC= 1,1-1,7), $p = 0,001$) et à moins de prescriptions d'antipsychotiques de première génération (OR= 0,2 (IC= 0,2-0,3), $p < 0,001$)(39). Ces résultats suggèrent que la clozapine est prescrite chez des patients qui ont des doses d'antipsychotiques plus élevés, qui ont eu recours à plusieurs hospitalisations et aux antipsychotiques de seconde génération donc probablement les patients souffrant d'une schizophrénie résistante.

Les bases de données nationales de l'assurance maladie coréenne ont été exploitées afin de déterminer s'il y avait une association entre la saison de naissance, l'âge de début du traitement et le recours à la clozapine chez les patients schizophrènes (41). Ainsi, 114749 patients ayant reçu une prescription d'antipsychotiques entre 2008 et 2014 ont ainsi été identifiés de manière rétrospective. Les résultats montraient qu'une apparition précoce des troubles était associée à un taux d'utilisation de clozapine plus élevé. Dans le groupe avec un âge de début des troubles intermédiaire, l'utilisation de la clozapine était beaucoup plus précoce chez les patients nés en hiver que chez ceux nés en été. L'âge du début des troubles et la saison de naissance semblent donc être des facteurs pronostics importants dans la schizophrénie avec un recours à la clozapine d'autant plus élevé

si le trouble débute précocement.

II.1.3. Efficacité de la clozapine

En pharmaco-épidémiologie, l'efficacité d'un traitement est souvent appréhendée à travers les réhospitalisations qui suivent son instauration. Un traitement est alors considéré comme efficace s'il diminue le nombre de réhospitalisations, s'il ne nécessite pas d'adjonction de traitement supplémentaire ou si le taux d'arrêt de traitement est faible.

Partant de ce fait, en Finlande, une cohorte de patients souffrant de schizophrénie a été suivie de 1972 à 2014 afin de mettre en évidence le lien entre la prise d'un antipsychotique et le risque de réhospitalisation (42). Les résultats de cette étude étaient en faveur d'un risque plus faible de réhospitalisation en psychiatrie lorsque les patients étaient traités par clozapine (HR= 0,51 (IC= 0,49-0,53)) ou par l'olanzapine d'action prolongée (HR= 0,46 (IC= 0,36-0,61)) par rapport à l'absence de prise d'antipsychotique (cf. Figure 4). Ce risque était également moindre concernant les hospitalisations toutes causes confondues pour l'olanzapine d'action prolongée et la clozapine (HR= 0,53 (IC= 0,42-0,66) et HR= 0,6 (IC= 0,58-0,61) respectivement) (cf. Figure 5).

D'autre part, les données nationales américaines de Medicaid de 2001 à 2009 ont été utilisées pour comparer l'efficacité de l'initiation d'un traitement par clozapine à un antipsychotique standard, à l'aide d'un score de propension, chez l'adulte présentant une schizophrénie résistante (43). Les auteurs démontraient que l'initiation de la clozapine était associée à une baisse significative du taux

d'hospitalisation en psychiatrie (HR= 0,78 (IC= 0,69-0,88)), à moins d'arrêts de traitement (HR= 0,60 (IC= 0,55-0,65)) et à moins de recours à un antipsychotique supplémentaire (HR= 0,76 (IC= 0,70-0,82)). Son initiation semble donc associée à une efficacité accrue par rapport à l'initiation d'un antipsychotique standard chez les patients résistants.

Figure 4. Risque de réhospitalisation psychiatrique avec un antipsychotique spécifique par rapport à l'absence d'utilisation d'antipsychotiques (42).

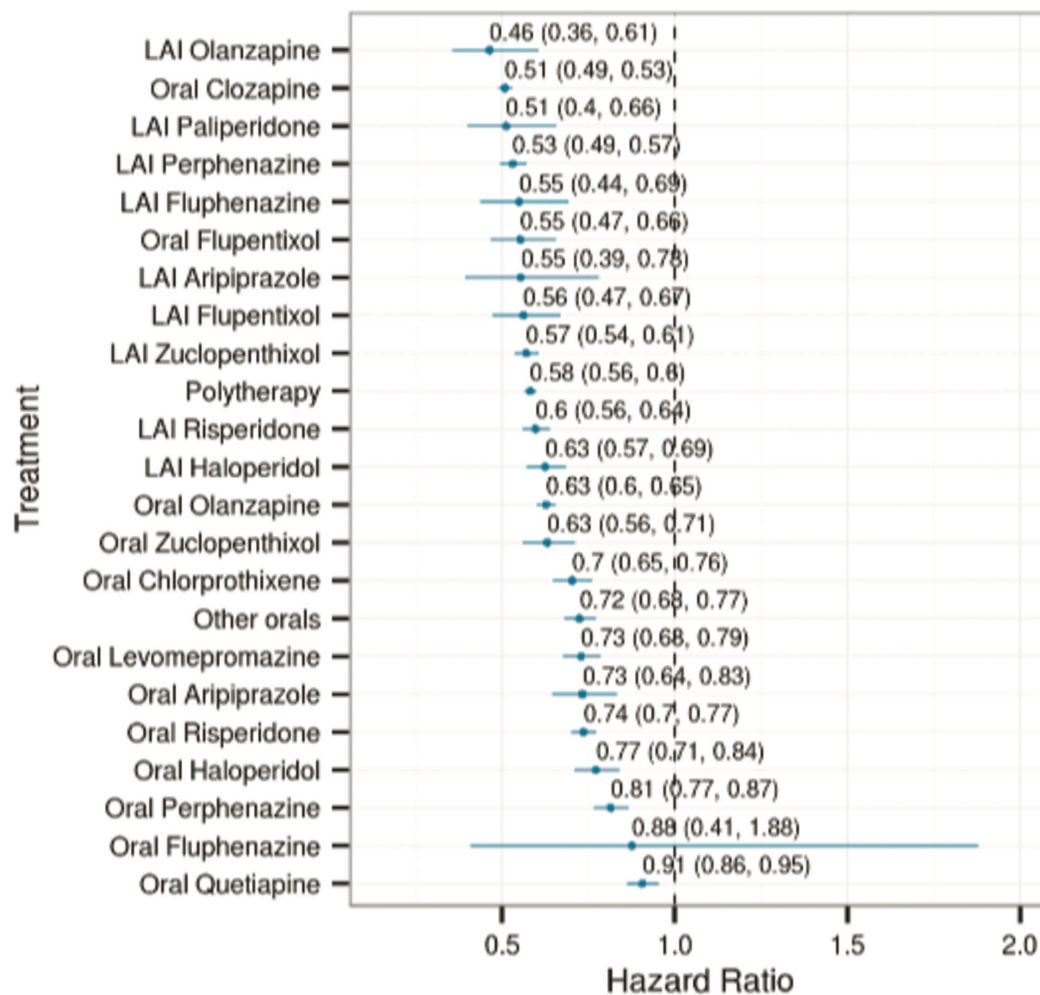
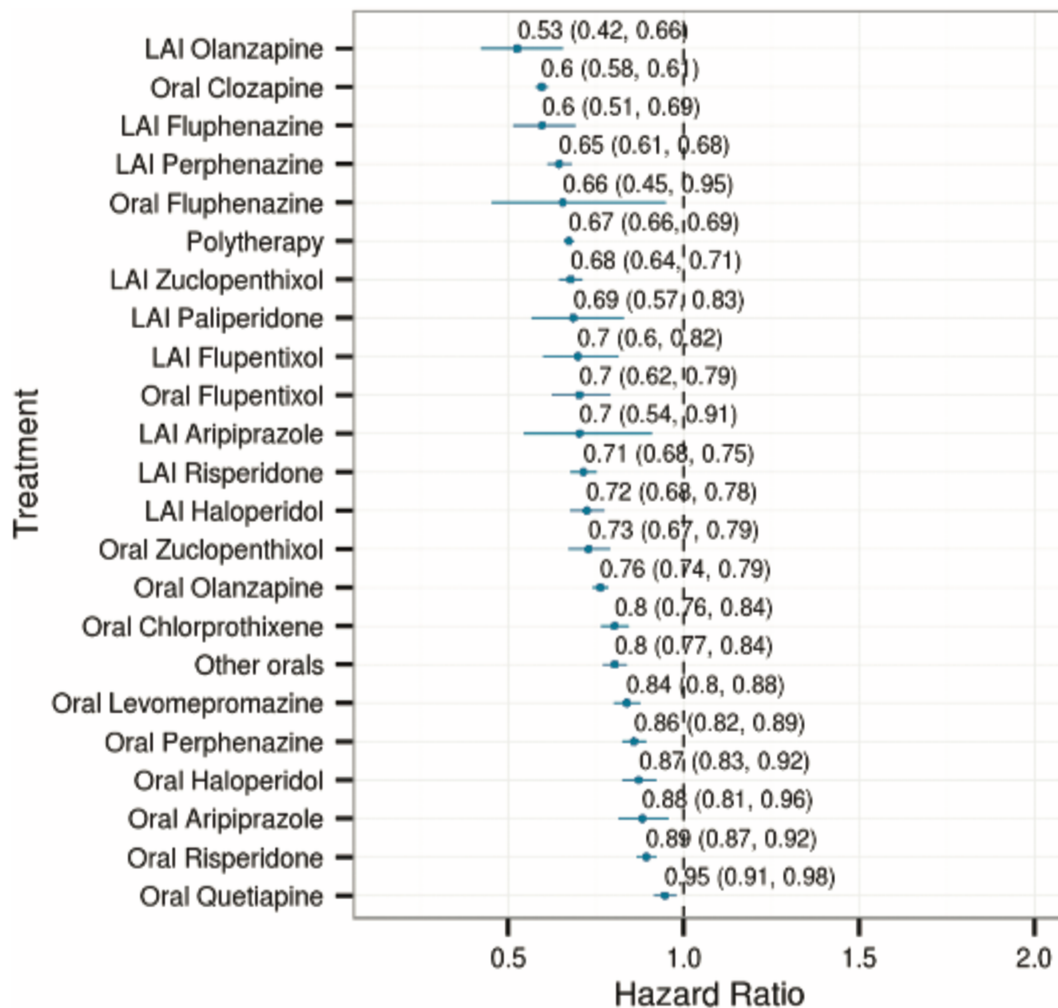


Figure 5. Risque de réhospitalisation toutes causes confondues avec un antipsychotique spécifique par rapport à l'absence d'antipsychotique (42).



L'efficacité de la clozapine chez les patients souffrant de schizophrénie passe donc par une **diminution du risque de réhospitalisation en psychiatrie et pour toutes causes confondues, par moins d'arrêts de traitements et moins de recours à des traitements supplémentaires.**

II.1.4. Effets secondaires

Les essais cliniques permettent l'étude des effets secondaires pendant la durée de l'étude c'est-à-dire à court et moyen terme. A cet égard, les études épidémiologiques sont donc particulièrement utiles lorsqu'il s'agit de déterminer les effets secondaires à plus long terme des médicaments.

D'abord, l'analyse des données nationales américaines de Medicaid de 2001 à 2009 montrait que l'utilisation de la clozapine par rapport à un antipsychotique standard avait tendance à être associée à des augmentations des risques (43) :

- de **diabète de type 2** (2,8% des patients) (HR= 1,63 (IC= 0,98-2,70))
- d'**hyperlipidémie** (12,9% des cas) (HR = 1,40 (IC= 1,09 à 1,78))
- d'**occlusion intestinale** (0,9% des patients) (HR= 2,50 (IC= 0,97 à 6,44))

Ensuite, au Japon, tous les patients ayant bénéficié de la prescription de clozapine entre 2009 et 2016 ont été inclus dans la cohorte Clozaril (44). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'observance du traitement et ses effets secondaires. Ainsi, parmi les 3780 patients identifiés, 23,9% avaient arrêté leur traitement pendant la période d'observation. En outre, 78,2% des patients ont poursuivi leur traitement pendant 1 an et 72,9% pendant 2 ans. La durée moyenne de traitement était de 234,9 jours (SD ± 306,9) et la posologie moyenne de 186,41 mg par jour (SD ± 151,6 mg). Les effets secondaires retrouvés étaient :

- la **neutropénie** (incidence de l'ordre de 5,4%) à une dose moyenne de 233,36 (SD ± 168,15 mg)
- l'**intolérance au glucose** (incidence de 15,4%) avec un temps moyen entre le début du traitement et l'intolérance au glucose de 382,2 jours (SD ± 420,2)

Enfin, à travers deux revues de la littérature scientifique les associations entre la prise de clozapine et les événements secondaires cardiaques ou la neutropénie ont été recherchées. La première revue de la littérature a suggéré que la clozapine était associée à un faible risque (0,015% à 0,188%) de **myocardite ou de cardiomyopathie** potentiellement mortelle qui seraient induits par l'allongement pathologique de l'intervalle QTc (45). La deuxième revue retrouvait que l'incidence de neutropénie associée à la clozapine était de 3,8% (IC= 2,7-5,2%) et que l'incidence de la neutropénie sévère était faible (0,9% des cas (IC= 0,7-1,1%)) avec un taux de létalité de 2,1% (IC= 1,6-2,8%)(46). **La neutropénie sévère survenait essentiellement dans le premier mois après l'initiation du médicament** et était négligeable après un an de traitement.

Au total, à travers ces différents travaux, il semble que la clozapine soit un facteur de risque d'intolérance au glucose et de neutropénie.

II.1.5. Clozapine et suicide

Le taux de mortalité par suicide et les tentatives de suicide (TS) sont particulièrement importants chez les patients souffrant de schizophrénie avec un taux de mortalité par suicide de l'ordre de 10% et un taux de TS de 50% (47). C'est pourquoi la prévention du risque suicidaire par une prise en charge thérapeutique optimale est primordiale d'autant plus si certains traitements ont potentiellement un effet protecteur vis-à-vis du suicide et des TS.

Par conséquent, une étude de cohorte suédoise a analysé le lien entre la prescription d'antipsychotiques et le suicide ou les tentatives de suicide. La cohorte

était composée de 26046 patients traités pour une schizophrénie de 2006 à 2009 (48). Par rapport aux utilisateurs d'halopéridol, **le risque de décès par suicide et de TS était plus de deux fois moindre chez les utilisateurs de clozapine** ((OR= 0,45 (IC= 0,20-0,98)) et (OR= 0,44 (IC= 0,28-0,70)) respectivement). Avec un seul décès lié à une agranulocytose sur 23 cas d'agranulocytose, contre 223 suicides et 831 TS, les risques de suicide et de TS apparaissent comme bien plus importants chez les patients souffrant de schizophrénie que le risque d'agranulocytose lié à la prise de clozapine.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une méta-analyse étudiant la relation entre les comportements suicidaires et la consommation de clozapine chez les patients schizophrènes (49). Les résultats ont révélé que le risque global de comportements suicidaires associé à la clozapine était considérablement réduit par rapport aux autres antipsychotiques (Risque Relatif (RR)= 3,3 (IC= 1,7-6,3), $p < 0,0001$). Le risque de suicides aboutis était également trois fois moindre sous clozapine (RR= 2,9 (IC= 1,5-5,7), $p = 0,002$). En tant que facteur protecteur du suicide et des TS, la clozapine apparaît donc comme un traitement de choix dans la prise en charge de la schizophrénie.

II.1.6. Mortalité sous clozapine

Les données nationales de prescription danoises (Danish National Prescription Registry) ont permis d'identifier 2370 patients souffrant d'une schizophrénie résistante entre 1996 et 2013 (50). **Le taux de mortalité toutes causes confondues était presque deux fois plus élevé chez les patients ne recevant pas de clozapine** que chez ceux ayant reçu de la clozapine (HR= 1,88 (IC= 1,16-3,05)). Une surmortalité était également observée l'année suivant l'arrêt

de la clozapine (HR= 2,65 (IC= 1,47-4,78)). De plus, le taux d'automutilation était plus élevé pour les autres antipsychotiques que pour la clozapine (HR= 1,36 (IC= 1,04-1,78)). Cette surmortalité après l'arrêt du traitement pose question et pourrait être induite par la non-observance et donc la dégradation de l'état clinique des patients mais aussi être la conséquence des effets néfastes de l'exposition récente à la clozapine ou au contraire de son effet anti-suicide comme on a pu le voir précédemment.

De surcroît, la mortalité cardio-vasculaire étant plus fréquente dans la schizophrénie que dans la population générale, la part attribuable à la prise de clozapine est à prendre en considération. Une étude rétrospective de patients souffrant de schizophrénie a été menée dans le Maryland entre 1994 et 2000 (51). Dans cette cohorte, 1084 sujets avaient bénéficié de l'introduction de clozapine et 602 de risperidone. Au cours de cette période, 136 décès dont 43 attribués à des maladies cardio-vasculaires (MCV) avaient été identifiés. La mortalité par MCV chez les patients âgés de moins de 55 ans à 10 ans était de 2,7% pour la clozapine et 2,8% pour la risperidone ($\chi^2= 0,12$; $p= 0,73$). Les patients qui ont commencé le traitement à plus de 55 ans présentaient une mortalité par MCV à 10 ans de 16,0% sous clozapine et de 5,7% sous risperidone ($\chi^2= 2,13$; $p= 0,14$). **La mortalité cardiovasculaire se présente comme étant plus élevée chez les patients traités par clozapine** même si cette association n'est pas statistiquement significative.

II. 2. Le lithium

Depuis plus de 50 ans, le trouble bipolaire est traité par lithium qui est le traitement le plus ancien mais également le traitement de référence de cette pathologie. Actuellement, le mécanisme d'action du lithium n'est pas connu (37). On suppose que le lithium agit en modifiant la transduction du signal au niveau de la synapse à travers l'inhibition de seconds messagers, par la modulation de protéines G ou par l'interaction avec divers sites dans les cascades de transduction du signal d'aval. Pourtant, il se montre particulièrement efficace dans les phases maniaques, dans la prévention des rechutes et dans une moindre mesure pour les épisodes dépressifs du trouble bipolaire.

II.2.1. Utilisation du lithium

La mise sur le marché ces dernières années de nouveaux thymorégulateurs appartenant à la classe des antipsychotiques et des anticonvulsivants a engendré une **nette diminution de la prescription du lithium** (52,53).

Au Danemark, une étude longitudinale s'est intéressée à l'évolution des prescriptions chez les patients présentant un trouble bipolaire, à l'échelle nationale, entre 2000 et 2011 (52). **Alors que le lithium était le médicament thymorégulateur le plus prescrit en 2000 (41,1% des cas), il était celui le moins prescrit en 2011 (34% des cas)** au profit des antipsychotiques de seconde génération et des anticonvulsivants. Le recours aux antipsychotiques atypiques comme la quetiapine puis aux anticonvulsivants ont nettement augmenté au cours de la décennie (cf. Figure 6 et 7). En effet, la quetiapine n'était pas prescrite dans

cette indication en 2000 et était utilisée dans 39,5% des cas en 2011. De plus, malgré des recommandations claires sur la nécessité de retreindre les antidépresseurs dans le trouble bipolaire, leur prescription est restée très élevée avec 24,6% des patients qui ont eu un ISRS en 2000 et 26,4% en 2011.

Figure 6. Incidence cumulée de la prescription de lithium, d'agents antiépileptiques, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs (52).

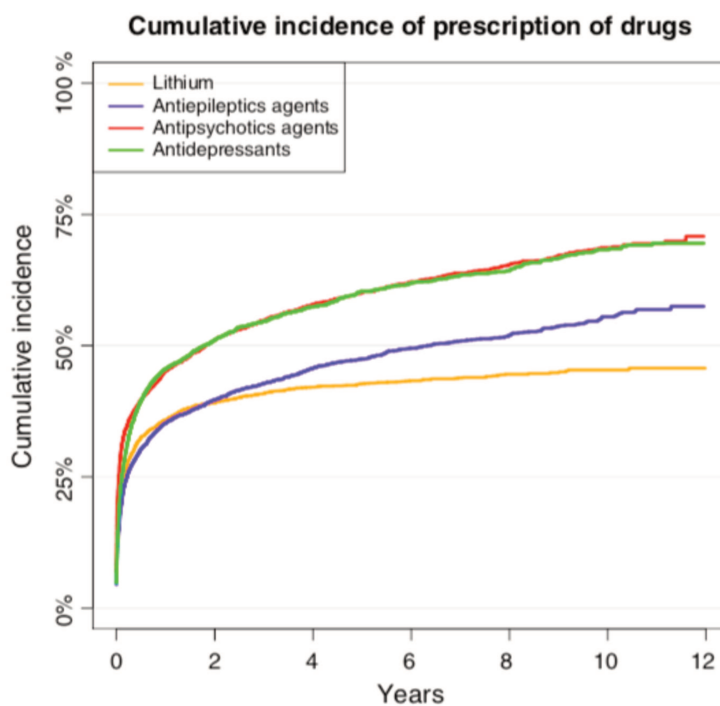
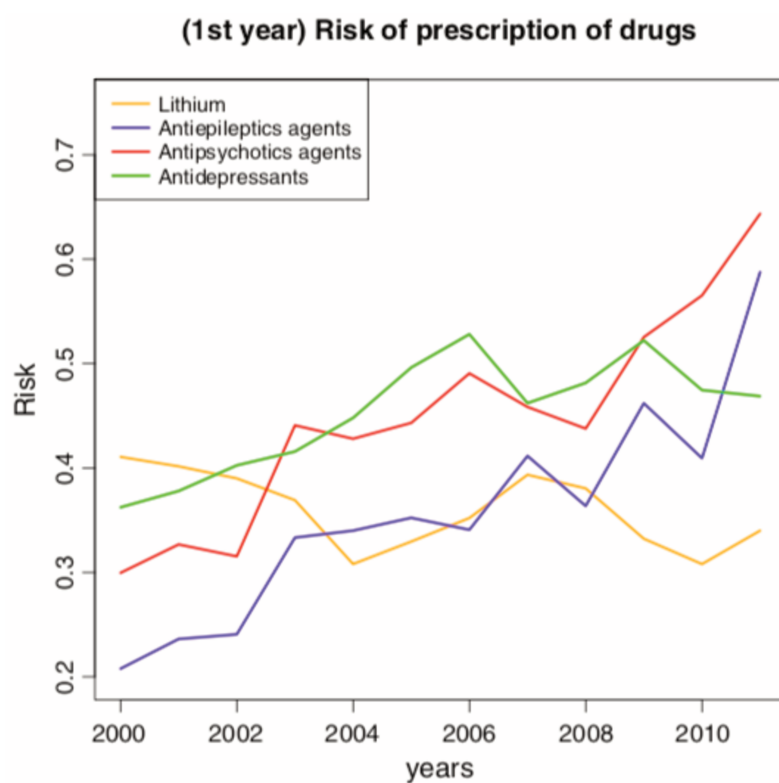
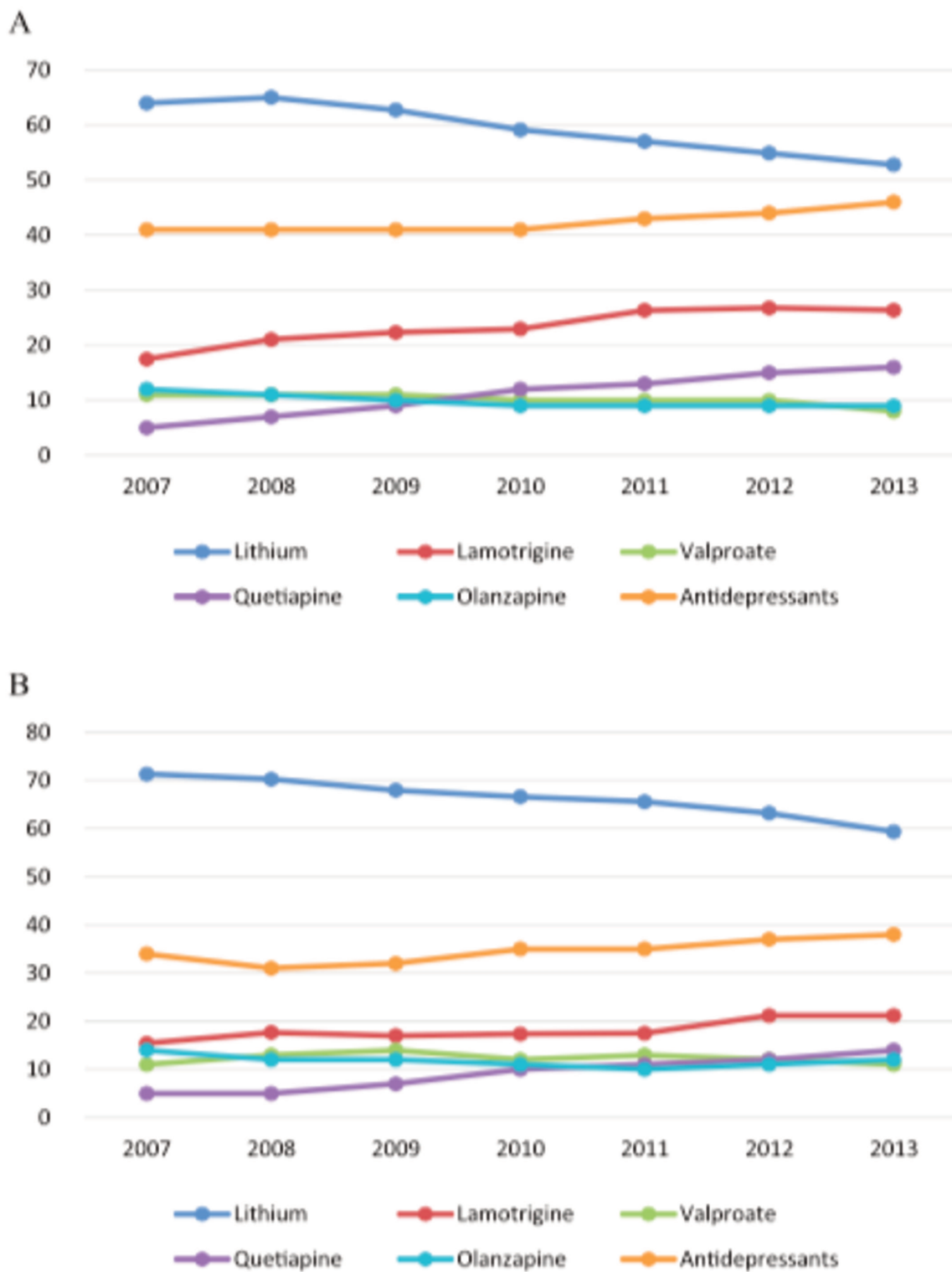


Figure 7. Taux de prescription de lithium, d'anticonvulsivants, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs un an après le diagnostic de manie ou trouble bipolaire (52).



De même, l'étude des registres suédois a permis d'analyser le recours aux thymorégulateurs et aux antidépresseurs entre 2007 et 2013 chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire (cf. Figure 8)(53). Les résultats sont identiques à ceux de l'étude danoise citée précédemment avec une diminution régulière de l'usage du lithium. Par conséquent, la prévalence chez les femmes est passée de 64% à 53% de 2007 à 2013 et de 71% à 59% chez les hommes. Néanmoins, une augmentation de la consommation de lamotrigine et de quetiapine a été retrouvée. Dès lors, la lamotrigine a été utilisée dans 25% des cas en 2007 et 33% en 2013 et la quetiapine est passée de 9 à 25%. L'utilisation des antidépresseurs est, quant à elle, restée inchangée.

Figure 8. Prescriptions de thymorégulateurs et d'antidépresseurs par sexe: (A) Femmes. (B) Hommes. Données du registre de qualité BipolâR (53).



II.2.2. Efficacité du lithium

Les essais randomisés comparant les différents thymorégulateurs étant peu concluants, des études pharmaco-épidémiologiques ont tenté de déterminer l'efficacité des thymorégulateurs en population générale à travers différentes approches.

Après un premier épisode maniaque.

En Suède, le risque de réhospitalisation en psychiatrie dans l'année après un premier épisode maniaque, selon le thymorégulateur prescrit, a été recherché sur les registres nationaux (54). De 2004 à 2016, seulement 78% des 6502 hospitalisations, ont été suivies de l'introduction d'un thymorégulateur en prévention des rechutes. Le risque moyen de réhospitalisation dans l'année pour les patients qui avaient entrepris un traitement thymorégulateur était 39% contre 46% chez ceux n'ayant pas de traitement. **Les risques de réhospitalisation les plus faibles ont été observés chez les patients sous bithérapie avec de l'olanzapine et du valproate ou de l'olanzapine et du lithium.** Par rapport à la monothérapie au lithium, ces patients présentaient des risques de réhospitalisation à an de 32% pour l'association olanzapine-valproate (HR= 0,76 (IC= 0,62-0,93)) et de 34% pour l'association olanzapine-lithium (HR= 0,83 (IC= 0,70-0,98)) (cf. Figure 9).

Figure 9. Pourcentage de patients non ré-hospitalisés pendant 1 an selon le traitement (54).

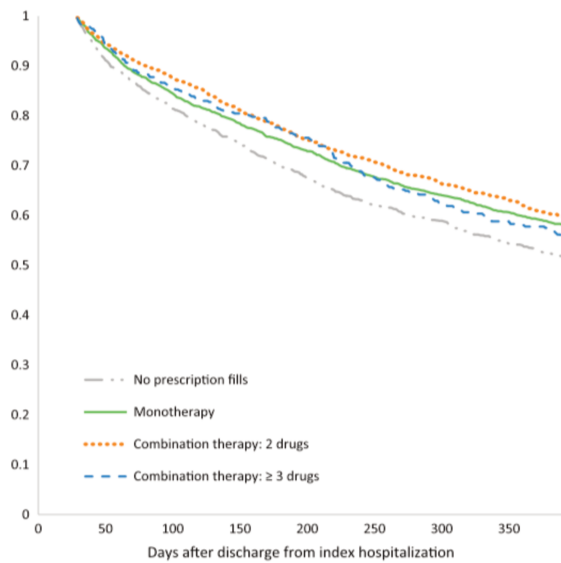


Fig. 2. Proportion of patients with no rehospitalization, by number of purchased drugs.

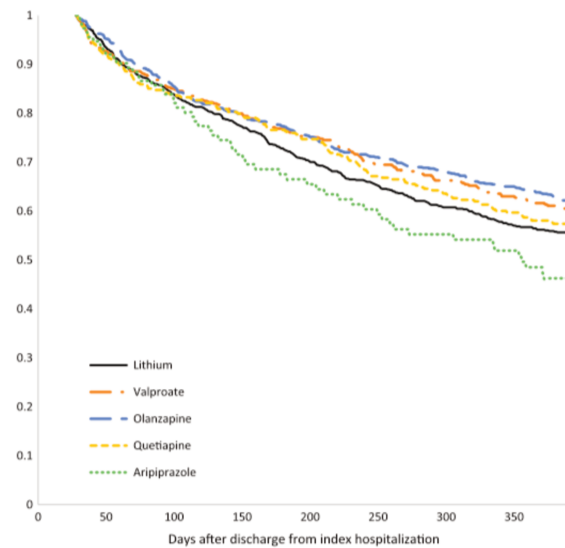


Fig. 3. Proportion of patients on monotherapy with no rehospitalization.

En Corée, une autre étude a estimé le taux de réhospitalisation dans l'année des patients présentant un premier épisode maniaque traités par lithium ou valproate en association avec un antipsychotique atypique (l'aripiprazole, l'olanzapine, la quetiapine ou la risperidone) (55). Entre 2003 et 2010, le taux de réhospitalisation des patients souffrant d'un trouble bipolaire était de 17,3% dans l'année. L'analyse de survie a révélé qu'un score de gravité de la maladie bipolaire plus élevé à la sortie d'hospitalisation ($p= 0,005$) et un traitement par lithium associé à un antipsychotique ($p= 0,055$) étaient liés au risque de réhospitalisation (cf. Figure 10). L'association de lithium et d'un antipsychotique était un facteur de risque vis-à-vis de la réhospitalisation par rapport à l'association de valproate et d'un antipsychotique.

Figure 10. Durée avant la réhospitalisation dans le groupe lithium et valproate (55).

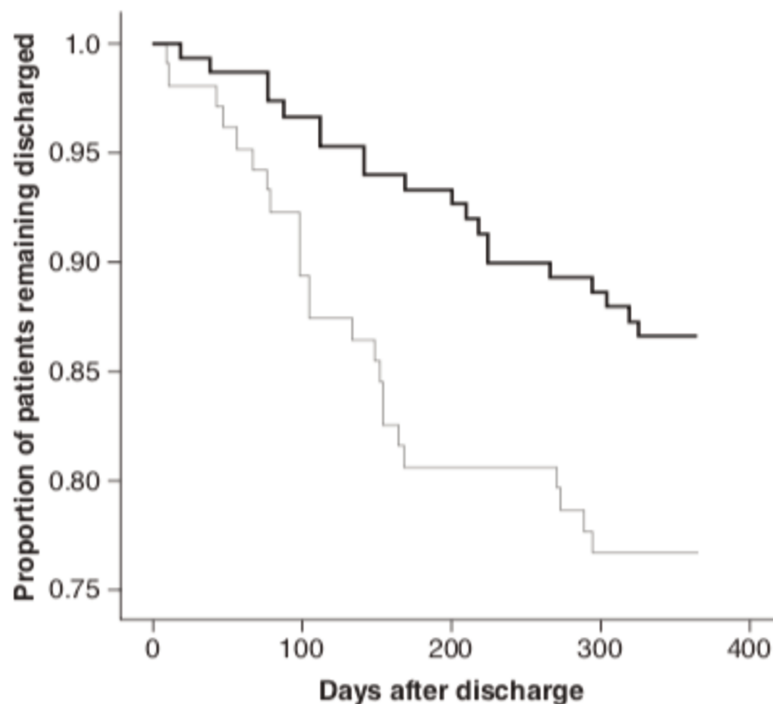


Figure 1. Time to rehospitalization in the lithium and valproate groups. The mean time to rehospitalization due to any kind of mood episode was significantly shorter (log-rank = 4.7, d.f. = 1, $P = 0.031$) in the lithium (310.0 ± 10.6 days) than in the valproate (340.0 ± 5.9 days) group. —, Lithium + an atypical antipsychotic; - - -, Valproate + an atypical antipsychotic.

A travers ces deux études, on observe que le taux de réhospitalisation dans l'année après un épisode maniaque apparaît comme étant considérable même chez les patients initiant un traitement stabilisateur de l'humeur en prévention des rechutes. Des thérapies combinées comprenant de l'olanzapine et un stabilisateur d'humeur classique peuvent être bénéfiques pour réduire les risques de réhospitalisation après un épisode maniaque ainsi qu'un traitement par valproate associé à un antipsychotique atypique.

En tant que traitement préventif des rechutes dans le trouble bipolaire.

Une étude de cohorte anglaise a comparé l'efficacité de différents thymorégulateurs dans le trouble bipolaire à l'aide d'un indicateur indirect : l'échec du traitement en monothérapie. L'échec du traitement a été défini comme le délai avant l'arrêt du traitement ou l'adjonction d'un autre thymorégulateur ou d'un antidépresseur. Les prescriptions de plus de 5000 patients traités par lithium, valproate, olanzapine ou quetiapine, ont été examinés de 1995 à 2013 (56). Par rapport aux patients traités par lithium, l'échec thérapeutique était significativement plus fréquent chez les patients sous valproate (HR= 1,25 (IC= 1,14-1,37)), olanzapine (HR= 1,10 (IC= 1,00-1,22)) ou quetiapine (HR= 1,25 (IC= 1,13-1,38)). Une hausse de 10 à 25% des risques d'échec du traitement en monothérapie est donc retrouvée pour ces trois derniers médicaments par rapport au lithium.

D'autre part, deux équipes de recherche danoises ont apprécié l'efficacité du lithium par rapport à la lamotrigine ou le valproate dans le trouble bipolaire à l'aide des registres nationaux (57,58).

De façon à déterminer si la lamotrigine est plus efficace que le lithium, les auteurs ont comparé le taux de passage à un autre psychotrope ou l'addition d'un autre psychotrope et le taux d'hospitalisation en psychiatrie chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire selon la molécule prescrite (57). Par conséquent, de 1995 à 2006, 730 patients ont reçu de la lamotrigine et 3518 patients du lithium après que le diagnostic de trouble bipolaire ait été posé. **Le taux global de passage à un autre psychotrope était augmenté pour la lamotrigine par rapport au lithium** (HR= 2,60 (IC= 2,23-3,04) quel que soit le type d'épisode ayant indiqué le traitement. De plus, **le taux d'hospitalisations était de 50% plus élevé pour la**

lamotrigine par rapport au lithium (HR= 1,45 (1,28-1,65)).

Bien que les preuves de l'efficacité du valproate dans le trouble bipolaire soient rares, il reste l'un des thymorégulateurs les plus utilisés dans le trouble bipolaire (58). Entre 1995 et 2006, parmi les patients identifiés, 719 avaient reçu du valproate et 3549 du lithium après que le diagnostic ait été posé. Le taux de substitution ou d'adjonction de lithium ou de valproate (selon le médicament initialement prescrit), de prescriptions d'antidépresseurs, d'antipsychotiques ou d'anticonvulsivants était significativement plus élevé pour le valproate par rapport au lithium (HR= 1,86 (IC= 1,59-2,16)). Le taux d'hospitalisations en psychiatrie était également supérieur pour le valproate (HR= 1,33 (IC= 1,18-1,48)) et ce quel que soit le type d'épisode menant à une hospitalisation.

Le lithium apparaît donc comme étant plus efficace que le valproate et la lamotrigine dans la prévention des rechutes du trouble bipolaire.

Dans les épisodes mixtes ou les cycles rapides.

Malgré son efficacité démontrée dans le trouble bipolaire, le lithium a longtemps été considéré comme étant moins efficace si le patient présentait des caractéristiques atypiques comme des cycles rapides ou un épisode mixte (33).

Dans l'intention d'étudier l'efficacité du lithium sur les symptômes atypiques, 242 patients souffrant d'un trouble bipolaires ont été suivis de manière prospective pendant 20 ans en Allemagne (59). Les 142 patients présentant des caractéristiques typiques et les 100 patients avec des caractéristiques atypiques avaient un indice de morbidité stable jusqu'en 2004. Aucun groupe n'était associé de manière significative à la durée du traitement par lithium et au nombre ou à la fréquence des épisodes. En opposition avec les travaux antérieurs, cette étude suggère donc que

la réponse à long terme au lithium est identique à la fois chez les patients présentant des caractéristiques typiques et chez ceux présentant des caractéristiques atypiques.

De la même manière, une autre recherche a essayé de déterminer la réponse au lithium chez les patients présentant des cycles rapides en Italie (60). Les 360 patients souffrant d'un trouble bipolaire avaient dans 15,6% des cas des cycles rapides. Les cycles rapides étaient 5,1 fois plus fréquents chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire de type II et étaient légèrement plus fréquent chez les femmes (17,9% des cas chez les femmes et 11,5% chez les hommes). Les patients avec des cycles rapides présentaient également plus d'épisodes au total (3,9 contre 1,2 chez les patients n'ayant pas de cycles rapides) et un pourcentage de « temps passé à être malade » plus élevé (60% contre 38%). Après l'initiation du lithium, ces patients ne rechutaient pas plus rapidement que les autres, même si les épisodes dépressifs étaient 2,7 fois plus fréquents.

Dans l'épisode dépressif caractérisé sévère.

L'association du lithium aux antidépresseurs a été l'une des premières stratégies de deuxième intention pour traiter l'épisode dépressif caractérisé sévère intervenant dans le cadre d'un trouble de l'humeur unipolaire (35). La plupart des essais randomisés sur le sujet ont associé du lithium aux antidépresseurs tricycliques.

Selon une méta-analyse récente, **l'association d'un antidépresseurs avec du lithium était statistiquement plus efficace dans le traitement de l'EDC sévère** versus placebo (OR= 2,89 (IC= 1,65-5,05, p= 0,0002) (61). Le lithium en traitement adjuvant était à la fois efficace en association avec les tricycliques (OR=

2,80 (IC= 1,40-5,59), $p= 0,003$) et avec les ISRS et les IRSN (OR= 3,06 (IC= 1,19-7,88), $p= 0,02$).

II.2.3. Facteurs associés à la réponse au traitement

Au delà de l'efficacité du lithium dans le trouble bipolaire par rapport aux anticonvulsivants, les chercheurs danois se sont également intéressés aux prédicteurs sociodémographiques et cliniques d'une excellente réponse au lithium en monothérapie (62). C'est ainsi que de 1995 à 2006, le parcours de soin de 3762 patients souffrant d'un trouble bipolaire a été analysé. Les excellents répondeurs au lithium ont été définis comme des patients qui ont poursuivi le traitement en monothérapie pendant au moins 6 mois sans être hospitalisé. **Le taux d'excellente réponse au lithium en monothérapie était de 8,9% (IC= 7,9-9,9) à 5 ans et de 5,4% (IC= 4,4-6,3) à 10 ans.** Le taux de non-réponse au lithium en monothérapie était significativement plus important chez femmes (HR= 1,12 (IC= 1,04-1,21)) et chez les patients présentant un épisode index de type dépressif (HR= 1,13 (IC= 1,03-1,25)). Ils mettaient aussi en évidence que le taux de non-réponse avait augmenté de 3% (IC= 2-5%) pour chaque antécédent d'hospitalisation en psychiatrie et ce taux était plus élevé chez les patients atteints de comorbidités non psychiatriques (HR= 1,23 (IC= 1,00-1,52)). En résumé, la prévalence de l'excellente réponse au lithium en monothérapie est faible et est plus fréquente chez les hommes. **Les chances de réponse au lithium sont favorisées par peu d'antécédents d'hospitalisations en psychiatrie, un épisode de type maniaque avant l'introduction du lithium et peu de comorbidités non psychiatriques.**

A son tour, une étude française a appréhendé les facteurs cliniques impliqués dans la réponse au lithium chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire (63).

L'échelle d'évaluation Alda a été utilisée pour classer le degré de réponse au lithium (bonne réponse, réponse partielle, non-réponse) dans un échantillon de 754 patients. Les résultats montraient que les épisodes mixtes ($p= 0,017$) et les troubles liés à la consommation d'alcool ($p= 0,015$) étaient plus fréquents chez les patients qui répondaient partiellement et chez les non-répondeurs (cf. Tableau 5). Les antécédents familiaux de trouble bipolaire de type I étaient plus fréquents dans le groupe des patients répondant au traitement.

Tableau 5. Caractéristiques cliniques des groupes classés par Bonne réponse (GR), Réponse partielle (PR) et Non-réponse (NR) au lithium (63).

Table 1. Clinical characteristics of groups categorized by Good Response (GR), Partial Response (PR) and Non-Response (NR) to lithium (see text for details).

Variables	N ^a (300)	GR (n = 50)	PR (n = 156)	NR (n = 94)	U/ χ^2	Significance (p)
		Mean (SD) or N (%) ^b				
Females	300	31 (62%)	95 (61%)	53 (56%)	0.63	0.73
Current age in years (mean, SD)	300	47.6 (12.7)	44.6 (13.1)	45.4 (13.7)	2.53	0.81
Age at onset in years (Mean, SD)	297	27.4 (11.9)	25.4 (10.1)	25.5 (10.2)	0.57	0.75
Duration of illness before lithium prescribed in years (mean, SD)	234	10.0 (9.0)	12.0 (10.3)	13.0 (11.0)	2.59	0.27
Bipolar I subtype	298	37 (74%)	128 (27%)	73 (79%)	1.89	0.39
Manic polarity at onset	297	24 (48%)	55 (36%)	34 (36%)	2.54	0.28
Seasonal pattern ^c	268	4 (9%)	27 (19%)	22 (26%)	5.37	0.068
Psychotic symptoms ^c	297	50 (17%)	155 (52%)	92 (31%)	0.23	0.89
Mixed episodes ^c	269	3 (7%)	30 (21%)	23 (28%)	8.08	0.017
Rapid cycling ^c	295	2 (4%)	19 (12%)	14 (15.2)	3.99	0.14
Attempted suicide ^c	293	24 (48%)	69 (45%)	42 (47%)	0.22	0.90
Anxiety disorders ^c	225	32 (45%)	51 (44%)	19 (19%)	0.02	0.99
Alcohol use disorders ^c	294	4 (8%)	26 (17%)	25 (27%)	8.36	0.015
Substance use disorders ^c	294	8 (16%)	33 (22%)	29 (32%)	5.07	0.08
Family history of Bipolar I disorder	252	17 (38%)	40 (31%)	14 (18%)	5.98	0.05
Family history of Bipolar II disorder	266	2 (4%)	9 (7%)	13 (15%)	5.73	0.06

SD: standard deviation.

^aN included in analysis.

^bPercentages are rounded to whole numbers.

^cLifetime history.

II.2.4. Surveillance de la tolérance du traitement

Le traitement par lithium nécessite une surveillance biologique particulière et accrue des taux plasmatiques en lithium (ou lithémies), du bilan rénal et thyroïdien (64). Malgré des recommandations internationales claires concernant le suivi du traitement, celui-ci semble souvent peu conforme aux préconisations.

Une cohorte de patients souffrant d'un trouble bipolaire de type I et traités par lithium a été suivie en Italie pendant 15 ans à partir de 1998 (65). L'objectif de ce suivi était de déterminer si la surveillance du traitement était conforme aux recommandations. Sur les 402 patients suivis, **27,9% ne prenaient plus de lithium après 5 ans**, 38,1% prenaient du lithium et avaient eu au moins une récurrence de la maladie et 23,4% prenaient du lithium et n'avaient pas eu de récurrence. Parmi les patients qui étaient toujours traités par lithium, **88% d'entre eux avaient une réduction de 50% du temps annuel moyen passé à l'hôpital** (par rapport à une période de prétraitement de référence) **et 43% n'avaient pas récidivé**. En revanche, **la lithémie était inférieure à la zone cible thérapeutique (0,5 mmol/litre) dans 10% des cas**. Tout compte fait, en dépit du taux élevé d'abandon, les patients ayant un trouble bipolaire soignés par du lithium pendant plusieurs années ont eu une réduction drastique du temps passé à l'hôpital.

De la même manière, en Suède, la conformité aux directives nationales du suivi à long terme du traitement par lithium a été évaluée (66). Entre 1981 et 2010, les lithémies et la créatinine sérique de 2841 patients ont été analysées. On a observé une **meilleure observance des recommandations concernant la surveillance du lithium sérique et de la créatinine** qui est passé de 36% en 1981 à 68% en 2010. Les femmes étaient en moyenne 2% plus conformes que les hommes ($p < 0,01$). La plupart des lithémies (de 87 à 94%) se situaient dans la zone

thérapeutique recommandée tout au long de la période d'étude même si la teneur moyenne en lithium est passée de 0,70 mmol/L en 1981 à 0,58 mmol/L en 2001 et est restée stable par la suite. En Suède, la conformité aux directives de surveillance du lithium s'est donc améliorée lentement mais régulièrement au fil du temps.

Plus récemment, une étude néerlandaise a également évalué le respect des recommandations de surveillance des patients traités par lithium et notamment la surveillance biannuelle de la lithémie, de la thyroestimuline (TSH) et de la créatinine (67). Les données provenant du réseau de bases de données PHARMO a permis de suivre 1583 patients souffrant d'un trouble bipolaire bénéficiant de lithium entre les années 2010 et 2015. La lithémie avait été surveillée tous les 6 mois dans 65% des cas, pour la créatinine dans 73% des cas et pour la TSH dans 54% des cas. Pendant la durée de l'étude, seulement **16% des patients avaient été suivis pour les trois paramètres conformément aux recommandations**. Les hommes, les patients âgés de moins de 65 ans, les patients recevant des ordonnances uniquement de médecins généralistes, les patients ne bénéficiant que de lithium et ceux pour lesquels aucune autre mesure biologique n'était nécessaire avaient été suivis moins fréquemment.

Nous avons vu précédemment qu'environ un tiers des patients composant la cohorte italienne avaient arrêté leur traitement (65). On peut alors s'interroger sur les causes ayant amené à cette mauvaise observance alors que le traitement s'avère être particulièrement efficace dans le trouble bipolaire.

Partant de ce fait, une étude de cohorte rétrospective a été menée dans la région suédoise de Norrbotten entre 1997 et 2013, sur 873 patients prenant du lithium (68). A l'image des résultats de l'étude italienne, le taux d'arrêt était de l'ordre

de 54%. Si l'on regarde de plus près les causes d'arrêt du traitement, **dans 62% des cas le lithium était arrêté en raison d'effets indésirables, dans 44% pour des raisons psychiatriques et dans 12% pour des raisons physiques interférant avec le lithium.** La diarrhée (13%), les tremblements (11%), la polyurie / polydipsie / diabète insipide (9%), l'augmentation de la créatinine (9%) et la prise de poids (7%) ont été les effets indésirables le plus fréquemment à l'origine de l'arrêt du lithium. Les femmes étaient aussi susceptibles que les hommes de prendre l'initiative d'arrêter le lithium, mais deux fois plus susceptibles de consulter un médecin avant de prendre des mesures ($p < 0,01$). De plus, les patients atteints d'un trouble bipolaire de type I étaient plus susceptibles d'arrêter le lithium que les patients atteints d'un trouble bipolaire de type 2 ($p < 0,01$). Inversement, les patients atteints de trouble bipolaire de type 2 étaient trois fois plus susceptibles d'arrêter le lithium en raison d'un manque réel ou perçu d'efficacité ($p < 0,001$). On peut en conclure que l'arrêt du lithium est fréquent et est principalement dû à des effets indésirables.

La surveillance biologique après l'instauration du lithium est recommandée afin de maintenir la teneur sérique en lithium à un taux efficace mais également de prévenir le risque de toxicité. Une surveillance biologique accrue et une information sur les effets secondaires à court et long terme est indispensable afin d'optimiser la prise en charge. Ceci est d'autant plus important que les effets indésirables induits par le traitement sont incriminés dans la majorité des cas d'abandon.

II.2.5. Effets secondaires

Les essais cliniques ont mis en évidence que la consommation de lithium exposait à des effets secondaires à court terme tels que des symptômes gastro-intestinaux, une prise de poids, etc. et des effets endocriniens et rénaux à plus long terme (69).

Les effets secondaires des traitements thymorégulateurs d'entretien dans le trouble bipolaire ont été recherchés à travers une étude épidémiologique en Angleterre entre 1995 à 2013 (70). On retrouvait ainsi qu'en comparaison avec les patients sous lithium : **les patients sous valproate, olanzapine et quetiapine avaient deux fois moins de risques de développer une néphropathie chronique au stade 3 ou plus sévère et une hypercalcémie** (cf. Figure 11 et Tableau 6). De même, ceux sous valproate et olanzapine avaient **moins de risques de développer une hyper- ou une hypo-thyroïdie** (cf. Tableau 11). Par contre, les patients sous valproate, olanzapine et quetiapine avaient plus de risques de prendre du poids. Le risque d'hypertension artérielle était plus élevé sous olanzapine. Néanmoins, **aucune différence significative n'était trouvée entre les taux d'insuffisance rénale chronique de stade 4 ou plus grave**, de diabète de type 2, de maladie cardiovasculaire ou d'hépatotoxicité. Conformément aux résultats des essais cliniques, cette étude indique que l'utilisation de lithium expose à des risques plus élevés d'événements indésirables rénaux et endocriniens, mais à moins de risques de gain de poids que les autres stabilisateurs de l'humeur couramment utilisés.

Tableau 6. Hazard-ratios ajustés et leur intervalle de confiance à 95% des effets secondaires avec le lithium en référence.

Effets secondaires	Valproate	Olanzapine	Quetiapine
Néphropathie chronique	0,56 (0,45-0,69) p <0,001	0,57 (0,45-0,71) p <0,001	0,62 (0,47-0,80) p <0,001
Hypothyroïdie	0,60 (0,40-0,89) p= 0,012	0,48 (0,29-0,77) p= 0,003	0,63 (0,38–1,05) p= 0,07
Hyperthyroïdie	0,24 (0,09-0,61) p= 0,003	0,31 (0,13-0,73) p= 0,007	0,45 (0,18–1,18) p= 0,09
Hypercalcémie	0,25 (0,10-0,60) p= 0,002	0,32 (0,14-0,76) p= 0,008	0,23 (0,07-0,73) p= 0,013
Prise de poids	1,62 (1,31-2,01) p<0,001	1,84 (1,47-2,30) p<0,001	1,67 (1,24-2,20) p<0,001
Hypertension artérielle	1,19 (0,90–1,58) p= 0,27	1,41 (1,06-1,87) p= 0,017	0,89 (0,59–1,34) p= 0,59

Figure 11. Incidence cumulée des effets rénaux et hépatiques selon le thymorégulateur (70).

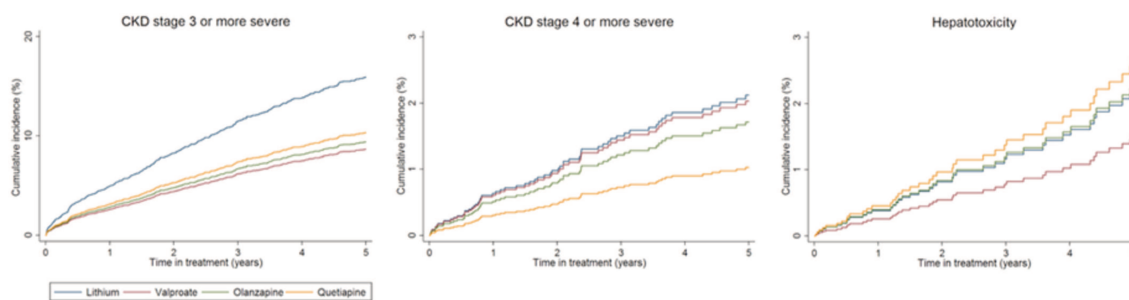


Fig 1. Cumulative incidence estimates of adverse renal and hepatic event rates. From PS and age-adjusted competing-risks regression. Note differences in scale of y-axis for each plot.

Figure 12. Incidence cumulée des effets endocriniens selon le thymorégulateur (70).

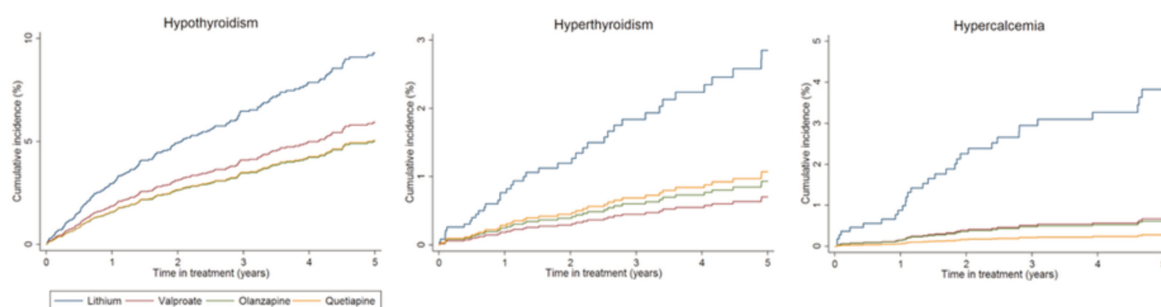


Fig 2. Cumulative incidence estimates of adverse endocrine event rates. From PS and age adjusted competing-risks regression. Note differences in scale of y-axis for each plot.

Les résultats précédents peuvent être confrontés à ceux d'une analyse rétrospective des données du National Health Service Trust des hôpitaux de l'Université d'Oxford ayant déterminé l'incidence des dysfonctionnements rénaux, thyroïdiens et parathyroïdiens chez des patients traités par lithium entre 1982 et 2014 (71). **La prise de lithium était également associée à un risque accru d'insuffisance rénale chronique de stade III** (HR= 1,93 (IC= 1,76–2,12), $p < 0,0001$), **d'hypothyroïdie** (HR= 2,31 (IC= 2,05–2,60), $p < 0,0001$) et **d'augmentation de la concentration de calcium sérique total** (HR= 1,43 (IC= 1,21–1,69), $p < 0,0001$) (cf. Tableau 7). Cependant, il n'y avait pas de lien statistique entre le lithium et le développement d'une hyperthyroïdie (HR= 1,22 (IC= 0,96-1,55), $p = 0,10$). Mais encore, cette analyse rapporte que les femmes âgées de moins de 60 ans présentaient un risque plus élevé de troubles rénaux et thyroïdiens que les hommes ((HR= 2,05 (IC= 1,86-2,25), $p < 0,0001$) et (HR= 2,37 (IC= 2,10-2,69), $p < 0,0001$) respectivement) et que les effets indésirables survenaient plus volontiers au début du traitement et lorsque les concentrations de lithium étaient élevées que la médiane.

Tableau 7. Hazard-ratios de l'insuffisance rénale, de l'hypothyroïdie, de l'hyperthyroïdie et de l'élévation de la concentration sérique en calcium chez les patients sous lithium (71).

	Decline in renal function	Hypothyroidism	Hyperthyroidism	Total serum calcium >2.6 mmol/L	Adjusted serum calcium >2.6 mmol/L
Age >60 years	3.85 (3.34-4.43); p<0.0001	1.40 (1.15-1.71); p=0.0010	2.20 (1.53-3.17); p<0.0001	1.99 (1.57-2.52); p<0.0001	3.19 (2.39-4.26); p<0.0001
Male	0.67 (0.58-0.76); p<0.0001	0.56 (0.46-0.69); p<0.0001	0.58 (0.40-0.85); p=0.0047	0.60 (0.46-0.78); p<0.0001	0.52 (0.37-0.71); p<0.0001
Higher than median lithium concentration	1.62 (1.41-1.85); p<0.0001	1.62 (1.35-1.94); p<0.0001	1.88 (1.33-2.66); p=0.0004	1.54 (1.22-1.95); p=0.0003	2.05 (1.54-2.72); p<0.0001
Length of time taking lithium	0.50 (0.44-0.58); p<0.0001	0.28 (0.23-0.34); p<0.0001	0.57 (0.40-0.82); p=0.0021	0.73 (0.58-0.92); p=0.0087	0.68 (0.51-0.90); p=0.0065
Diabetes	1.13 (0.94-1.37); p=0.1875	1.07 (0.82-1.40); p=0.6135	0.67 (0.38-1.20); p=0.1784	0.99 (0.73-1.36); p=0.9723	0.82 (0.56-1.21); p=0.3190

Data are HR (95% CI). Decline in renal function is defined as estimated glomerular filtration rate less than 60 ml/min per 1.73 m². Hypothyroidism is defined as thyrotropin activity greater than 5 mU/L. Hyperthyroidism is defined as thyrotropin activity less than 0.2 mU/L. HR=hazard ratio

Table 3: HR for renal failure, hypothyroidism, hyperthyroidism, and high serum calcium (total or adjusted) concentrations in patients taking lithium, by age, male sex, serum median lithium concentration, length of time between first and last lithium measurements, and diabetes

Un recherche danoise s'est concentrée plus spécifiquement sur les taux de néphropathie chronique, et en particulier les taux d'insuffisance rénale chronique (IRC) au stade terminal, chez des personnes exposées à des prescriptions successives de lithium ou d'autres médicaments utilisés dans le traitement du trouble bipolaire et mettait en évidence que les prescriptions de lithium ont été associées à une augmentation du taux d'IRC (HR= 3,65 (2,64-5,05), p <0,001) mais pas à un risque accru d'IRC au stade terminal (72).

De la même manière, la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de trouble bipolaire a été comparée à celle des patients présentant d'autres diagnostics psychiatriques ou non psychiatriques sur un échantillon total de 3 204 patients (73). Cette étude souligne que parmi les patients traités par lithium, un pourcentage significativement inférieur de femmes (55,9%) par rapport aux hommes (71,2%) avait un taux de TSH normal (p = 0,016) ce qui permet de prédire que la

dysrégulation thyroïdienne associée au lithium est plus fréquente chez les femmes.

II.2.6. Lithium et suicide

Le trouble bipolaire entraîne une morbi-mortalité extrêmement importante avec un risque de décès par suicide dix fois plus élevé que dans la population générale (74). Le lien entre la prise de certains médicaments et le risque de TS ou de suicide est donc à considérer avec attention.

Afin d'approfondir cette réflexion, une étude finlandaise basée sur l'analyse d'un registre national a étudié les associations entre l'utilisation de médicaments et l'hospitalisation due à des tentatives de suicide, les décès par suicide et la mortalité globale chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire (75). Au total, 826 patients ont été hospitalisés en Finlande entre 1996 et 2003 en raison d'une tentative de suicide. L'utilisation de valproate (RR= 1,53 (IC= 1,26-1,85), p= 0,001), d'antidépresseurs (RR= 1,49 (IC= 1,23-1,8), p= 0,001) et de benzodiazépines (RR= 1,49 (IC= 1,23-1,80), p= 0,001) était associée à un risque supérieur de TS. **Le lithium était quant à lui associé à un risque plus faible mais de manière non significative de TS** (RR= 0,82 (IC= 0,65–1,02), p= 0,09). Cependant, dans cette population à risque élevé de suicide, **la prise de lithium était associée à une réduction significative de la mortalité par suicide** en analyse univariée (RR= 0,39 (IC= 0,17-0,93), p=0,03) et dans le modèle de Cox (HR= 0,37 (IC= 0,16-0,88) p= 0,02). De plus, l'utilisation de **lithium était associée à une diminution de 49% de la mortalité toutes causes confondues** (HR= 0,59 (IC= 0,35-1,01), p=0,05).

Des résultats similaires ont été retrouvés en Suède et aux Etats-Unis (76,77). L'étude longitudinale des registres suédois de 2005 à 2013 a permis de mettre en évidence une incidence du suicide réduite de 14% lorsque les patients étaient traités

par le lithium (HR= 0,86 (IC= 0,78-0,95)) et qui n'était pas retrouvée lorsqu'ils étaient traités par valproate (HR= 1,02 (IC= 0,89 à 1,15)) (76). Ce qui suggérerait que 12% (4% à 20%) des suicides auraient pu être évités si les patients avaient pris du lithium pendant tout le suivi.

Par ailleurs, dans la population Medicaid où le valproate de sodium était le stabilisateur de l'humeur le plus couramment utilisé, les patients souffrant d'un trouble bipolaire entre 1998 et 2003 avaient un risque de TS plus élevé chez les utilisateurs de valproate de sodium (HR= 2,7 ; p <0,001) ainsi qu'un risque de décès par suicide augmenté chez les patients traités par gabapentine (HR= 2,6 ; p <0,001) par rapport aux patients prenant du lithium (77).

Finalement, le fait d'être traité par lithium serait un facteur protecteur vis-à-vis des conduites suicidaires et du suicide selon ces différentes sources.

II. 3. Les IMAO

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont été découverts dans les années 1950 lorsqu'on a remarqué que certains antituberculeux pouvaient améliorer l'humeur de certains patients. En plus de l'action antituberculeuse de l'iproniazide, on découvrit que son effet antidépresseur était lié à l'inhibition de la monoamine oxydase (37). Par la suite, les IMAO ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la dépression, en particulier chez les patients souffrant de dépression atypique, avec des niveaux d'anxiété élevés, mais également dans les dépressions survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire et dans les dépressions résistantes aux traitements (78).

Actuellement, en France, les molécules sur le marché sont l'iproniazide et la moclobémide. La prescription de la phénelzine nécessite la demande d'une autorisation temporaire d'utilisation. **Les IMAO ont tendance à être sous utilisés en raison de la crainte des effets secondaires graves** tels que le syndrome sérotoninergique et la crise hypertensive qui sont secondaires à des interactions médicamenteuses et avec la thyramine alimentaire. De ce fait, les lignes directrices recommandent plutôt les IMAO comme traitements de troisième, quatrième ou cinquième ligne (78).

II.3.1. Utilisation des IMAO

Au Canada, une étude de cohorte a été menée, à l'aide de vastes bases de données de santé, afin d'étudier la prescription des IMAO et le profil de sécurité de ces molécules (79). Sur une période de 10 ans, ils n'ont identifié que 348 nouveaux utilisateurs d'IMAO. La majorité des patients avaient bénéficié d'un traitement antidépresseur ou d'un traitement par ECT avant la prescription de l'IMAO. **L'incidence annuelle de ces prescriptions était faible** et est passée d'un taux de 3,1/100 000 à 1,4/100 000 habitants de 1997 à 2007. Alors qu'une exposition concomitante à au moins un médicament sérotoninergique s'est produite chez 18,1% des patients traités par un IMAO, aucune visite aux urgences ou d'admission en soins de courte durée n'a été identifiée pour un syndrome sérotoninergique ou une crise hypertensive.

A travers un sondage, les pratiques de prescription des IMAO ont été explorées ainsi que les raisons ayant amené à la baisse notoire de leur utilisation (80). Les réponses des 573 psychiatres de la Michigan Psychiatric Association ont mis en évidence que **12% des psychiatres interrogés n'avaient jamais prescrit**

d'IMAO et 27% ne l'avaient pas prescrit depuis au moins trois ans. Seulement 17% des praticiens les avaient prescrits de un à trois ans auparavant. Les raisons les plus fréquemment invoquées pour ne pas prescrire les médicaments étaient : les effets secondaires et les interactions avec d'autres médicaments (46%), la préférence pour les autres médicaments (30%) et les restrictions diététiques nécessaires (19%). Malgré cela, 92% des répondants ont estimé que les IMAO étaient utiles dans la dépression atypique, 64% dans les cas de dépression majeure et 54% dans les cas de dépression mélancolique.

On retrouve à travers ses études que les psychiatres en exercice considèrent que les IMAO sont efficaces mais ne les utilisent que rarement, principalement en raison d'inquiétudes concernant les effets secondaires et les interactions médicamenteuses.

II.3.2. Efficacité des IMAO

Une méta-analyse comparant l'efficacité du moclobémide par rapport aux ISRS chez les patients atteints d'un EDC a mis en exergue que les deux traitements étaient aussi efficaces l'un que l'autre (81). Dès lors, **les 1077 patients étaient aussi susceptibles de présenter une réponse clinique avec le moclobémide qu'avec les ISRS** (RR= 1,08 (IC= 0,92-1,26), p = 0,31). De plus, aucune différence n'a été pointée en termes de taux d'abandon global, de taux d'abandon dû à des effets indésirables ou du taux d'abandon dû à un manque d'efficacité entre les 2 traitements. Toutefois, le traitement par ISRS était associé à des taux plus élevés de nausées, de maux de tête et d'anxiété apparus au cours du traitement que le moclobémide.

La tranylcypromine est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase qui

a été mise sur le marché il y a près de 50 ans. Une étude observationnelle a analysé les pratiques de prescription de ce médicament chez des patients atteints de dépression dans deux départements psychiatriques de Berlin (82). Les 32 patients traités par tranylcypromine l'étaient à une posologie moyenne élevée (51,9 mg/jour) et après une moyenne de 3,3 autres traitements pour l'épisode dépressif actuel. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypotension artérielle (28% des cas). Les résultats étaient très encourageants de telle sorte que parmi les patients traités par tranylcypromine, 59% étaient en rémission grâce à ce traitement et 22% ont répondu (diminution du score à l'échelle de dépression de Hamilton de plus de 50%).

Par ailleurs, des chercheurs ont également démontré que les IMAO sont bénéfiques chez les patients atteints de dépression résistante (83,84).

L'efficacité des IMAO a été explorée chez des patients souffrant de dépression résistante au stade précoce et au stade avancé et qui ne répondaient pas aux antidépresseurs prescrits antérieurement (89). Il y avait une **corrélacion négative et significative entre le nombre d'essais antérieurs d'antidépresseurs infructueux et la réponse au traitement** qui était évaluée à l'aide du score final à la CGI/C (Clinical Global Impressions Change) ($p = 0,03$). En d'autres termes, les chances d'obtention d'une réponse clinique diminuaient de 30% avec chaque essai antérieur d'antidépresseur.

De son côté, l'University of Pennsylvania Medical Center a mené une étude exploratoire avec l'hypothèse selon laquelle le traitement par IMAO pourrait être supérieur au traitement par antidépresseur tricyclique dans la dépression résistante (84). Les données avaient été extraites rétrospectivement d'environ 2500 dossiers médicaux de patients atteints de dépression résistante entre 1983 et 2015. Chez ces

patients, la classe de médicaments prédit de manière significative les scores CGI/C de fin de traitement. Il était alors surprenant de constater que **les tricycliques montraient une moins bonne réponse au traitement que les IMAO** ($p < 0,0001$). Cependant, l'avantage du traitement par IMAO par rapport au tricyclique diminuait avec l'augmentation du nombre d'essais antérieurs d'antidépresseurs. On peut donc en conclure que la prescription d'IMAO devrait intervenir le plus précocement possible en cas de dépression résistante afin de maximiser les chances de réponse au traitement.

II. 4. Les tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques ont été mis au point au même moment que d'autres molécules tricycliques, tel que la chlorpromazine, qui se sont avérées efficaces dans la schizophrénie. Néanmoins, leur action antipsychotique était décevante dans les essais chez les patients souffrant de schizophrénie et c'est par leur propriété antidépressive qu'ils se sont distingués. On s'est rendu compte bien plus tard qu'il s'agissait de puissants bloqueurs des pompes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Ensuite, les antidépresseurs tricycliques ont été maniés pendant de nombreuses années comme traitement de référence de l'épisode dépressif caractérisé. Cependant, ces molécules induisent de nombreux effets indésirables rendant leur utilisation complexe. C'est pourquoi, de nos jours, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) suggèrent la prescription, parmi les antidépresseurs, d'ISRS ou d'IRSN, en première intention, pour les épisodes

dépressifs caractérisés car ils présenteraient de meilleurs profils de tolérance et d'efficacité (85,86).

II.4.1. Utilisation des tricycliques

Lorsque l'on regarde la prévalence annuelle des prescriptions d'antidépresseurs chez les patients âgés de plus de 45 ans à Rotterdam, au Pays-Bas, on remarque qu'elle est passée de 3,9% en 1991 à 8,3% en 2011 (87). Cette augmentation concernait principalement les ISRS dont l'utilisation a été multipliée par 5,8, alors que **l'utilisation des tricycliques est restée stable dans le temps**. De manière contradictoire, l'incidence de tous les antidépresseurs a diminué de 23,9 à 14,2 pour 1000 personnes-années entre 1992 et 2011. Cela s'explique très probablement par une durée de traitement plus longue et des épisodes récurrents pour un même patient.

Si l'on s'intéresse à la prescription des antidépresseurs chez les sujets âgés de plus de 65 ans, en Corée, on observe que les tricycliques et ISRS représentaient respectivement 45,2% et 15,0% de toutes les prescriptions d'antidépresseurs en 2013 (88). Les patients sous tricycliques avaient plus de chances d'en bénéficier **pour traiter la douleur** (61,5% des cas) par rapport à la dépression (20,7% des cas) (OR= 1,87 (IC= 1,82-1,93)). D'une part, les patients âgés de 85 ans et plus étaient moins susceptibles d'être traités par un tricyclique que ceux âgés de 65 à 69 ans (OR= 0,81 (IC= 0,79 à 0,84)). D'autre part, le risque de se faire prescrire des tricycliques était plus élevée chez les patients résidant en ville (OR= 1,20 (IC= 1,18-1,23)), pris en charge dans des cliniques non psychiatriques (OR= 5,64 (IC= 5,53-5,76)) et relevant de la Veteran's Health (OR= 1,62 (IC= 1,37-1,90)) par rapport aux patients vivant dans la région métropolitaine de Séoul et soignés dans des cliniques

psychiatriques couvertes par l'assurance maladie nationale.

L'augmentation progressive de la prescription des antidépresseurs ne s'est manifestement pas traduite par une hausse de la prescription des tricycliques. Au contraire, en Corée, il y a quelques années, l'indication principale de leur prescription était la douleur et non la dépression et ils se prescrivaient donc plutôt dans les services de soins non psychiatriques.

II.4.2. Efficacité des tricycliques

Alors que les tricycliques sont désormais recommandés en deuxième intention dans l'EDC, une méta-analyse d'essais randomisés a comparé l'efficacité et la tolérabilité des tricycliques par rapport aux ISRS, lorsqu'ils étaient prescrits en première lieu (89). La méta-analyse retrouvait que **l'efficacité des ISRS et des tricycliques ne différait pas significativement** (différence moyenne standardisée= 0,07 (IC= 0,02-0,15), $p < 0,11$) (cf. Figure 13). Comme on pouvait le supposer, les **patients recevant un tricyclique arrêtaient beaucoup plus le traitement** (RR= 0,78 (IC= 0,68-0,90), $p < 0,0007$) et l'ont arrêté spécifiquement en raison d'effets secondaires (RR= 0,73 (IC= 0,60-0,88), $p < 0,001$) (cf. Figure 14). Toutefois, la plupart des études incluses étaient de faible qualité méthodologique et étaient de courte durée, généralement de six à huit semaines.

L'amitriptyline est un médicament appartenant à la classe des tricycliques et qui a été considéré pendant de nombreuses années comme une référence dans le traitement de l'EDC (90). Une autre méta-analyse a tenté de comparer plus spécifiquement l'efficacité de ce traitement par rapport aux autres tricycliques et aux ISRS. C'est de cette manière qu'a été mis en évidence que **l'efficacité de l'amitriptyline était meilleure par rapport aux autres antidépresseurs** (OR= 1,12

(IC= 1,01-1,23), p= 0,03). Par contre, lorsque l'analyse d'efficacité a été stratifiée par classe, aucune différence de résultat n'a été constatée entre l'amitriptyline et les ISRS. Alors que le taux d'abandon chez les patients prenant de l'amitriptyline et ceux sous ISRS était similaire, **la proportion de patients présentant des effets indésirables était significativement plus élevée chez les patients traités par amitriptyline (OR= 0,63 (IC= 0,56, 0,71)).**

Ces deux revues systématiques de la littérature et leurs analyses indiquent que les tricycliques dont l'amitriptyline sont au moins aussi efficaces que les autres antidépresseurs dont les ISRS. Pourtant, le poids des effets secondaires est plus important ce qui contribue à l'abandon de ce traitement en première intention pour les EDC.

Figure 13. Efficacité des traitements tricycliques par rapport aux ISRS (89).

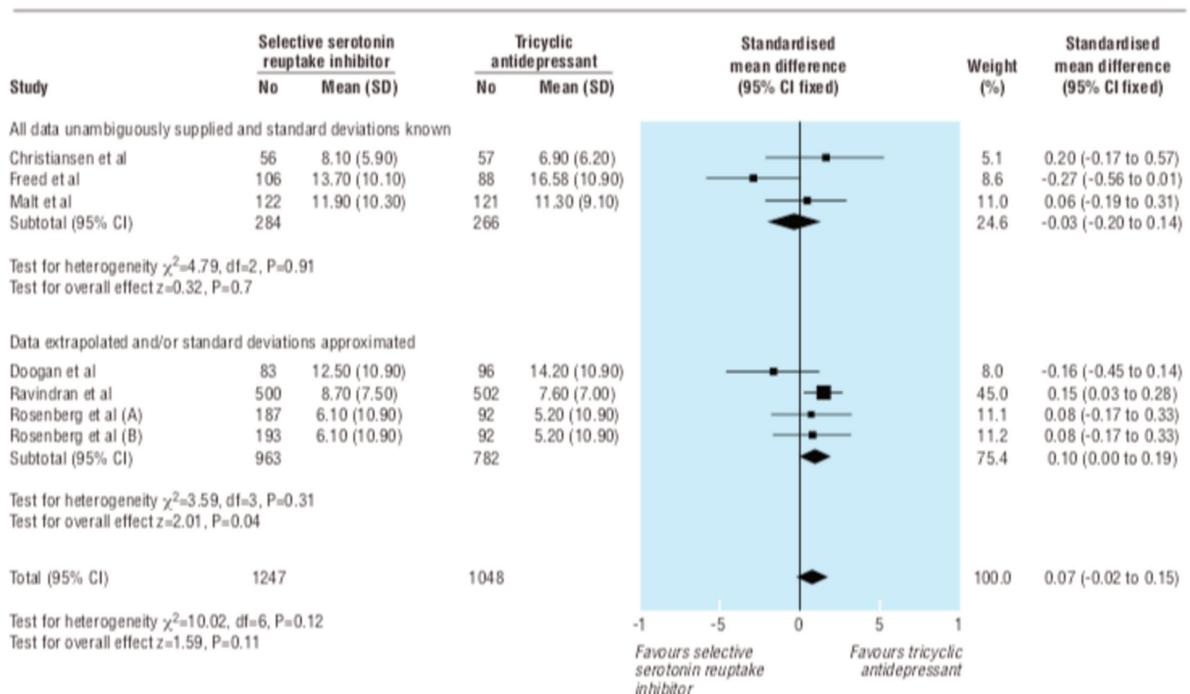


Fig 1 Effectiveness of treatments when using standardised continuous outcome measures. References to studies can be found on bmj.com

Figure 14. Nombre de patients qui ont arrêté le traitement à cause des effets secondaires avec les tricycliques par rapport aux ISRS (89).

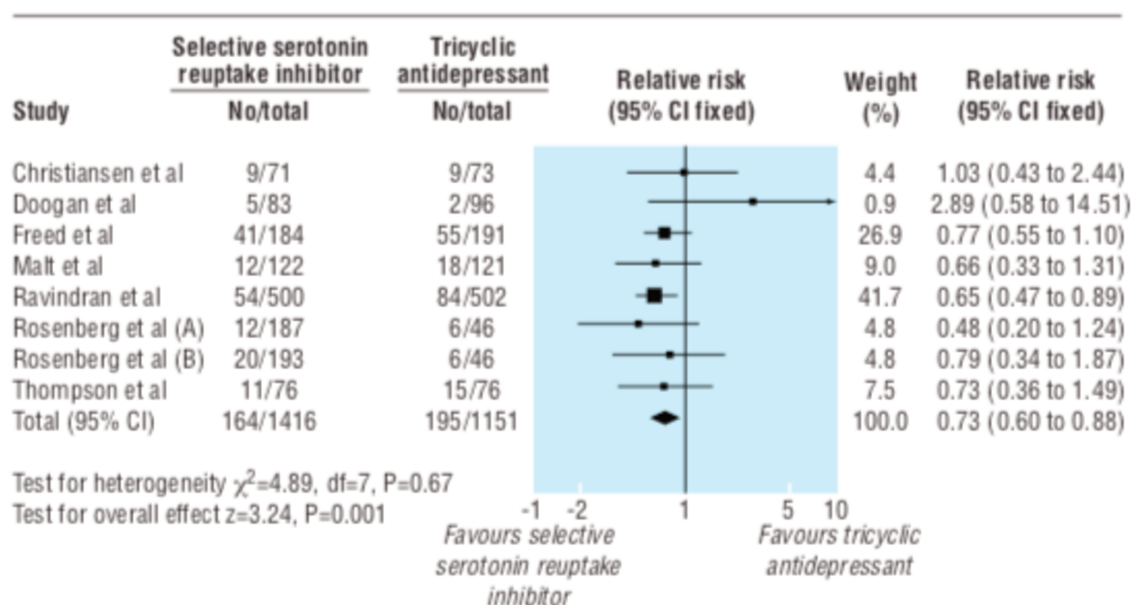


Fig 2 Number of patients withdrawing from treatment due to side effects

L'électroconvulsivothérapie apparaît souvent comme l'un des soins de dernier recours des dépressions résistantes. Peu d'options thérapeutiques sont disponibles pour les patients atteints d'un épisode dépressif caractérisé résistant à l'ECT (91). De manière innovante, des auteurs ont recherché si la combinaison d'IMAO et d'antidépresseurs tricycliques pouvait constituer une stratégie potentielle pour la **dépression résistante à l'ECT**. Une cohorte rétrospective a été constituée de 31 patients qui avaient bénéficié d'ECT et étaient désormais traités par **l'association spécifique de l'amitriptyline et de la tranylcypromine**. Au total, 80,6% des patients ont répondu au traitement au cours des 12 semaines de suivi et 72% des sujets qui ont répondu ont été suivis pendant une moyenne de 9,37 ans ($\pm 3,86$). Au cours de cette période de suivi, aucun des patients n'a eu de récurrence de l'épisode dépressif et cette combinaison a été bien tolérée. Tandis que les effets indésirables

mineurs étaient fréquents, aucun événement grave n'a été rapporté tout au long de l'étude. On peut en conclure que l'association de tranylcypromine et d'amitriptyline est une combinaison potentiellement efficace et bien tolérée dans les cas de dépression résistantes pour lesquelles la prise en charge par ECT a été inefficace.

II.4.3. Effets secondaires des tricycliques

On a pu voir ci-dessous que deux méta-analyses concluaient que les effets indésirables étaient plus fréquents sous tricycliques que sous ISRS. Une troisième méta-analyses a analysé plus particulièrement le taux d'abandon sous ISRS par rapport aux antidépresseurs tricycliques (92). Globalement, dans le groupe de patients sous ISRS, le risque d'arrêt de traitement était moindre que dans le groupe sous tricycliques (OR= 1,21 (IC= 1,12-1,30). Le faible profil de tolérance des tricycliques explique probablement les différences d'abandon en raison d'effets secondaires et non leur inefficacité.

Au Royaume-Uni, une cohorte composée de 238 963 patients âgés de 20 à 64 ans souffrant d'un épisode dépressif caractérisé et disposant d'un traitement antidépresseur a été suivie et les effets indésirables ont été évalués (93). Au cours des cinq années de suivi, 4651 patients ont fait une chute, 4796 ont été fracturés, 1066 ont eu des saignements digestifs hauts, 3690 ont eu des accidents de la route, 1088 ont présenté des effets indésirables au médicament et 3181 sont décédés. Les taux de fractures étaient significativement plus élevés pour les ISRS (HR= 1,30 (IC= 1,21-1,39)) par rapport aux périodes où les antidépresseurs n'étaient pas utilisés et toutes les classes d'antidépresseurs étaient associées à une augmentation significative du taux de chute. Néanmoins, par rapport aux ISRS, le taux de

réactions indésirables aux médicaments étaient significativement plus élevés pour les antidépresseurs tricycliques (HR= 1,54 (IC= 1,25–1,88), $p < 0,001$) ainsi que le taux de mortalité à 5 ans toutes causes confondues (HR= 1,39 (IC= 1,22–1,59). Malgré un taux de fractures supérieur chez les patients soignés par ISRS, ceux sous antidépresseurs tricycliques sont exposés à plus d'effets secondaires et à des taux de mortalité supérieurs.

La même méthodologie a été réutilisée par cette équipe mais cette fois ci chez les patients âgés de plus de 65 ans souffrant d'EDC (94). Parmi les 60 746 patients chez lesquels un nouvel épisode dépressif a été diagnostiqué entre 1996 et 2007, 54 038 patients (89%) ont reçu au moins une ordonnance d'antidépresseur. Les antidépresseurs prescrits étaient des ISRS dans 54,7% des cas, des tricycliques dans 31,6% des cas et des IMAO dans seulement 0,2% des cas. Alors que les ISRS étaient associés à un risque plus élevé de chute (HR= 1,66 (IC= 1,58-1,73) et d'hyponatrémie (HR= 1,52 (1,33-1,75)) et que le groupe des autres antidépresseurs était associé à un risque accru de mortalité toutes causes (HR= 1,66 (1,56-1,77)), de TS (HR= 5,16 (3,90-6,83), d'accidents vasculaires cérébraux (HR= 1,37 (1,22-1,55)), de fracture (HR= 1,64 (IC= 1,46-1,84)) et d'épilepsie (HR= 2,24 (IC= 1,60-3,15)), les antidépresseurs tricycliques ne présentaient d'augmentation de risque pour aucun des résultats. Il est intéressant de constater que dans cette population spécifique de sujets âgés, les ISRS et les médicaments du groupe des autres antidépresseurs étaient associés à une hausse du risque d'effets indésirables par rapport aux antidépresseurs tricycliques.

Le surdosage en tricycliques est souvent craint par les prescripteurs car il peut amener à des comas, des crises d'épilepsie et une arythmie (37). Par ces biais,

le risque vital peut être rapidement engagé. Une étude visant à évaluer l'évolution clinique après un surdosage en antidépresseurs tricycliques et en fluoxétine a mis en évidence que l'agitation, la tachycardie, l'allongement du QRS, la déviation terminale de l'onde R, la nécessité d'une intubation, le coma et l'admission en unité de soins intensifs étaient plus fréquents après un surdosage en tricycliques (95). De surcroît, parmi les 179 décès secondaires à des intoxications médicamenteuses, 38 étaient dus aux antidépresseurs tricycliques et aucun à la fluoxétine. **Les surdosages en tricycliques ont ainsi entraîné une plus grande toxicité et des hospitalisations plus fréquentes à l'unité de soins intensifs.**

La recherche des facteurs associés à une toxicité grave dans une cohorte historique de patients présentant un surdosage en tricycliques a révélé que l'ingestion d'amitriptyline (OR= 2,57), l'âge supérieur ou égal à 30 ans (OR= 2,56), la fréquence cardiaque supérieure ou égale à 120 battements par minute (OR= 2,86), le taux sérique en tricyclique supérieur ou égal à 800 ng/mL (OR= 5,20), l'intervalle QRS supérieur ou égal à 100 millisecondes (OR= 2,74), l'axe QRS supérieur à 90 degrés (OR= 3,68) et le QTc supérieur à 480 millisecondes (OR= 3,89) étaient associés à un risque accru de toxicité majeure ($p < 0,05$) (96).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude transversale réalisée à l'hôpital Loghman-Hakim Poison (97). Sur les 9809 admissions, 16,1% des patients avaient été intoxiqués par des tricycliques. La plupart de ces intoxications (74,4%) étaient intentionnelles ($p = 0,01$) et l'amitriptyline était l'agent le plus fréquemment utilisé, suivi de Nortriptyline. Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les intoxications par tricycliques et les autres intoxications concernant la mortalité (1,3% contre 1,1% dans les autres intoxications, $p = 0,45$).

L'amitriptyline apparaît donc comme étant la molécule la plus incriminée dans les surdosages en tricycliques. Les conséquences de la toxicité en cas de surdosage sont souvent graves même si la mortalité reste très faible.

En conclusion, nous avons présenté dans ce chapitre une revue de la littérature scientifique qui appréhendait la pharmaco-épidémiologie de la clozapine, du lithium, des IMAO et des tricycliques dans les pathologies psychiatriques sévères. Ces molécules ont en commun des profils de tolérance moins bons que les traitements utilisés en première intention. Toutefois, leur efficacité semble supérieure aux autres médicaments ce qui est particulièrement intéressant dans les SMI qui exposent à des situations de résistances médicamenteuses. Notre revue permet également de supposer que l'introduction d'un traitement efficace devrait intervenir plus précocement dans le parcours de soin du patient car il permettrait une meilleure réponse au traitement et ainsi une diminution de la morbi-mortalité induite par le trouble.

III. PLACE DE L'ELECTROCONVULSIVOTHERAPIE EN PSYCHIATRIE

L'électroconvulsivothérapie ou sismothérapie est un traitement utilisé depuis plus de 80 ans qui vise à provoquer à l'aide d'un courant électrique transcrânien de faible intensité une crise convulsive tonico-clonique généralisée sous anesthésie générale (98).

L'idée qu'une maladie mentale puisse être traitée en provoquant une autre maladie a été proposée par Julius Wagner-Jauregg, neurologue et psychiatre autrichien. Il découvrit que l'induction d'une forte fièvre chez les patients souffrant de paralysie générale, secondaire à une infection syphilitique, provoquait une amélioration symptomatique. Il a alors proposé de transmettre le paludisme aux patients et reçut le prix Nobel en 1927 pour la découverte du premier traitement biologique efficace en psychiatrie (99).

L'ECT a été utilisée pour la première fois à Rome en 1938 par Ugo Cerletti et Lucio Bini. Ces chercheurs se basaient sur une théorie selon laquelle le déclenchement d'une crise d'épilepsie pouvait soigner les maladies mentales. Cette théorie avait été introduite par Ladislav Meduna, un psychiatre hongrois.

Dans les années 1920, Ladislav Meduna a observé que le cerveau des patients épileptiques avait un grand nombre de cellules gliales. Au contraire, celui des patients schizophrènes avait un nombre réduit de cellules gliales. De plus, des études épidémiologiques indiquaient des taux plus bas de schizophrénie chez les patients épileptiques que dans la population générale. Il a ainsi développé sa théorie de l'antagonisme entre la schizophrénie et l'épilepsie. Ladislav Meduna a ensuite tenté de provoquer des crises d'épilepsie à l'aide d'agents chimiques épileptogènes. En 1934, il mène une première expérience qui consiste en l'injection intramusculaire

de camphre. Il a traité ainsi plus de cent patients avec une rémission clinique pour la moitié d'entre eux.

Cependant, la variabilité interpersonnelle de la réponse à l'induction de crises d'épilepsie par des agents chimiques rendait les résultats imprévisibles. En avril 1938, Cerletti et Bini ont donc suggéré de générer des crises d'épilepsie à l'aide d'un courant électrique. Ils ont ainsi traité leur premier patient qui souffrait de schizophrénie, Enrico X, par 11 séances d'ECT.

L'ECT est actuellement indiquée dans les formes les plus sévères d'épisodes dépressifs caractérisés, dans l'accès maniaque et la schizophrénie, en cas de résistance, de contre-indication au traitement médicamenteux et/ou dans les situations d'urgences vitales (100,101).

Malgré la présence de recommandations nationales claires détaillant l'intérêt et la mise en place de l'ECT, son utilisation est limitée, notamment en France, en raison de la stigmatisation dont ce traitement fait l'objet. Sa sous-utilisation est aussi en rapport avec des organisations souvent complexes entre services de psychiatrie et service d'anesthésie.

Cependant, **ce traitement a montré sa supériorité en terme d'efficacité et de rapport bénéfice/risque dans la prise en charge des troubles psychiatriques sévères tels que les troubles de l'humeur**, dont les formes sévères d'épisodes dépressifs caractérisés et l'épisode maniaque, par rapport aux traitements pharmacologiques mais aussi par rapport aux traitements non pharmacologiques comme la stimulation magnétique transcrânienne (36,102–106). De plus, l'ECT est particulièrement efficace dans le traitement de la catatonie et augmente également

la réponse aux traitements médicamenteux dans la schizophrénie et plus spécifiquement en association avec la Clozapine (107).

L'ECT est généralement bien tolérée avec des effets secondaires peu graves et transitoires. La mortalité est estimée à 1 à 2 pour 10 000 patients traités (108) (cf. Tableau 8). De surcroît, ce traitement ne présente qu'une seule contre-indication absolue : l'hypertension intracrânienne (100)(cf. Tableau 9).

Tableau 8. Effets secondaires de l'ECT

<p>Effets secondaires généraux après l'ECT :</p> <ul style="list-style-type: none">• Nausée ou vomissements• Céphalées• Myalgies• Tassement vertébral thoracique
<p>Effets liés aux relaxants musculaires :</p> <ul style="list-style-type: none">• apnée prolongée• hyperthermie maligne• hyperkaliémie
<p>Effets liés à la crise :</p> <ul style="list-style-type: none">• Crise prolongée• Crise tardive• Confusion post-critique• Status epilepticus (crise non symptomatique, diagnostic EEG)
<p>Effets secondaires cardiaques :</p> <ul style="list-style-type: none">• Asystolie• Hypertension artérielle• Infarctus du myocarde• Cardiomyopathie de Takotsubo
<p>Effets secondaires pulmonaires :</p> <ul style="list-style-type: none">• Pneumopathie d'inhalation• Œdème pulmonaire• Embolie pulmonaire
<p>Effets secondaires neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">• Accident vasculaire cérébral• Troubles cognitifs : mémoire épisodique, fonctions exécutives, amnésie antérograde et rétrograde

Tableau 9. Contre-indications à l'ECT

<p>CONTRE-INDICATION ABSOLUE :</p> <ul style="list-style-type: none">• hypertension intracrânienne
<p>CONTRE-INDICATIONS RELATIVES :</p> <ul style="list-style-type: none">• risques inhérents à l'anesthésie et à la curarisation, d'ordre cardio-vasculaire, respiratoire, allergique• lésions expansives intracrâniennes sans hypertension intracrânienne• proximité d'un épisode d'hémorragie cérébrale• infarctus du myocarde récent ou maladie emboligène• anévrysmes ou malformations vasculaires à risque hémorragique• décollement de la rétine• phéochromocytome• antécédent de traitement par ECT inefficace ou ayant eu des effets secondaires graves• prise de certains traitements (par exemple : anticoagulant)

III. 1. Les conditions techniques de réalisation de l'ECT

Les modalités pratiques de réalisation de l'ECT ont été décrites dans les recommandations de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), du NICE (National Institute for Health and Care Excellence), de l'APA (American Psychiatric Association) et plus récemment du Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (100,109–111).

Plusieurs conditions sont indispensables avant la séance:

- l'information et l'obtention du consentement du patient et/ou de son entourage
- une consultation d'anesthésie et la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG)

- la mise à disposition d'une salle d'anesthésie avec un équipement adéquat (oxygène, matériel de ventilation au masque, aspiration, ballon autogonflable, monitoring par ECG, oxymètre de pouls et pression artérielle non invasive)
- la mise en place d'une voie veineuse périphérique
- le patient doit être à jeun

La séance se déroule sous la surveillance d'un anesthésiste et d'un psychiatre qui a pour rôle d'administrer le traitement. Le patient est ventilé pendant toute la durée de la séance et ses fonctions vitales sont surveillées à l'aide d'un scope et d'un électro-encéphalogramme.

Tout d'abord, l'anesthésiste effectue une **anesthésie générale brève** à l'aide de barbituriques, etomidate ou du propofol et administre un myorelaxant, la succinylcholine, pour diminuer l'amplitude motrice lors des convulsions.

Ensuite, les deux électrodes qui délivrent le stimulus électrique peuvent être placées en bilatéral (chaque électrode est placée au niveau frontotemporal) ou en unilatéral (une électrode est placée en position frontotemporale droite et l'autre à 2,5 cm du vertex du côté droit).

Enfin, **l'administration d'un stimulus électrique au-delà du seuil épileptogène** permet de déclencher une crise comitiale généralisée qui doit être d'une durée d'au moins 25 secondes. Ce seuil est très variable d'un individu à l'autre.

Le traitement se montre généralement efficace après **4 à 20 séances**, au rythme de 2 à 3 séances hebdomadaires. Son utilité doit être réévaluée en l'absence d'amélioration clinique après 6 à 10 séances. Des séances d'entretien à distance peuvent également être proposées.

III. 2. Hypothèses des mécanismes d'action de l'ECT

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le fonctionnement de l'ECT dont 3 hypothèses principales sont retenues actuellement (112):

1. La théorie des crises généralisées
2. La théorie neuroendocrinienne-diencephalique
3. Une théorie combinée anatomique et critique

La théorie des crises généralisées affirme que l'effet thérapeutique des électrochocs dépend de l'induction de crises d'épilepsie généralisées. En effet, des études de tomographie par émission de positons montrent que l'efficacité du traitement est liée à la généralisation de la crise et à l'activation du tronc cérébral (113). Cette hypothèse expliquerait que le placement bilatéral des électrodes, qui amène à une généralisation des crises plus importante, a une efficacité thérapeutique supérieure au placement unilatéral (114). Néanmoins, même si des études précliniques montrent les effets neurotrophiques des crises, leur pertinence clinique chez l'homme reste floue.

Selon la thèse neuroendocrine-diencephalique, l'ECT agit en restaurant les dysfonctionnements neuroendocriniens qui sont associés à la dépression mélancolique. Effectivement, la mélancolie s'accompagne d'un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui entraîne une hypersécrétion de cortisol (115). En 1976, des auteurs suggèrent que la stimulation du diencephale dont l'hypothalamus est une condition nécessaire au bénéfice thérapeutique des électrochocs dans la mélancolie (116). Plus tard, d'autres chercheurs ont ainsi proposé leur théorie neuroendocrine du fonctionnement de l'ECT : l'ECT permettrait

une libération plus importante d'hormones et une régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (117). Une augmentation sélective du débit sanguin mesurée en TEP-scan (tomographie à émission de positrons) dans les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le diencephale après les séances d'ECT démontre également que ces structures sont stimulées par le traitement (118). Cependant, l'activation du système sympathique pendant la crise peut également modifier la tension artérielle, la fréquence cardiaque et les taux hormonaux et donc n'être qu'une séquelle de l'ECT plutôt que l'agent thérapeutique.

En revanche, la théorie combinée anatomique et critique tente de montrer que l'activation du système limbique pendant la crise induit des effets neurotrophiques cruciaux pour l'efficacité thérapeutique de l'ECT. En effet, des études chez des patients déprimés ont montré une diminution des volumes des hippocampes droit et gauche à l'IRM, avec une corrélation entre la durée de la dépression non traitée et le volume hippocampique (119). Or, une semaine après une série d'ECT, l'analyse des hippocampes à l'IRM révélait une augmentation du volume celui-ci (120). L'étude de Madsen est en faveur de cette théorie en faisant rapport d'une forte augmentation de la neurogenèse de l'hippocampe chez le rat après une séance d'ECT (121). Cet effet avait été maintenu et était encore observable pendant au moins 3 mois après la séance. Par ailleurs, l'exposition à des facteurs de stress et l'hypercortisolémie qui est retrouvée chez patients mélancoliques altèrent la neurogenèse hippocampique. Cet effet serait inversé par l'ECT qui permettrait de régénérer la synaptogenèse de l'hippocampe avec une augmentation de l'activité du BDNF (brain-derived neurotrophic) dans les structures limbiques (122).

Pour conclure, bien que la théorie neuroendocrine soit incontestée, le rôle de l'hippocampe dans le fonctionnement de l'ECT ne peut être écarté. Par conséquent,

une interconnexion entre ces régions semble évidente dans l'explication des mécanismes d'action de l'ECT.

III. 3. Une hétérogénéité des pratiques

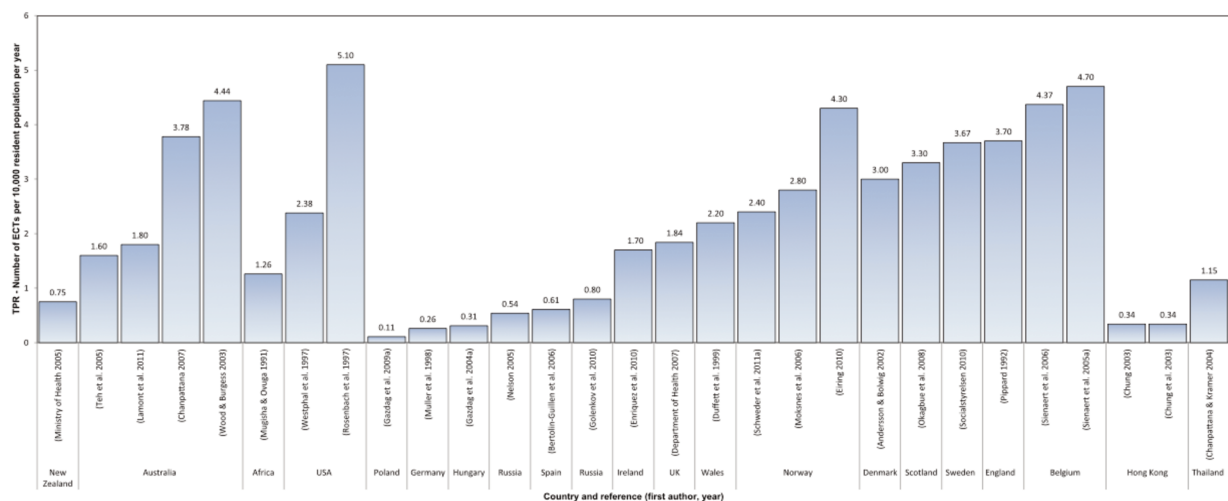
Lorsque l'on s'intéresse de plus près à la pratique de l'ECT on peut apercevoir que les pratiques sont très différentes selon les pays. Récemment, une méta-analyse a tenté de calculer la prévalence de l'utilisation de l'ECT dans 12 pays (123). Elle retrouvait une prévalence de 16,9 pour 100 000 habitants, qui était très hétérogène selon les pays et avec une prévalence plus élevée dans les études les plus anciennes. En définitive, le recours à l'ECT reste rare en tant que traitement spécialisé des troubles mentaux et l'hétérogénéité de son usage se retrouve à plusieurs niveaux : dans la prévalence d'utilisation, ses conditions techniques de réalisation et ses indications.

III.3.1. Une hétérogénéité dans le recours à l'ECT

Une étude hongroise s'est intéressée à l'évolution des usages entre 2002 et 2014 dans les services de psychiatrie adulte (124). Sur les 58 services de psychiatrie adulte recensés en Hongrie, seulement 27 utilisaient l'ECT en 2002 et 22 services en 2014. En 2014, 174 patients avaient bénéficié d'ECT pour le traitement de leur trouble mental soit 0,59% des patients hospitalisés dans ces 22 services. Les services n'ayant pas recours à l'ECT l'argumentaient par l'accès limité aux appareils de sismothérapie, à l'indisponibilité des anesthésistes, aux défauts de financements et de personnel formé.

De la même manière, une revue systématique de la littérature scientifique a analysé l'utilisation de l'ECT à travers le monde en 2011 (125). Les résultats de cette étude montrent de **grandes disparités nationales et régionales** dans le recours à l'ECT (cf. Figure 13). Par exemple, en Europe, le taux le plus faible de personnes traitées était en Pologne (0,11 pour 10 000 résidents par an) et le plus élevé en Belgique avec 4,7 personnes traitées pour 10 000 habitants. Cependant, des variations inter-régionales importantes ont été repérées en Belgique (de 2,6 à 10,6 personnes traitées pour 10 000 habitants) et en Norvège (1,83 à 3,44 personnes traitées pour 10 000 habitants).

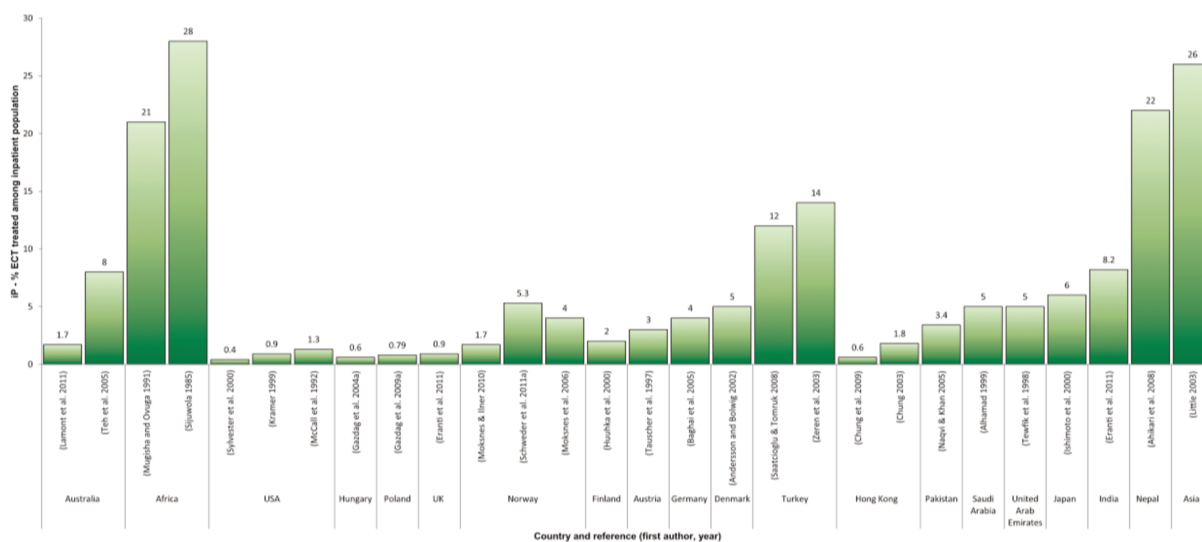
Figure 13. Taux mondiaux de personnes traitées (TPR): nombre d'ECT pour 10 000 résidents par an (125).



Parmi les patients hospitalisés en psychiatrie, la prévalence du recours à l'ECT était la plus élevée en Afrique (entre 21 et 28%), au Népal (22%) et en Asie (entre 9% et 26%) (cf. Figure 14). De manière contradictoire, alors que les Etats-Unis ont le taux le plus élevée de recours à l'ECT dans la population Medicare (5,3 séances par 10 000 habitants par an), la prévalence chez les patients hospitalisés

en psychiatrie apparaissait comme étant la plus faible (de 0,4% à 1,3% des patients) (125). Dans l'ensemble, les patients traités par ECT bénéficient en moyenne de 8 séances.

Figure 14. Prévalence de l'utilisation de l'ECT chez les patients hospitalisés (125).



III.3.2. Les conditions techniques de réalisation de l'ECT

A travers le monde, les conditions de réalisation de l'ECT sont très disparates. Ainsi, **plusieurs pays n'avaient pas recours à l'anesthésie générale** en 2011 lors des séances notamment en Asie (où plus de 90% des séances se déroulaient sans anesthésie), en Afrique, en Amérique latine, en Russie, en Turquie et en Espagne (125).

De même, les électrodes étaient préférentiellement placées bilatéralement et le courant délivré de brève intensité dans la plupart des pays. Pourtant, le placement unilatéral des électrodes était préférentiellement choisi en Australie et Nouvelle-Zélande mais également aux Pays-Bas, en Norvège, à Vienne et à Munich.

III.3.3. Une hétérogénéité dans les indications

Initialement, l'induction de crises d'épilepsie par des agents chimiques était préconisée pour les patients souffrant d'une schizophrénie avec des éléments catatoniques (126). Plus tard, l'ECT fut également utilisée pour les patients souffrant de troubles de l'humeur (127).

Le recours à l'ECT a décliné à partir des années 1970 avec l'essor de la pharmacothérapie des troubles mentaux sévères (128). Cependant, cet essor de la psychopharmacologie n'a pas rendu l'ECT obsolète mais a radicalement changé les pratiques de cette thérapie. Ainsi, des années 1970 à 1980, l'utilisation de l'ECT dans les pays nordiques tels que le Danemark, la Suède, la Norvège, la Finlande et l'Islande était stable en ce qui concerne la « dépression endogène » (ou épisode dépressif avec des caractéristiques mélancoliques selon le DSM-5) et le délire aigu. De plus, ce recours a augmenté pour les états mixtes des troubles bipolaires (129). Par contre, son usage a fortement diminué dans le traitement de la manie et la schizophrénie. Depuis cette période, l'ECT n'apparaissait alors plus comme un traitement de premier recours en psychiatrie même si, en 2001, l'APA recommandait que l'ECT ne soit pas utilisée en dernier recours dans le traitement des troubles mentaux (110).

Dans l'étude hongroise citée précédemment, les principales indications de l'ECT étaient la schizophrénie en 2002 (55,6% des patients traités) et les troubles de l'humeur en 2014 (58,5% des patients) (124).

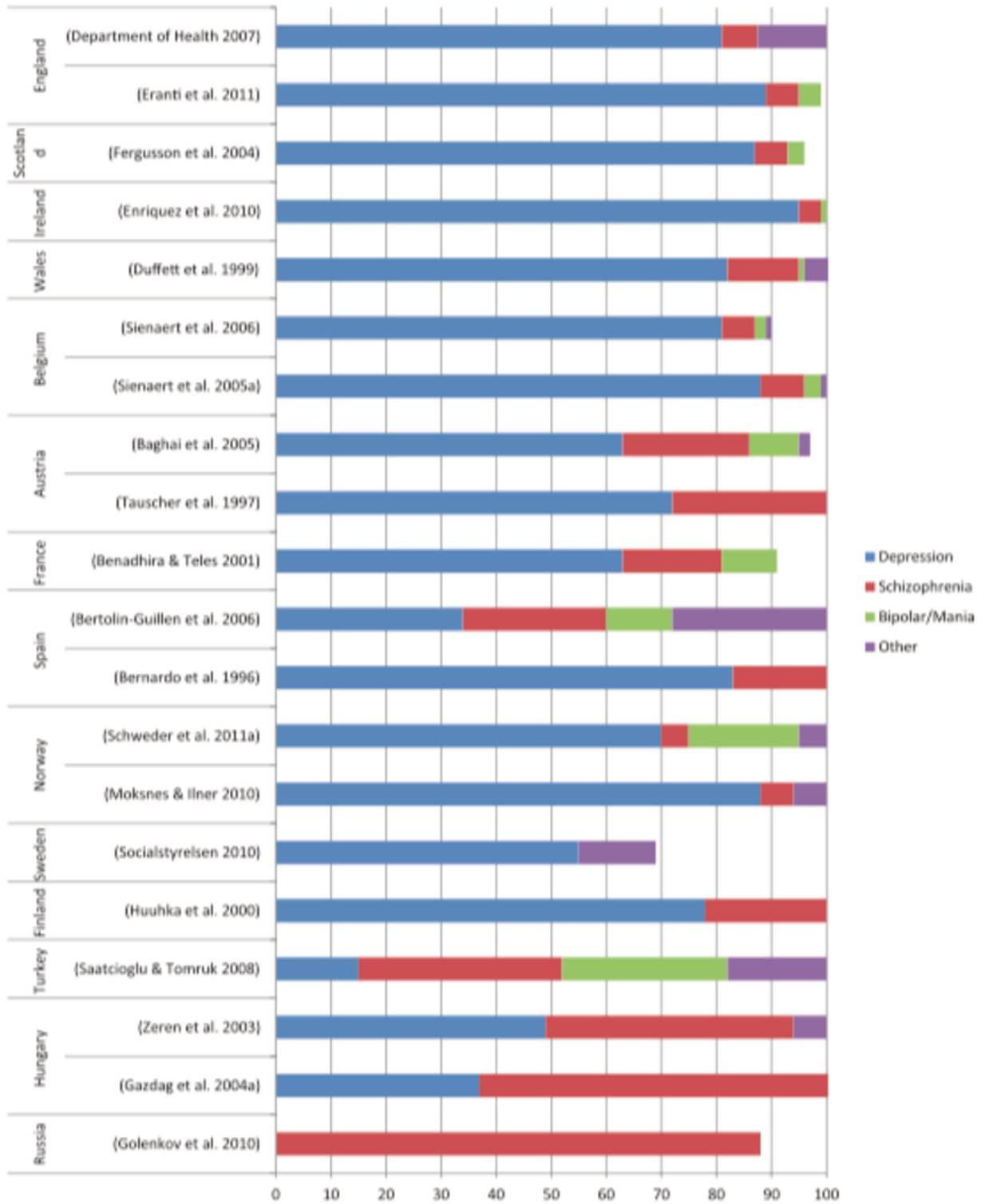
De manière générale, on repère que les patients traités sont majoritairement des femmes âgées souffrant de dépression dans les pays occidentaux et des hommes jeunes souffrant de schizophrénie en Asie (125). En effet, en Europe, les patients qui ont été traités par ECT souffraient pour la plupart d'un trouble de

l'humeur (cf. Figure 15). Néanmoins, la schizophrénie et le trouble schizo-affectif se révélaient être les pathologies les plus pris en charge par ECT en Hongrie (64% des patients traités) et en Turquie (37%). Le recours à l'ECT pour traiter la schizophrénie était moins commun en Belgique (5% des indications), en Norvège (5%) et en Irlande (4%).

Actuellement, alors que les recommandations suggèrent que l'ECT est le **traitement le plus efficace des troubles de l'humeur**, notamment de la dépression dans le cadre d'une maladie unipolaire ou bipolaire, cette thérapie n'est plus utilisée en première intention mais uniquement dans les troubles psychiatriques sévères avec une résistance aux traitements médicamenteux ou lorsque le pronostic vital est engagé (103,106).

En définitive, on observe que la pratique de l'électroconvulsivothérapie s'avère être très différente selon les pays en termes de recours, de modalités d'utilisation et d'indications. Dès lors, les recommandations de l'ANAES en France et du NICE au Royaume-Uni ont tenté de donner des lignes directrices concernant les indications de l'ECT et ses modalités d'utilisation afin d'homogénéiser les pratiques. Le faible nombre d'études françaises sur le sujet est également à souligner et ne permet pas d'avoir une vision claire de la pratique de l'ECT en France. Nous tenterons par la suite d'apporter des informations complémentaires sur les indications retenues au CHRU de Lille et l'accès géographique aux centres d'ECT dans la région des Hauts-de-France.

Figure 15. Diagnostics et ECT en Europe (125).



III. 4. Description de l'activité au CHRU de Lille

Les données relatives à l'activité d'électroconvulsivothérapie au CHRU de Lille ont été recueillies en 2017 et 2018. Le nombre de demandes, le nombre de patients traités par ECT et les indications retenues pour le traitement par ECT ont été analysés ci-dessous.

III.4.1. Indications d'ECT en 2017

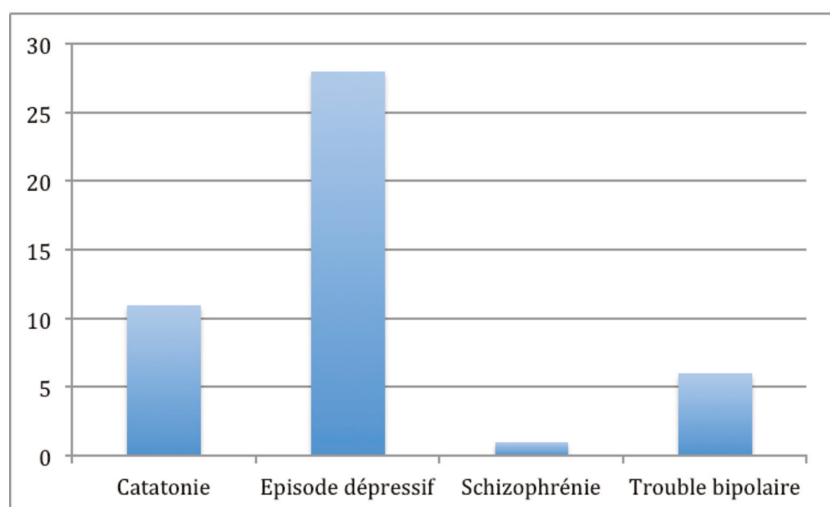
En 2017, 46 demandes de traitement par ECT ont été faites auprès du CHRU de Lille de la part des centres hospitaliers de la région. Sur ces 46 demandes, 19 patients ont été traités par ECT soit 41% des patients ayant une indication de traitement par ECT.

Les demandes concernaient 27 femmes (59%) et 19 hommes (41%) parmi lesquels 14 femmes et 13 hommes ont finalement été traités.

Les diagnostics établis qui amenaient les médecins à poser une indication d'ECT et d'en faire la demande auprès du CHRU de Lille étaient (cf. Figure 16):

- l'EDC d'intensité sévère, avec ou sans caractéristiques mélancoliques ou psychotiques, ou l'épisode dépressif résistant, dans le cadre d'un trouble uni- ou bipolaire de l'humeur : 29 patients (63% des demandes)
- la catatonie : 11 patients (24%), qui était associée à un trouble de l'humeur chez 4 patients et à un trouble psychotique chez 2 patients
- l'état mixte ou les cycles rapides survenant dans le cadre d'un trouble bipolaire : 6 cas (13%)
- la décompensation d'une schizophrénie : 1 cas

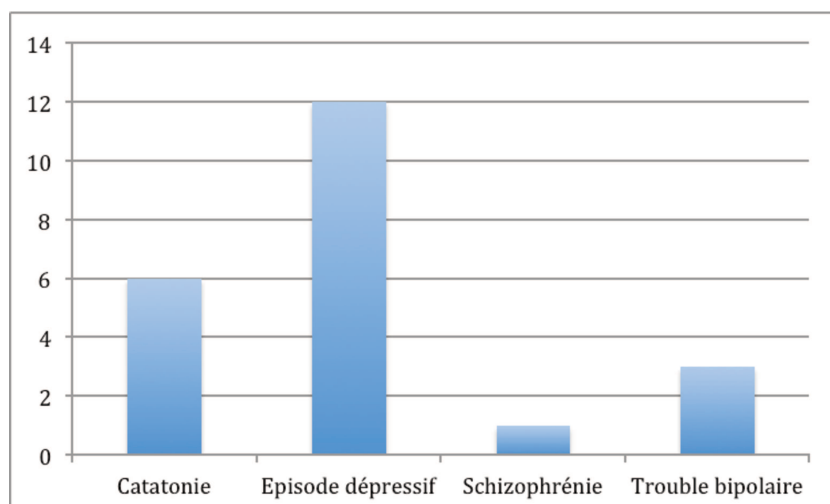
Figure 16. Indications posées dans les demandes de traitement par ECT en 2017.



Lorsque l'on regarde les indications retenues chez les 19 patients traités nous observons (cf. Figure 17):

- un EDC d'intensité sévère ou résistant chez 12 patients (63%)
- une catatonie chez 6 patients (32%) dont 4 cas étaient associés à un trouble de l'humeur et 1 cas à un trouble psychotique
- des cycles rapides ou un état mixte chez 3 patients (16%)
- 1 patient souffrant d'une décompensation d'une schizophrénie (0,05%)

Figure 17. Indications retenues pour un traitement par ECT en 2017.



Nous mettons en évidence que les indications ayant amenées à faire une demande d'ECT et celles retenues en 2017 sont l'épisode dépressif sévère ou résistant et la catatonie en premier lieu.

III.4.1. Indications d'ECT en 2018

En 2018, nous observons que le CHRU de Lille a reçu 60 demandes de traitement par ECT de la part des services de psychiatrie de la région. Sur ces 60 patients, seulement 27 ont bénéficié d'ECT soit 45% d'entre eux.

Les patients pour lesquels les psychiatres de la région posaient une indication de traitement par ECT étaient majoritairement des femmes (44 femmes soit 73,3% des patients). Peu d'hommes étaient concernés (16 hommes soit 26,7% des patients). Au total, 22 femmes ont bénéficié d'ECT et 5 hommes.

Les patients pour lesquels une demande d'ECT a été faite auprès du CHRU de Lille présentaient (cf. Figure 18):

- Un EDC d'intensité sévère ou résistant dans le cadre d'une maladie uni- ou bipolaire (32 patients)
- Une catatonie (20 patients)
- Un état mixte ou des cycles rapides dans le cadre d'un trouble bipolaire (8 patients)
- Une décompensation psychotique ou une schizophrénie résistante (3 patients)

Parmi les patients souffrant de catatonie, 6 d'entre eux avaient un syndrome catatonique associé à un trouble de l'humeur et 7 à trouble psychotique.

Si l'on regarde le diagnostic posé chez les patients traités par ECT en 2018 au CHRU de Lille (cf. Figure 19):

- 17 patients souffraient de catatonie
- 8 d'un EDC d'intensité sévère ou résistant
- 3 d'un état mixte ou les cycles rapides dans le cadre d'un trouble bipolaire
- 1 patient souffrait de schizophrénie

La catatonie était associée à un trouble de l'humeur pour 5 patients et à un trouble psychotique pour 6 patients.

Figure 18. Indications des demandes d'ECT.

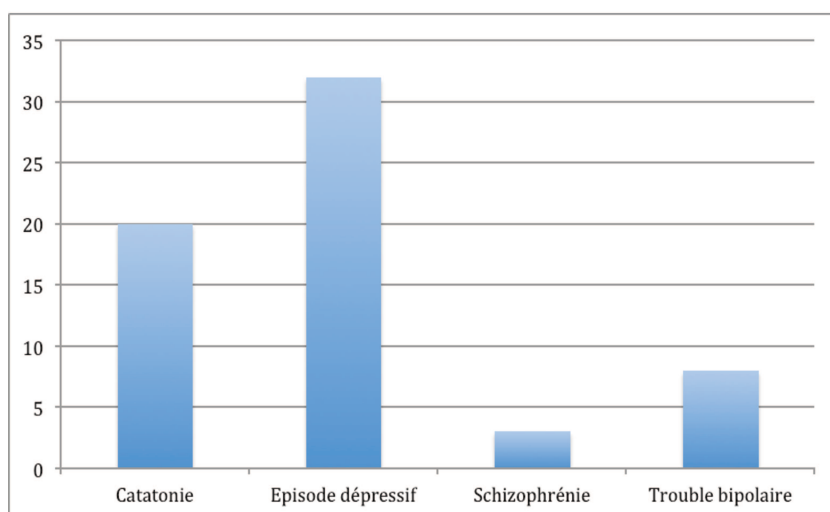
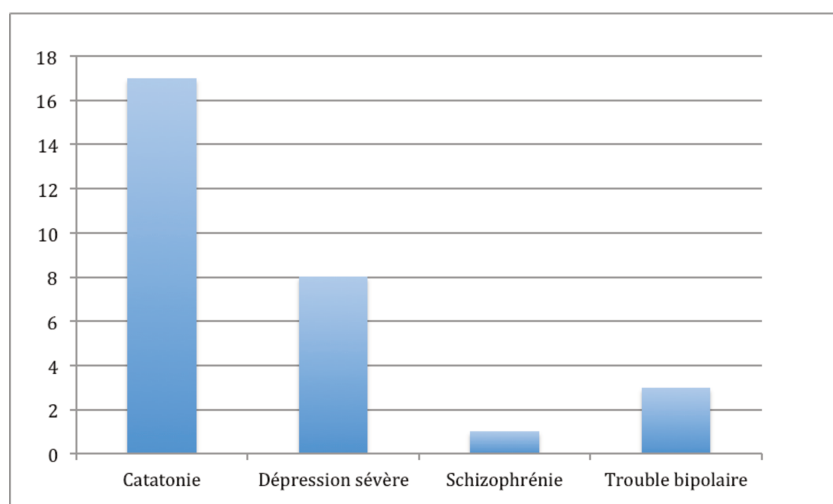


Figure 19. Indications des patients traités par ECT.



Nos résultats mettent en évidence que les indications d'ECT sont dans plus de la moitié des cas des épisodes dépressifs caractérisés d'intensité sévère ou résistants et dans un tiers des cas la catatonie. De manière tout à fait intéressante, les patients traités en 2018 souffraient dans plus de la moitié des cas de catatonie et dans moins d'un tiers des cas d'un épisode dépressif sévère ou résistant. Ces chiffres sont comparables à ceux observés en Europe où les troubles de l'humeur étaient la principale indication à l'ECT (103,106,125).

En conclusion, nous avons obtenu des résultats équivalents en 2017 et 2018 concernant les indications d'ECT au CHRU de Lille. Nous remarquons que les patients traités souffrent majoritairement de catatonie qui est une affection grave dans laquelle le risque vital est rapidement engagé et d'épisodes dépressifs sévères ou résistants. Nous pouvons en déduire que si seulement la moitié des patients ayant une indication d'ECT sont traités, il s'agit de toute évidence des troubles psychiatriques les plus sévères et pour lesquels une prise en charge urgente est nécessaire. Il convient alors de se demander pour quelle raison un si faible nombre

de patients bénéficie d'un traitement par ECT. La difficulté d'accès géographique aux centres d'ECT et notamment au CHRU de Lille est l'une des hypothèses soulevées et que nous allons explorer.

III. 5. Répartition de l'ECT dans les Hauts-de-France

III.5.1. Introduction

Un des principaux arguments justifiant la diminution du recours à l'ECT est d'ordre pratique avec l'accès limité aux salles d'ECT et l'indisponibilité des anesthésistes pour la réalisation des séances (124).

L'utilisation de l'ECT dans les services psychiatriques hongrois a diminué de 20% entre 2002 et 2014 (130). En 2014, 31 services de psychiatrie n'avaient pas recours à l'ECT en Hongrie soit un peu moins de la moitié des services de psychiatrie du pays. Un tiers d'entre eux le justifiaient par l'absence de patients ayant une indication d'ECT, puis un tiers par l'absence de service réalisant l'ECT dans la région et enfin 7 services ont préféré traiter les patients ayant une indication d'ECT par pharmacothérapie. Le manque d'accès à l'ECT était alors expliqué par l'absence d'appareil d'ECT, la nécessité d'un anesthésiste sur place, l'absence de budget pour l'ECT et de personnel compétent pour dispenser l'ECT. Les auteurs concluaient que ces difficultés pourraient être résolues grâce à la centralisation de l'ECT dans petit nombre de centres et la définition d'un parcours de soin précis pour ces patients.

Une étude texane a tenté d'expliquer pour quelles raisons l'utilisation de l'ECT au Texas était bien inférieure à la moyenne générale aux Etats-Unis en explorant

l'accessibilité géographique aux services réalisant l'ECT (131). En utilisant le réseau StreetMap Premium Network Version 1 d'Esri, les auteurs ont mis en évidence qu'environ 75% de la population totale du Texas se situait à moins d'une heure de trajet du lieu où se trouvent les services d'ECT. Lorsqu'ils se sont intéressés à la population vivant en dessous du seuil de pauvreté, les résultats montraient que 68% d'entre eux se trouvaient à moins d'une heure de route. La difficulté d'accès géographique ne pouvait donc pas être un obstacle à la mise en œuvre de l'ECT.

De la même manière, nous nous sommes intéressés à l'accès géographique à l'ECT dans les Hauts-de-France afin d'évaluer si le faible recours à l'ECT pouvait s'expliquer par la complexité d'accès aux centres réalisant l'ECT.

III.5.2. Méthode

Nous avons à utilisé logiciel Arcgis d'Esri et son réseau Streetmap Premium afin d'analyser l'accessibilité aux centres pratiquant l'ECT dans les Hauts-de-France. Dans un premier temps, les centres exerçant l'ECT ont été identifiés sur la carte géographique. Les centres pratiquant l'ECT étant le CHRU de Lille, le CH d'Arras, le CH d'Abbeville, la Clinique Sainte Monique de Saint Quentin et la Clinique du Littoral à Rang-du-Fliers.

Ensuite, le temps de trajet en voiture en partant de ces centres était calculé. Le temps de trajet allait graduellement de 30 à 60 puis 90 minutes.

III.5.3. Résultats

Nous observons que le Nord-Pas-de-Calais dispose de 3 centres qui ont recours à l'ECT alors que la Picardie ne dispose que de deux centres.

Les résultats de notre étude suggèrent que la quasi totalité des centres

pratiquant l'ECT dans la région sont accessibles en voiture à moins de 90 minutes de trajet (cf. Figure 20 et 21). Les départements du Nord et du Pas-de-Calais disposent d'un centre pratiquant l'ECT à moins d'une heure de trajet. Par contre, l'Oise et l'Aisne semblent être les deux régions pour lesquelles les temps de trajet vers le centre d'ECT les plus proches sont les plus longs à effectuer (entre 60 et 90 minutes). La partie sud de l'Aisne est la seule partie de la région qui ne dispose pas d'un centre d'ECT à moins de 90 minutes de trajet.

Figure 20. Accessibilité géographique à l'ECT dans les Hauts-de-France.

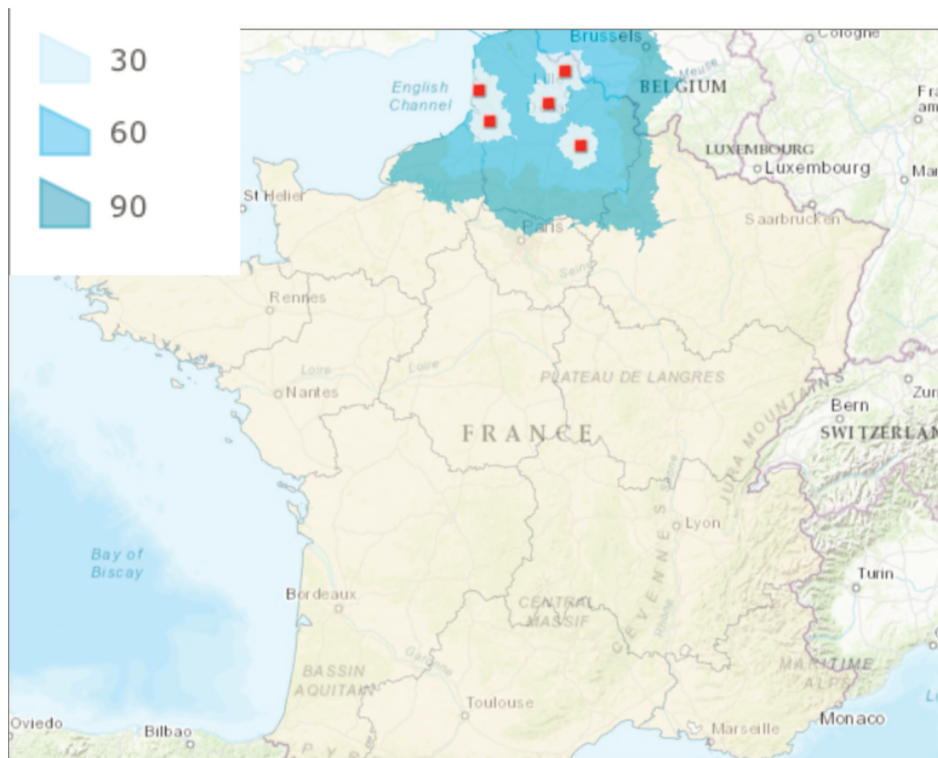
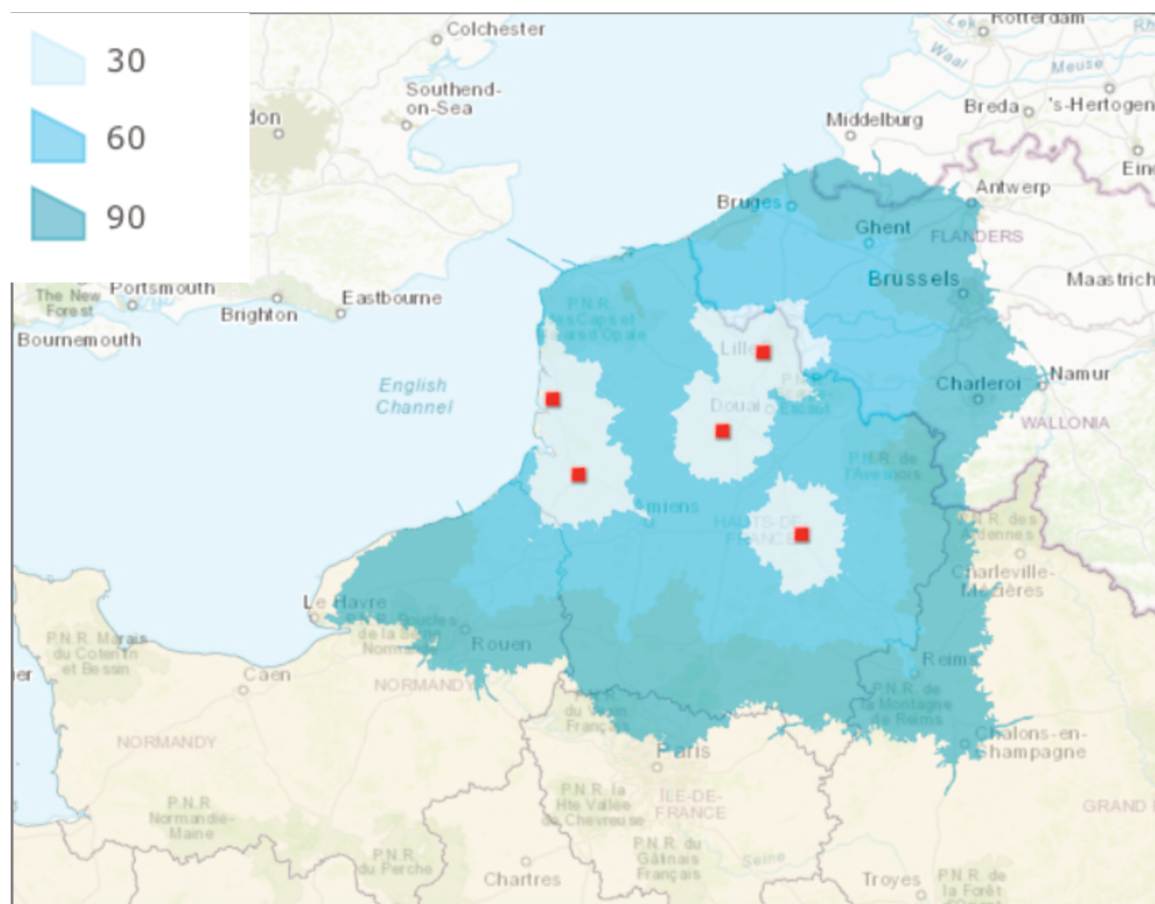


Figure 21. Accessibilité géographique à l'ECT dans les Hauts-de-France.



III.5.4. Discussion

Nos résultats suggèrent que l'accès géographique aux centres d'électroconvulsivothérapie est aisé dans les Hauts-de-France avec un temps maximal de trajet de 90 minutes en voiture pour atteindre le centre le plus proche. Les résultats obtenus sont comparables à ceux de l'étude menée au Texas qui retrouvait un temps de trajet inférieur à une heure pour 75% des habitants de la région (131).

Contrairement à la situation en Hongrie, la diminution du recours à l'ECT ne peut donc pas s'expliquer dans les Hauts-de-France par la difficulté d'accès à un appareil à ECT. Dès lors, les facteurs sociaux et économiques pourraient expliquer la variabilité d'utilisation de l'ECT. Une étude reprenant les données médicales,

sociales et économiques du WHO (World Health Organization) et l'OECD (Organization for Economic Co-operation and Development), a mis en évidence que les dépenses publiques en matière de santé était le seul facteur expliquant la variation mondiale d'utilisation de l'ECT. Ces résultats suggèrent que l'utilisation du traitement par ECT est associée au degré d'investissement financier d'un pays dans les soins de santé mentale destinés à ses citoyens (132).

III.5.5. Conclusion

L'accès géographiques aux centres hospitaliers réalisant de l'ECT semble relativement aisé dans la région des Hauts-de-France avec un temps de trajet inférieur à 90 minutes pour la quasi-totalité des habitants. La difficulté d'accès à l'ECT dans la région passerait donc par d'autres facteurs notamment l'investissement public en matière de santé.

IV. DISCUSSION

Le travail que nous vous avons présenté nous a permis d'exposer une vue d'ensemble de la pharmaco-épidémiologie dans les pathologies psychiatriques sévères à travers une revue de la littérature scientifique explorant l'utilisation de la clozapine, du lithium, des IMAO et des tricycliques.

Les différentes études qui ont été exposées ont mis en évidence que les traitements de référence de la schizophrénie et du trouble bipolaire que sont la clozapine et le lithium sont vraisemblablement sous-utilisés à travers le monde en raison de la crainte des effets secondaires qu'ils induisent et de la surveillance clinique et biologique que leur utilisation impose. Cependant, leur supériorité en termes d'efficacité a été démontrée dans les troubles psychiatriques sévères depuis de nombreuses années et est confirmée par les études épidémiologiques récentes. De plus, alors que les taux de mortalité par suicide sont particulièrement élevés chez les patients souffrant de ces deux pathologies, il convient également de souligner que ces deux médicaments ont la spécificité de présenter un effet protecteur vis-à-vis du risque suicidaire ce qui devrait largement encourager les prescripteurs à les utiliser.

D'autre part, lorsque l'on sait que l'épisode dépressif caractérisé concerne chaque année plus de 300 millions de cas dans le monde recensés par l'OMS dont 3 millions de personnes affectées en France et qu'environ 30 à 45% des ces épisodes ne répondent pas ou répondent de manière insuffisante au traitement antidépresseur, une prise en charge médicamenteuse précoce avec des molécules efficaces est indispensable afin de favoriser la rémission clinique (23,24). Toutefois, les mêmes craintes liées aux effets indésirables des antidépresseurs tricycliques et des IMAO ont poussé à la baisse de leur prescription depuis les années 1990 et à

une hausse des prescriptions des ISRS et des IRSN quand bien même leur efficacité fût-elle comparable.

Il nous est également paru essentiel dans cet ouvrage de redéfinir la place de l'ECT dans la prise en charge actuelle des SMI. Bien que l'électroconvulsivothérapie ne soit pas un médicament à proprement parler et que la pharmaco-épidémiologie soit une application des outils de l'épidémiologie à la science du médicament, nous avons pris le parti de consacrer une place privilégiée à ce traitement dans ce travail. En effet, à travers notre pratique clinique quotidienne, l'ECT nous est apparu comme étant un traitement non médicamenteux indispensable dans la prise en charge des SMI.

Ce traitement apparu il y a maintenant 80 ans en psychiatrie a connu une stigmatisation importante alors que son efficacité est remarquable dans les situations cliniques les plus complexes. Actuellement, la pratique de l'ECT dans le monde est très hétérogène lorsque l'on estime sa fréquence d'utilisation, ses conditions pratiques de réalisation et les indications qui sont retenues. Partant de cette constatation, le recours à l'ECT au CHU de Lille a été analysé. Nous avons été surpris de remarquer que seulement 50% des patients adressés au CHU de Lille pour des séances d'ECT en bénéficiaient finalement. En 2017 et 2018, les principales indications retenues étaient la catatonie et l'épisode dépressif sévère ou résistant. Puis, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle le faible nombre de patients traités par an au CHU de Lille par ce traitement était lié à une difficulté d'accès géographique aux centres réalisant ce soin. De manière contradictoire, nos résultats ont attesté que la quasi-totalité des patients de notre région des Hauts-de-France avaient accès à un centre réalisant de l'ECT à moins de 90 minutes de trajet.

Malheureusement, l'orientation vers une prise en charge par électroconvulsivothérapie intervient dans la plupart des cas en dernier recours dans les troubles les plus sévères et lorsque le risque vital du patient est engagé. L'augmentation du nombre de l'offre de soins pourrait être une solution à ce problème mais elle se heurte alors à la difficulté de l'organisation souvent complexe entre les services de psychiatrie et les services d'anesthésie et aux contraintes budgétaires propres aux centres hospitaliers.

Un autre point qui limite l'accès à l'ECT et qu'il convient de soulever est la stigmatisation dont souffre ce traitement. De notre point de vue, limiter cette stigmatisation passe par une meilleure diffusion des connaissances médicales et la communication autour des recherches menées et celles en cours qui devraient permettre de réduire les réticences des praticiens et de faire accepter ce soin dans la pratique psychiatrique courante.

Depuis quelques années on a pu assister à l'essor de la pharmaco-épidémiologie avec d'importants travaux qui ont été entrepris dans les pays du Nord de l'Europe et aux Etats-Unis essentiellement. Ces études se sont basées sur de grandes cohortes de patients qui étaient obtenues via des bases de données nationales de santé. D'ailleurs, beaucoup de travaux ont analysé l'évolution des prescriptions de clozapine et le lithium. Malgré cela, dans la littérature scientifique, un très faible nombre d'études pharmaco-épidémiologiques sur les IMAO et les antidépresseurs tricycliques a été retrouvé. Dans la plupart des cas, les études identifiées étaient des méta-analyses d'essais cliniques et ne concernaient donc que des patients choisis pour participer à ces essais générant un biais de sélection évident. De plus, les études au niveau populationnel permettent d'appréhender la

prévalence d'utilisation des traitements, leur efficacité, leurs effets secondaires et la mortalité induite par la prise du traitement à grande échelle.

Notre travail de synthèse de ces données a également mis en exergue qu'un nombre peu élevé de recherches en épidémiologie traitaient du recours à l'ECT en France. En effet, la revue de la littérature scientifique de Kari Ann Leiknes et al. publiée en 2012 ne retrouvait aucune étude épidémiologique française sur ce sujet (125). De ce fait, la prévalence de l'utilisation de l'ECT en France n'est pas connue ni son efficacité qui se traduirait par une diminution des réhospitalisations, ni les indications qui sont finalement retenues.

L'accès restreint aux données de santé en France est la principale explication à ce phénomène. Récemment, les bases de données de remboursement de l'assurance maladie ont été mises en commun et l'accès a été simplifié via le SNDS permettant une exploitation plus aisée des données de santé françaises. Cependant, les actes médicaux dans les établissements psychiatriques sont répertoriés depuis peu d'années et la mise en valeur de ces données est récente. La prévalence des troubles psychotiques en France a ainsi été mise en évidence par l'équipe de Christine Chan Chee en mettant en commun les ressources de différentes bases de données et à l'aide d'algorithmes permettant d'identifier les maladies. Cette étude était la première en France à utiliser un échantillon exhaustif de données administratives et médicales pour calculer la prévalence des troubles psychotiques. Dès lors, les résultats montraient que le taux de prévalence des troubles psychotiques était de 7,4 pour 1000 habitants et de 3,8 pour 1000 habitants pour la schizophrénie.

Une des principales limites de ce travail réside dans la définition même des troubles psychiatriques sévères qui a été utilisée dans l'ensemble de l'ouvrage. Selon le NIMH, les pathologies psychiatriques sévères concernent essentiellement la schizophrénie, le trouble bipolaire et l'épisode dépressif caractérisé sévère engendrant une incapacité fonctionnelle. Néanmoins, si on élargit notre point de vue d'autres pathologies psychiatriques peuvent apparaître comme étant « sévères » par l'intensité des troubles présentés et par l'incapacité fonctionnelle qu'elles induisent. C'est le cas par exemple du trouble de stress post-traumatique, du trouble de la personnalité borderline et de l'anorexie mentale.

De surcroît, même si les comportements suicidaires ont occupé une place particulière dans notre revue de la littérature sur la pharmaco-épidémiologie des SMI, peu de données étaient disponibles sur la relation entre les IMAO, les tricycliques, l'ECT et les TS ou suicides aboutis. L'étude de ces différents éléments pourra faire l'objet de travaux ultérieurs s'appuyant sur des populations spécifiques tel qu'une cohorte de patients souffrant de dépression par exemple.

V. PERSPECTIVES

V. 1. Contexte de l'étude

A travers les différents travaux que nous avons étudiés précédemment, nous avons pu entrepercevoir que l'ECT est le traitement le plus efficace des troubles de l'humeur, notamment de la dépression dans le cadre d'une maladie unipolaire ou bipolaire (103,106). Ce soin est actuellement indiqué dans les formes les plus sévères d'épisodes dépressifs caractérisés, en cas de résistance, de contre-indication au traitement médicamenteux et/ou dans les situations d'urgences vitales (100,101). Malgré la présence de recommandations nationales claires détaillant l'intérêt et la mise en place de l'ECT, son utilisation est limitée, notamment en France, en raison de la stigmatisation dont ce traitement fait l'objet et en rapport avec des organisations souvent complexes entre services de psychiatrie et service d'anesthésie. Cependant, ce traitement a montré sa supériorité en terme d'efficacité et de rapport bénéfice/risque dans la prise en charge des formes sévères d'épisodes dépressifs caractérisés par rapport aux traitements pharmacologiques mais aussi par rapport aux traitements non pharmacologiques tels que la stimulation magnétique transcrânienne (36,102–105).

L'épisode dépressif caractérisé est un problème majeur de santé publique avec chaque année plus de 300 millions de cas dans le monde recensés par l'OMS (23). Parmi ces épisodes dépressifs caractérisés, environ 30 à 45% ne répondent pas ou répondent de manière insuffisante au traitement antidépresseur (24). De plus, la dépression résistante est associée, par rapport à la dépression non résistante, à une morbi-mortalité plus importante, à une fréquence du suicide et des tentatives de suicide plus élevée, à des hospitalisations plus longues et plus fréquentes et à un plus grand nombre d'arrêt de travail (25).

L'efficacité de l'ECT dans la prise en charge de la dépression résistante a été démontrée avec une rémission clinique chez 70% à 80% des patients traités (26–29). Par ailleurs, une étude médico-économique met en évidence, à son tour, que l'ECT devrait être utilisée en troisième recours après l'échec de deux traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques (133). Il a aussi récemment montré que l'ECT diminué les taux de ré-hospitalisation des patients qui en bénéficiaient (134).

La région des Hauts de France est la troisième région la plus peuplée de France avec ses 6 millions d'habitants. On y dénombre environ 360 000 sujets déprimés ce qui représente 8% de la population. On estime que 15 à 30% de ces patients déprimés souffrent d'une dépression résistante. La dépression résistante pourrait ainsi concerner au moins 50 000 patients des Hauts de France. L'ECT se présente comme un traitement de choix mais il demeure de nos jours encore peu accessible. En effet, dans la région, au niveau du service hospitalier public, seul le CHU de Lille (300 actes par an) et le CH d'Abbeville (150 actes par an) pratiquent l'ECT. A titre d'exemple et de façon comparable, le CHU de Bordeaux réalise environ 2 000 actes par an, tout comme le CHU de Lyon.

Les objectifs d'un futur projet de recherche pourraient être:

- 1)** Décrire le parcours de soin des patients souffrant de dépression dans la région des Hauts de France et notamment le recours aux ECT
- 2)** Identifier les facteurs cliniques, médicamenteux et médico-économiques (en termes d'hospitalisation et de consultations en psychiatrie et dans les autres services, et de recours aux arrêts de travail) intervenant dans la décision de traiter par ECT
- 3)** Evaluer les conséquences de l'ECT sur le parcours des patients : consommation

de médicaments, nombre d'hospitalisation, durée d'hospitalisation et reprise de l'emploi.

Nous émettrions l'hypothèse que le recours à l'ECT intervient trop tardivement dans le parcours de soin du patient après de nombreuses ré-hospitalisations et qu'il concerne les patients dont la prise en charge est plus complexe après plusieurs lignes de traitements médicamenteux inefficaces ou des durées d'hospitalisation plus longues. Cependant, le traitement par ECT s'est montré efficace dans la rémission de la dépression et de la dépression résistante et permettrait par ce biais de diminuer le nombre de ré-hospitalisations en psychiatrie, le délai avant la première ré-hospitalisation ainsi que la durée de séjour en comparaison avec les patients qui n'en bénéficient pas dans leur parcours de soin.

La pertinence et la qualité des soins sont également une des lignes politiques du plan santé du gouvernement actuel. Dans ce contexte, l'évaluation du parcours de soin des patients souffrant de dépression et leur suivi jusqu'à ce qu'ils aient recours aux ECT semble essentiel. Cette évaluation permettrait de déterminer les facteurs sociodémographiques, médicamenteux et médicaux intervenant dans la décision thérapeutique. De plus, l'évaluation de l'efficacité de l'ECT mettrait en évidence une diminution de la ré-hospitalisation de plein temps en psychiatrie, par rapport à la prise en charge usuelle en se basant sur des données existantes.

V. 2. Matériel et méthodes

L'étude de l'impact de l'ECT sur le parcours de soin des patients déprimés sera une étude épidémiologique, de cohorte, rétrospective et multicentrique dans les Hauts de France. Cette étude s'appuiera sur les données du PMSI-MCO (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information en médecine, chirurgie, obstétrique), du RimP (Recueil d'information médicalisée en psychiatrie) et la base de remboursement des psychotropes délivrés en ville. Les données de l'année 2008 à 2013 seront analysées.

La cohorte sera composée de patients des Hauts-de-France, souffrant de dépression majeure et ayant bénéficié ou non d'ECT. Afin de définir les patients déprimés dans les bases de données, l'algorithme proposé par la CnamTS (Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés) sera utilisé (135). En effet, les patients seront considérés comme déprimés s'ils ont été hospitalisés pour un trouble dépressif dans un établissement de santé MCO ou psychiatrique en 2012-2013 ou s'ils ont bénéficié de la prescription de 3 antidépresseurs et d'un séjour hospitalier pour un trouble dépressif de 2009 à 2013.

Les données prises en considération seront :

- les caractéristiques sociodémographiques : l'âge, le sexe, le centre d'inclusion, le statut professionnel et familial
- les antécédents médicaux et chirurgicaux
- la présence de comorbidités psychiatriques ou non psychiatriques
- les dates, la durée de séjour et la modalité des hospitalisations en service de psychiatrie (en soins libres ou en soins sous contrainte)

- le recours aux ECT : date du premier recours, le nombre de séances réalisées
- les traitements médicamenteux pris par les participants en ville et à l'hôpital
- le nombre d'hospitalisations en psychiatrie et dans les autres services et la durée de séjour
- nombre d'arrêts de travail et la durée de l'arrêt de travail

Afin d'appréhender l'impact de l'ECT sur le parcours de soin des patients, le critère de jugement principal retenu est le délai avant la première ré-hospitalisation intervenant après la date à laquelle a eu lieu l'ECT ou à laquelle elle aurait dû être pratiquée. Les critères de jugement secondaires sont le nombre d'hospitalisations et la durée d'hospitalisation ainsi que le délai avant la reprise de l'emploi.

V. 3. Analyses

Tout d'abord, des statistiques descriptives seront réalisées. Le nombre moyen d'hospitalisations en psychiatrie et leur durée avant et après le recours à l'ECT sera évalué ainsi que la modalité d'hospitalisation et la durée de l'arrêt de travail. L'incidence de l'utilisation des différentes classes de psychotropes sera également déterminée en fonction du recours à l'ECT.

Ensuite, les probabilités de réhospitalisation chez les patients qui ont bénéficié d'ECT par rapport à ceux qui n'ont pas bénéficié seront comparées en utilisant comme méthode l'analyse de survie de Kaplan-Meier. L'association entre le traitement par ECT et la ré-hospitalisation en psychiatrie sera également analysé un modèle de Cox ajusté sur d'éventuels facteurs de confusion tels que la sévérité de l'épisode actuel dont on pourrait préjuger selon le codage diagnostic CIM-10, le nombre élevé d'hospitalisations en psychiatrie et leur durée. Pour cela, les variables explicatives incluses dans le modèle multivarié seront préalablement sélectionnées

en analyse bivariée à l'aide des analyses de survie (Kaplan-Meier) comparées, en utilisant le test de Log-rank. Un seuil de significativité de 5% sera retenu.

Enfin, un second modèle de régression logistique permettra de déterminer les facteurs intervenant dans la décision de réaliser des ECT en prenant cette dernière variable comme variable à expliquer. Les variables seront incluses dans le modèle multivarié si elles sont statistiquement significatives en analyses bivariée au seuil de 20%.

Un avis au CEREES et un accord de la CNIL seront demandés avant la réalisation de cette étude.

Ce projet sera réalisé avec la participation de la Fédération Régionale de Recherche en Psychiatrie et Santé Mentale Hauts-de-France, le Docteur Ali Amad, le Docteur Jean François JUSOT et le Professeur Emmanuel Chazard du CHU de Lille.

V. 4. Impacts et retombées du projet

Si notre hypothèse est confirmée, c'est-à-dire que le recours à l'ECT intervient trop tardivement dans le parcours de soin du patient souffrant de dépression, on peut espérer que ce projet, qui bénéficiera d'une publication internationale, permette de convaincre les décideurs de placer l'ECT comme un traitement incontournable du parcours d'un patient souffrant de dépression résistante.

Sur un plan plus général et national, notamment en termes de politique de santé publique, cette étude permettra de démontrer la pertinence de l'ECT dans la prise en charge de la dépression résistante.

Les résultats de l'étude permettront de développer et implanter un parcours de soins intégré et adapté à la prise en charge des patients présentant une dépression majeure depuis les soins ambulatoires jusqu'à l'hospitalisation, au retour au domicile et à la reprise du travail (136–138).

VI. CONCLUSION

La revue de la littérature scientifique et le travail de recherche proposé dans cette thèse permettent de témoigner de l'importance de la pharmaco-épidémiologie dans les pathologies psychiatriques sévères. Nous souhaitons mettre en lumière la clozapine et le lithium qui sont les médicaments de référence de la schizophrénie et du trouble bipolaire afin de rappeler leur rôle essentiel dans la prise en charge psychiatrique contemporaine. L'apport des traitements antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la monoamine oxydase dans la prise en charge de la dépression résistante est également à prendre en considération.

En s'intéressant aux troubles psychiatriques sévères il est apparu comme étant incontournable d'étudier le recours à un traitement non médicamenteux controversé bien qu'il soit utilisé depuis maintenant 80 ans en psychiatrie. La difficulté d'accès à ce soin qu'est l'électroconvulsivothérapie ne permet qu'aux patients dont l'état clinique est le plus sévère d'en bénéficier. L'absence d'études épidémiologiques françaises sur ce sujet limite également la diffusion des connaissances autour de cette pratique.

Alors que les taux de mortalité et notamment par suicide est dix fois plus élevé chez les patients souffrant d'un trouble sévère ou résistant que dans la population générale, l'amélioration de l'état de santé ne peut se concevoir sans l'accès à des soins de précoces et de référence dans notre domaine.

REFERENCES

1. Bryson H, Palacin C, Lepine JP, Graaf R, Vollebergh WAM, Haro JM, et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(s420):55–64.
2. Beck A, Gautier R, Guignard Jean-baptiste R. *Méthode d'enquête du Baromètre santé 2010*. 2010;
3. Benard A, Billioti De Gage S, Canarelli T, Cavalié P, Chatila K, Collin C, et al. *État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France*. 2017;
4. OECD. *Health at a Glance 2017*. 2017 [cited 2019 Mar 8]; Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en
5. Verdoux H, Pambrun E, Tournier M, Bégaud B. Usage et mésusage des médicaments psychotropes : les antipsychotiques , nouvelle panacée pour les troubles psychiatriques ? 2016;1–12.
6. Grolleau A, Cougnard A, Bégaud B, Verdoux H. Usage et concordance diagnostique des traitements à visée psychotrope: résultats de l'enquête «Santé mentale en population générale en France métropolitaine». *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;55(1):S12–3.
7. Thaker SJ, Gogtay NJ, Thatte UM. *Pharmacoepidemiology: The essentials*. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2015;3(2):52–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2014.04.003>
8. Faillie JL, Montastruc F, Montastruc JL, Pariente A. L'apport de la pharmaco-épidémiologie à la pharmacovigilance. *Thérapie*. 2016;71(2):203–9.
9. Schinnar AP, Rothbard AB. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. 1990;(December):1602–8.
10. Gourier-Frery C, Chan Chee C, Beltzer N. Prévalence de la schizophrénie et autres troubles psychotiques en France métropolitaine. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2019 Mar 10];29(8):625. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933814003150>
11. Stambaugh LF, Forman-Hoffman V, Williams J, Pemberton MR, Ringeisen H, Hedden SL, et al. Prevalence of serious mental illness among parents in the United States: results from the National Survey of Drug Use and Health, 2008–2014. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2017;27(3):222–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.12.005>
12. Merikangas KR, He J, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime Prevalence of Mental Disorders in U.S. Adolescents: Results from the National Comorbidity Survey Replication–Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct [cited 2019 Mar 8];49(10):980–9. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855043>
13. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* [Internet]. 1991 May [cited 2019 Mar 11];36(4):239–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1868416>
 14. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2011 Dec 2 [cited 2019 Mar 11];199(06):441–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130744>
 15. Wahlbeck K, Westman J, Nordentoft M, Gissler M, Laursen TM. Outcomes of Nordic mental health systems: life expectancy of patients with mental disorders. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2011 Dec 2 [cited 2019 Mar 11];199(06):453–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593516>
 16. Charrel C-L, Plancke L, Genin M, Defromont L, Ducrocq F, Vaiva G, et al. Mortality of people suffering from mental illness: a study of a cohort of patients hospitalised in psychiatry in the North of France. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2015 Feb 11 [cited 2019 Mar 11];50(2):269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028200>
 17. Coldefy M, Gandré C. Personnes suivies pour des troubles psychiques sévères : une espérance de vie fortement réduite et une mortalité prématurée quadruplée [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 8]. Available from: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d>
 18. Berg CJ, Thomas AN, Mertens AC, Schauer GL, Pinsker EA, Ahluwalia JS, et al. Correlates of continued smoking versus cessation among survivors of smoking-related cancers. *Psychooncology* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Mar 11];22(4):799–806. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pon.3077>
 19. Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Schizophrenia and Related Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Mar 11];39(2):306–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22207632>
 20. Ha C, Decool E, Chee CC. Mortalité Des Personnes Souffrant De Troubles Mentaux. Analyse En Causes Multiples Des Certificats De Décès En France, 2000-2013 / Mortality in People With Mental Disorders. Multiple Cause-of-Death Analysis in France, 2000-2013. 2000;500–8.
 21. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, Heeringen K Van, Arensman E, Sarchiapone M, et al. Suicide Prevention Strategies Revisited: 10 Year Systematic Review. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):646–59.
 22. Yerevanian BI, Choi YM. Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors. *Bipolar Disord*. 2013;15(5):594–621.
 23. Coldefy M, Nestrigue C. La prise en charge de la dépression dans les

- établissements de santé. 2013;
24. Schosser A, Serretti A, Souery D, Mendlewicz J, Zohar J, Montgomery S, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — Where have we gone so far: Review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2018 Sep 25];22:453–68. Available from: www.ema.europa.eu
 25. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 1];6:369–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654508>
 26. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *J ECT* [Internet]. 2008;24(2):141–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124509-200806000-00011>
 27. Socci C, Medda P, Toni C, Lattanzi L, Tripodi B, Vannucchi G, et al. Electroconvulsive therapy and age: Age-related clinical features and effectiveness in treatment resistant major depressive episode. 2018 [cited 2018 Sep 24]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.064>
 28. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, Rudorfer M V. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology* [Internet]. 2011 [cited 2018 Oct 1];64(3):129–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811083>
 29. Jelovac A, Kolshus E, Mcloughlin DM. Relapse Following Successful Electroconvulsive Therapy for Major Depression: A Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013 [cited 2018 Sep 21];38:2467–74. Available from: www.neuropsychopharmacology.org
 30. HAS. Commission de transparence, clozapine [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 9]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf
 31. Bachmann CJ, Aagaard L, Bernardo M, Brandt L, Cartabia M, Clavenna A, et al. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):37–51.
 32. Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, et al. Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clin Schizophr Relat Psychoses* [Internet]. 2013 Apr [cited 2019 Apr 8];7(1):33–41. Available from: <http://clinicalschizophrenia.org/doi/abs/10.3371/CSRP.LAWY.012513>
 33. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2002 [cited 2019 Apr 11];63 Suppl 10:5–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392347>
 34. Chockalingam R, Gott BM, Conway CR. Tricyclic Antidepressants and

- Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? In: Handbook of experimental pharmacology [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105472>
35. Tundo A, De Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. 2015 [cited 2019 Apr 18]; Available from: <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v5.i3.330>
 36. Micallef-trigona B. Comparing the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Depression : A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;2014.
 37. Stahl SM, Muntner N, Lemoine P. Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques. Lavoisier Médecine sciences; 2015.
 38. T. P, D. L, D.S. T, S.B. P. The pharmacoepidemiology of antipsychotics for adults with Schizophrenia in Canada, 2005 to 2009. Can J Psychiatry [Internet]. 2011;56(10):630–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362804254%5Cnhttp://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1225>
 39. Xu S-W, Dong M, Zhang Q, Yang S-Y, Chen L-Y, Sim K, et al. Clozapine prescription pattern in patients with schizophrenia in Asia: The REAP survey (2016). Psychiatry Res [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2019 Apr 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30885383>
 40. Nielsen J, Røge R, Schjerning O, Sørensen HJ, Taylor D. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. 2012 [cited 2019 Apr 9]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.003>
 41. Kim JS, Park CM, Choi JA, Park E, Tchoe HJ, Choi M, et al. The association between season of birth, age at onset, and clozapine use in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Apr 3];136(5):445–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28741647>
 42. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, Tiihonen J. Comparative Effectiveness of Antipsychotic Drugs for Rehospitalization in Schizophrenia-A Nationwide Study With 20-Year Follow-up. Schizophr Bull [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 8];44(6):1381–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6192491/pdf/sbx176.pdf>
 43. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. Am J Psychiatry [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Mar 11];173(2):166–73. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.15030332>
 44. Inada K, Oshibuchi H, Ishigooka J, Nishimura K. Analysis of Clozapine Use and Safety by Using Comprehensive National Data From the Japanese Clozapine Patient Monitoring Service. J Clin Psychopharmacol [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Apr 8];38(4):302–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29912802>

45. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2019 Apr 8];25(1):32–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643098>
46. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2018 Aug [cited 2019 Apr 3];138(2):101–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29786829>
47. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Neuropsychopharmacol Hungarica* [Internet]. 2012;14(2):113–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.003>
48. Lester D. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden—a register-based study. *Clin Neuropsychiatry*. 2009;6(5):188–91.
49. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2–3):139–45.
50. Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sørensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2019 Apr 3];174(10):990–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750580>
51. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim J-C, et al. Cardiovascular Disease Mortality in Patients With Chronic Schizophrenia Treated With Clozapine. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2019 Apr 3];71(03):304–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20079332>
52. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2016;18(2):174–82.
53. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Apr 11];195:50–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859073>
54. Wingård L, Bodén R, Brandt L, Tiihonen J, Tanskanen A, Kieler H, et al. Reducing the rehospitalization risk after a manic episode: A population based cohort study of lithium, valproate, olanzapine, quetiapine and aripiprazole in monotherapy and combinations. 2017 [cited 2019 Apr 11]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.054>
55. Woo YS, Bahk WM, Jung YE, Jeong JH, Lee H Bin, Won SH, et al. One-year rehospitalization rates of patients with first-episode bipolar mania receiving lithium or valproate and adjunctive atypical antipsychotics. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68(6):418–24.

56. 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 Study design and setting [Internet]. Vol. 15, National Health Service South-World Psychiatry. 2016 [cited 2019 Apr 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC4780296/pdf/WPS-15-53.pdf>
57. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2012 May 24 [cited 2019 Apr 11];26(5):644–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21948935>
58. Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate vs. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2011 Jul 2 [cited 2019 Apr 11];199(01):57–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21593515>
59. Berghöfer A, Alda M, Adli M, Baethge C, Bauer M, Bschor T, et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 Apr 11];69(12):1860–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026269>
60. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients [Internet]. Vol. 61, *Journal of Affective Disorders*. 2000 [cited 2019 Apr 11]. Available from: www.elsevier.com/locate/jad
61. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Apr 18];168:269–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069082>
62. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Apr 11];26(6):323–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21876441>
63. Sportiche S, Geoffroy PA, Brichant-Petitjean C, Gard S, Khan J-P, Azorin J-M, et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2017 May 23 [cited 2019 Apr 15];51(5):524–30. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416664794>
64. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. 2017 [cited 2019 Apr 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>
65. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-Term Outcome of Lithium Prophylaxis in Bipolar Disorder: A 5-Year Prospective Study of 402 Patients at

- a Lithium Clinic. *Am J Psychiatry* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2019 Apr 16];155(1):30–5. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.155.1.30>
66. Golic M, Aiff H, Attman P-O, Ramsauer B, Schön S, Svedlund J. Compliance with the safety guidelines for long-term lithium treatment in Sweden. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Oct 13 [cited 2019 Apr 11];32(10):1104–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881118780014>
 67. Nederlof M, Egberts TC, van Londen L, de Rotte MC, Souverein PC, Herings RM, et al. Compliance with the guidelines for laboratory monitoring of patients treated with lithium: A retrospective follow-up study among ambulatory patients in the Netherlands. *Bipolar Disord* [Internet]. 2019 Jan 2 [cited 2019 Apr 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30472760>
 68. Öhlund L, Ott M, Oja S, Bergqvist M, Lundqvist R, Sandlund M, et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018 Dec 7 [cited 2019 Apr 11];18(1):37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29415689>
 69. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2012 Feb 25 [cited 2019 Apr 24];379(9817):721–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361161516X>
 70. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. Tsai AC, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2016 Aug 2 [cited 2019 Apr 11];13(8):e1002058. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483368>
 71. Shine B, Mcknight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 11];386:461–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 72. Kessing LV, Gerds TA, Feldt-Rasmussen B, Andersen PK, Licht RW. Use of Lithium and Anticonvulsants and the Rate of Chronic Kidney Disease. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2019 Apr 11];72(12):1182. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26535805>
 73. Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, Hıdıroğlu C, Ergör G. Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment. *Bipolar Disord* [Internet]. 2014 Feb [cited 2019 Apr 11];16(1):72–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330379>
 74. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and Mortality in Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2019 Apr 17];70(9):931. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>

75. Toffol E, Hätönen T, Tanskanen A, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Joffe G, et al. Lithium is associated with decrease in all-cause and suicide mortality in high-risk bipolar patients: A nationwide registry-based prospective cohort study. *J Affect Disord* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 11];183:159–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.04.055>
76. Song J, Sjölander A, Joas E, Bergen SE, Runeson B, Larsson H, et al. Suicidal Behavior During Lithium and Valproate Treatment: A Within-Individual 8-Year Prospective Study of 50,000 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2019 Apr 11];174(8):795–802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595491>
77. Collins JC, Mcfarland BH. Divalproex, lithium and suicide among Medicaid patients with bipolar disorder. 2007 [cited 2019 Apr 17]; Available from: www.elsevier.com/locate/jad
78. Thase ME. MAOIs and Depression Treatment Guidelines. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2012 Jul 15 [cited 2019 Apr 18];73(07):e24. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007966>
79. Shulman KI, Fischer HD, Herrmann N, Huo CY, Anderson GM, Rochon PA. Current Prescription Patterns and Safety Profile of Irreversible Monoamine Oxidase Inhibitors. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2019 Apr 18];70(12):1681–6. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10006398>
80. Balon R, Mufti R, Arfken CL. A Survey of Prescribing Practices for Monoamine Oxidase Inhibitors. *Psychiatr Serv* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2019 Apr 18];50(7):945–7. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ps.50.7.945>
81. Papakostas GI, Fava M. A Metaanalysis of Clinical Trials Comparing Moclobemide with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2006 Oct 30 [cited 2019 Apr 18];51(12):783–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674370605101208>
82. Adli M, Pilhatsch M, Bauer M, Köberle U, Ricken R, Janssen G, et al. Safety of High-intensity Treatment with the Irreversible Monoamine Oxidase Inhibitor Tranylcypromine in Patients with Treatment-resistant Depression. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 2008 Nov 9 [cited 2019 Apr 17];41(06):252–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19067263>
83. Amsterdam JD, Shults J. MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression—a retrospective study. *J Affect Disord* [Internet]. 2005 [cited 2019 Apr 17];89:183–8. Available from: www.elsevier.com
84. Kim T, Xu C, Amsterdam JD. Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2019 Apr 17];250:199–203. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.028>
85. HAS. Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Episode dépressif

- caractérisé de l'adulte: prise en charge en soins de premier recours [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 4]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
86. HAS. Guide ALD 23 Schizophrénies [Internet]. 2007 [cited 2019 Apr 4]. Available from: www.has-sante.fr
 87. Aarts N, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, Visser LE. Utilization patterns of antidepressants between 1991 and 2011 in a population-based cohort of middle-aged and elderly. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2014 Aug [cited 2019 Apr 18];29(6):365–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630746>
 88. Hwang JE, Song I, Lee E-K, Ha D, Shin J-Y. Prevalence and predictors of tricyclic antidepressant use among elderly Koreans in primary-care and specialty clinics. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;56(5):224–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578393>
 89. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis [Internet]. *BMJ* May 10, 2003 p. 1014–1014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742924>
 90. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. In: Barbui C, editor. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2019 Apr 18]. p. CD004186. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804503>
 91. Ferreira-Garcia R, da Rocha Freire RC, Appolinário JC, Levitan MN, Halkjær-Lassen RD, Bueno JR, et al. Tranylcypromine Plus Amitriptyline for Electroconvulsive Therapy-Resistant Depression. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Apr 18];38(5):502–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30106881>
 92. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles M, et al. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus tricyclic antidepressants (TCAs). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 Jul 19 [cited 2019 Apr 18];(3):CD002791. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636706>
 93. Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20–64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Médecine* [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 18]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1022-x>
 94. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2011 Aug 2 [cited 2019 Apr 18];343:d4551. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810886>

95. Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. *J Emerg Med* [Internet]. 1997 [cited 2019 Apr 18];15(4):439–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9279692>
96. Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* [Internet]. 1991 [cited 2019 Apr 18];29(1):31–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2005664>
97. Dianat S, Zarei M-R, Hassanian-Moghaddam H, Rashidi-Ranjbar N, Rahimian R, Rasouli MR. Tricyclic antidepressants intoxication in Tehran, Iran: Epidemiology and associated factors. *Hum Exp Toxicol* [Internet]. 2011 Apr 20 [cited 2019 Apr 18];30(4):283–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09603271110371701>
98. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France). *Référentiel de psychiatrie : psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie* [Internet]. Presses universitaires François-Rabelais; 2014 [cited 2018 Sep 24]. Available from: https://www.google.com/search?q=référentiel+de+psychiatrie&client=safari&rls=en&source=lnms&tbn=shop&sa=X&ved=0ahUKEwjiv5GlqPdAhWxxYUKHUNADEMQ_AUIDCgD&biw=1433&bih=706#spd=14687778922965559448
99. Gazdag G, Ungvari GS. Electroconvulsive therapy: 80 years old and still going strong. *W J P World J* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 12]; Available from: <https://dx.doi.org/10.5498/wjp.v9.i1.1>
100. ANAES. Indications et modalités de l' électroconvulsivothérapie. 1997.
101. T. Charpeaud, J.-B. Genty P-ML. Usage de l'électroconvulsivothérapie en psychiatrie. *EM Consult* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 1]; Available from: <http://www.em-consulte.com/article/1069324/usage-de-l-electroconvulsivothérapie-en-psychiatri>
102. Pagnin D, De Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review. *Journal of ECT*. 2004.
103. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2003;
104. Kho KH, Van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *Journal of ECT*. 2003.
105. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Adults with PTSD, GAD, or Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. 2014.
106. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522

- Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):359–71.
107. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(2):96–105.
 108. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2016 Sep;39(3):513–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193953X16300156>
 109. NICE. Guidance on the use of electroconvulsive therapy [Internet]. 2003. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59/resources/guidance-on-the-use-of-electroconvulsive-therapy-pdf-2294645984197>
 110. Jaffe R. The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd ed. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 Sep 25];159(2):331–331. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.159.2.331>
 111. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 2019 Apr 10 [cited 2019 Apr 19];000486741983913. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867419839139>
 112. Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2011.
 113. McNally KA, Blumenfeld H. Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2004 Feb [cited 2019 Mar 15];5(1):3–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14751200>
 114. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: Randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010;
 115. Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: q implicatons for therapy [Internet]. Vol. 62, *Journal of Affective Disorders*. 2001 [cited 2019 Jan 25]. Available from: www.elsevier.com/locate/jad
 116. Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. *Br J Psychiatry* [Internet]. 1976 Nov [cited 2019 Mar 15];129:482–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/791433>
 117. Fink M, Ottosson JO. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. *Psychiatry Res* [Internet]. 1980 Mar [cited 2019 Mar 15];2(1):49–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6106253>
 118. Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, et al.

- Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2007 Jan 2 [cited 2019 Mar 15];190(01):63–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197658>
119. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2019 Mar 15];161(11):1957–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15514393>
 120. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson E-M, Knutsson L, Johanson A. Increase in Hippocampal Volume After Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression. *J ECT* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Mar 15];26(1):62–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190603>
 121. Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2000 Jun 15 [cited 2019 Mar 15];47(12):1043–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862803>
 122. Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, Ekdahl CT, Bengzon J, Tingström A. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2002 Jul [cited 2019 Mar 15];16(2):283–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169110>
 123. Lesage A, Lemasson M, Medina K, Tsopmo J, Sebti N, Potvin S, et al. The Prevalence of Electroconvulsive Therapy Use Since 1973. *J ECT* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Mar 15];32(4):236–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227401>
 124. Asztalos M, Ungvari GS, Gazdag G. Changes in Electroconvulsive Therapy Practice in the Last 12 Years in Hungary. *J ECT*. 2017;33(4):260–3.
 125. Leiknes KA, Schweder LJ von, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav*. 2012;2(3):283–344.
 126. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurol und Psychiatr* [Internet]. 1935 Dec [cited 2019 Mar 18];152(1):235–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02865699>
 127. Kalinowski L, Hoch P. Shock Treatments and Other Somatic Procedures in Psychiatry. *Arch Neurol Psychiatry* [Internet]. 1946 Oct 1 [cited 2019 Mar 18];56(4):487. Available from: <http://archneurpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneurpsyc.1946.02300210131014>
 128. McCall W V. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2001 Sep 25 [cited 2019 Mar 18];4(3):315–24. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145701002437>

129. Strömngren LS. Electroconvulsive therapy in the Nordic countries, 1977-1987. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1991 Nov [cited 2019 Mar 15];84(5):428–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1776495>
130. Gazdag G, Asztalos M, Ungvari S G. [Accessibility to Electroconvulsive Therapy in Hungary]. *Psychiatr Hung* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 15];33(3):266–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30426932>
131. Lin Y, Tootoo J, Allen MK, Pinjari OF, Soares JC, Selek S. Geographical access to electroconvulsive therapy services in Texas. *J Affect Disord* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Feb 27];245:1135–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032718318962>
132. Rakita U, Bingham K, Fung K, Giacobbe P. Factors Associated with Global Variability in Electroconvulsive Therapy Utilization. *J ECT*. 2017;33(4):253–9.
133. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy/Psychotherapy for Treatment-Resistant Depression in the United States. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2018 Sep 24];75(7):713. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2018.0768>
134. Slade EP, Jahn DR, Regenold WT, Case BG. Association of Electroconvulsive Therapy With Psychiatric Readmissions in US Hospitals. *JAMA psychiatry*. 2017 Aug;74(8):798–804.
135. Quantin C. Definition De Pathologies Dans Le Systeme National D ' Information Inter- Regimes De L ' Assurance Maladie (Sniiram). 2015;
136. Samokhvalov A V., Awan S, George TP, Irving J, Le Foll B, Perrotta S, et al. Integrated care pathway for co-occurring major depressive and alcohol use disorders: Outcomes of the first two years. *Am J Addict* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2018 Oct 9];26(6):602–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajad.12572>
137. Samokhvalov A V., Probst C, Awan S, George TP, Le Foll B, Voore P, et al. Outcomes of an integrated care pathway for concurrent major depressive and alcohol use disorders: a multisite prospective cohort study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2018 Oct 9];18(1):189. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1770-3>
138. Awan S, Samokhvalov A V., Aleem N, Hendershot CS, Irving JA, Kalvik A, et al. Development and Implementation of an Ambulatory Integrated Care Pathway for Major Depressive Disorder and Alcohol Dependence. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2015 Dec 17 [cited 2018 Oct 9];66(12):1265–7. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.201500115>

AUTEUR : Nom : DEMESMAEKER **Prénom :** Alice

Date de Soutenance : 04/06/2019

Titre de la Thèse : La pharmaco-épidémiologie dans les pathologies psychiatriques sévères.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : *Psychiatrie*

DES + spécialité : *Psychiatrie*

Mots-clés : pharmaco-épidémiologie, clozapine, lithium, antidépresseurs tricycliques, IMAO, électroconvulsivothérapie, troubles psychiatriques sévères

Résumé :

Introduction : Les troubles psychiatriques sévères (SMI) sont fréquemment rencontrés en psychiatrie générale et concernent les patients souffrant d'un trouble du spectre psychotique, d'un épisode dépressif caractérisé sévère ou d'un trouble bipolaire sévère. Ils engendrent des complications dont les plus sévères sont la diminution de la qualité de vie et une augmentation de la morbi-mortalité notamment le décès par suicide. En outre, les patients souffrant de SMI présentent fréquemment des symptômes sévères et résistants aux traitements usuels nécessitant le recours à des traitements médicamenteux et non médicamenteux spécifiques. L'objectif de cette étude est de s'intéresser aux traitements les plus efficaces dans ces populations et de déterminer la place de l'électroconvulsivothérapie (ECT) en tant que traitement de référence des SMI.

Méthode : La première partie de ce travail a été consacrée à une revue de la littérature scientifique sur la pharmaco-épidémiologie de la clozapine, du lithium, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs tricycliques dans les SMI. Ensuite, la place de l'ECT dans la prise en charge psychiatrique actuelle a été appréhendée dans une seconde partie.

Résultats : Les traitements de référence des SMI que sont la clozapine, le lithium, les IMAO, les tricycliques et l'ECT, bien qu'ils soient efficaces, sont vraisemblablement sous-utilisés à travers le monde en raison de la crainte des effets secondaires qu'ils induisent. Parmi les travaux qui ont été cités, on dénombre peu d'études pharmaco-épidémiologiques françaises.

Conclusion : L'amélioration de l'état de santé ne peut se concevoir sans l'accès à des soins de précoces et efficaces dans notre domaine. Le renforcement des connaissances pharmaco-épidémiologiques de manière générale et plus particulièrement en France pourrait permettre d'accéder à une meilleure organisation des soins pour les patients souffrant de SMI.

Composition du Jury :

Président : Professeur Pierre THOMAS

Assesseurs : Professeur Guillaume VAIVA, Professeur Renaud JARDRI, Docteur Ali AMAD