**Efficacité et tolérance des antipsychotiques**

**atypiques approuvés par la FDA pour le traitement**

**de la dépression bipolaire : revue systématique et**

**metanalyses en réseau**

Efficacy and tolerability of FDA-approved atypical antipsychotics for the treatment of bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis

Li S, Xu C, Hu S, Lai J (2024). European Psychiatry, 67(1), e29, 1–9

https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.25

1. **Introduction:**

Le trouble bipolaire (TB) est un trouble de l'humeur récurrent touchant plus de 1 % de la population mondiale. Les phases dépressives sont plus fréquentes et plus durables que les phases maniaques.

Le traitement de la dépression bipolaire demeure complexe, malgré l'existence de diverses options non pharmacologiques.

Les antipsychotiques atypiques (AAP) sont souvent utilisés, mais leur efficacité varie. Bien que certains AAP aient été approuvés par la FDA (Food and drug administration), la plupart des traitements recommandés sont des stabilisateurs de l'humeur.

Cette étude vise à mettre à jour une méta-analyse en réseau pour comparer l'efficacité et la tolérance de cinq AAP approuvés par la FDA pour le traitement de la dépression bipolaire, en se concentrant sur des critères tels que le taux de réponse et les événements indésirables.

1. **Méthode :**

Cette méta-analyse en réseau (NMA) a été enregistrée dans la base de données PROSPERO ; avec une recherche de publications entre mai 2020 et août 2022.

Deux chercheurs (Shaoli Li et Chenyue Xu) ont mené de manière indépendante une revue systématique de la littérature. Ils ont cherché des essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur l'efficacité des antipsychotiques atypiques (AAP) approuvés par la FDA pour le traitement de la dépression bipolaire, incluant les médicaments suivants :

**- Cariprazine**

**- Lumatepérone**

**- Lurasidone**

**- Olanzapine**

**- Quétiapine**

**Les Critères d'Inclusion :**

* Adultes âgés de 18 ans et plus, diagnostiqués avec un trouble bipolaire (au moins 50 % des participants ayant un trouble bipolaire de type I).
* ECR comparant au moins un des AAP mentionnés à un placebo ou à un autre AAP en monothérapie.
* Études rapportant au moins un des résultats d'intérêt (taux de réponse, taux de rémission, événements indésirables, etc.).

**Les critères d'exclusion :**

* Études non randomisées, observationnelles ou de cas.
* Traitements combinés avec d'autres médicaments non approuvés par la FDA pour la dépression bipolaire.

**Extraction des Données**

Les données ont été extraites de manière indépendante par les deux chercheurs, incluant des variables telles que :

* Caractéristiques des participants (âge, sexe, poids, type de trouble bipolaire).
* Interventions (type de médicament et dosage).
* Résultats primaires et secondaires (taux de réponse, de rémission, événements indésirables, etc.).

1. **RESULTATS :**

Un total de 16 essais contrôlés randomisés (ECR) a été inclus dans cette méta-analyse, impliquant 7234 participants au total. Parmi eux, 4734 patients ont reçu l'un des antipsychotiques atypiques (AAP), tandis que 2500 ont été assignés à un placebo.

Tous les AAP étudiés (cariprazine, lumatepérone, lurasidone, olanzapine, quétiapine) ont présenté des taux de réponse significativement plus élevés que le placebo. Le taux de réponse était défini comme une amélioration de 50 % ou plus sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Åsberg (MADRS).

**1) Taux de Rémission :**

- La cariprazine, la lurasidone, l'olanzapine et la quétiapine ont montré des taux de rémission plus élevés que le placebo, avec des scores MADRS de 12 ou moins.

**2) Tolérance et Effets Secondaires :**

Concernant la tolérance :

* **Olanzapine :** A montré une probabilité significativement plus faible d'arrêt du traitement pour toutes causes confondues par rapport au placebo, indiquant une meilleure acceptabilité.
* **Quétiapine :** A été associée à un taux plus élevé d'arrêts de traitement en raison d'événements indésirables.

**3) Événements Indésirables :**

* **Somnolence :** La lumatepérone, l'olanzapine et la quétiapine ont présenté des taux plus élevés de somnolence par rapport au placebo.
* **Prise de Poids :** La lumatepérone a montré un taux de prise de poids inférieur (≥7 %) par rapport aux autres traitements. En revanche, l'olanzapine a été associée à une augmentation significative du cholestérol total et des triglycérides.

**4) Classement des Traitements :**

Les analyses de classement basées sur la surface sous la courbe de classement cumulatif (SUCRA) ont révélé que :

* **Quétiapine :** Classée au premier rang pour le taux de réponse.
* **Olanzapine :** Classée comme le traitement le mieux toléré en ce qui concerne l'arrêt du traitement pour toutes causes confondues.

1. **DISCUSSION :**

Cette étude a mis à jour une évaluation en réseau des essais contrôlés randomisés (ECR) sur l'efficacité et la tolérance de cinq antipsychotiques atypiques (AAP) approuvés par la FDA pour la dépression bipolaire aiguë, y compris la nouvelle lumatepérone. Les résultats montrent que tous les AAP ont eu des taux de réponse au traitement supérieurs à ceux du placebo sur des périodes de 6 à 8 semaines. Bien que la quétiapine ait affiché les taux de réponse et de rémission les plus élevés, elle présentait également un risque accru d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables. En revanche, l'olanzapine a montré un risque d'arrêt du traitement plus faible, mais a été associée à une augmentation significative du cholestérol et des triglycérides.

Trois AAP (lumatepérone, olanzapine et quétiapine) ont eu des taux de somnolence plus élevés, bien que la lumatepérone ait montré une prise de poids inférieure. Les résultats fournissent une base pour le développement de traitements individualisés pour les patients souffrant de dépression bipolaire.

L'étude a inclus 16 ECR, dont la moitié portait sur des patients atteints de trouble bipolaire de type I (BPAD1) et l'autre moitié sur des patients atteints de BPAD1 et de type II (BPAD2). La quétiapine s'est révélée particulièrement efficace pour les patients atteints de BPAD2, ce qui nécessite des recherches supplémentaires.

Comparée à une étude précédente de 2020, cette mise à jour a inclus de nouveaux ECR, révélant que la quétiapine se classe maintenant au premier rang pour la réponse au traitement. La lumatepérone a montré une réponse significative, mais des précautions sont nécessaires en raison de l'échantillon limité.

Les effets secondaires métaboliques sont une préoccupation majeure, l'olanzapine ayant un risque élevé de prise de poids, suivi de la quétiapine et de la cariprazine. Cependant, l'olanzapine présente l'avantage d'une meilleure tolérance en termes d'arrêt du traitement.

L'étude souligne aussi le potentiel des AAP pour traiter les troubles du sommeil, avec une attention particulière à la lumatepérone, qui n'aggrave pas la charge métabolique.

Des limites incluent la qualité des études incluses, l'hétérogénéité des participants et le manque d'études comparatives directes. De plus, l'évaluation s'est limitée à l'échelle MADRS pour mesurer la dépression, sans inclure d'autres échelles psychométriques ou événements indésirables.

1. **Conclusion :**

L'étude actuelle de méta-analyse en réseau (NMA) fournit une évaluation actualisée de l'efficacité et de la tolérance des antipsychotiques atypiques approuvés par la FDA pour le traitement de la dépression bipolaire aiguë chez les adultes. Tous les cinq antipsychotiques étudiés ont démontré une efficacité notable, avec la quétiapine et la lurasidone affichant les résultats les plus favorables.

Les effets indésirables et les impacts métaboliques varient entre les agents, ce qui souligne l'importance d'une prescription individualisée dans la pratique clinique. Pour renforcer ces résultats, il est essentiel de réaliser des essais contrôlés randomisés (ECR) de meilleure qualité et mieux conçus. Cette approche permettra d'affiner davantage les recommandations de traitement pour les patients souffrant de dépression bipolaire.

Dr Fatima Zahra EZ-ZAHIR

CHU SOUSS MASSA

Septembre 2024