

TRAITEMENT ANTIPSYCHOTIQUE À LONG TERME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCHIZOPHRÉNIE

Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et en cas de traitement prolongé, ils diminuent le risque de récurrences. Cet effet favorable sur la fréquence des récurrences a été confirmé par une récente analyse de la *Cochrane Collaboration*. Cette analyse, ainsi que d'autres données récentes, nous montrent toutefois à nouveau à quel point les études sont limitées et combien il est difficile de tirer des conclusions en ce qui concerne le choix de l'antipsychotique et la durée du traitement. Des questions subsistent également quant à l'effet des antipsychotiques sur les symptômes négatifs, sur le fonctionnement social ou sur les troubles comportementaux cognitifs, et des études complémentaires s'avèrent nécessaires en ce qui concerne la morbidité et la mortalité liées aux antipsychotiques à long terme. Le choix de l'antipsychotique reposera surtout sur la réponse individuelle, les effets indésirables (entre autres les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels, la sédation), l'observance thérapeutique et le coût du traitement. Une préparation dépôt peut être envisagée lorsqu'il existe clairement des problèmes d'observance thérapeutique avec les préparations orales à prise journalière.

Les antipsychotiques sont efficaces dans la phase aiguë de la schizophrénie, et en cas de traitement prolongé, ils diminuent le risque de récurrences. Certaines questions subsistent cependant en ce qui concerne le traitement à long terme. La conclusion d'articles parus précédemment dans les *Folia* [février 2006 et juin 2009], était que les antipsychotiques, que ce soient les antipsychotiques classiques ou les antipsychotiques « atypiques », ne constituent pas un groupe homogène en termes d'efficacité (effet sur les symptômes positifs, négatifs ou dépressifs) ou de profil d'innocuité (effets extrapyramidaux, prise de poids, sédation), et on y faisait remarquer que d'après certains, la distinction entre antipsychotiques « classiques » et « atypiques » devrait être abandonnée.

La *Cochrane Collaboration* a récemment mené une synthèse méthodique d'études randomisées contrôlées par placebo chez des patients atteints de schizophrénie, dans laquelle l'effet des antipsychotiques a été réévalué en ce qui

concerne le risque de récurrences, mais aussi en ce qui concerne plusieurs autres critères d'évaluation pertinents (nécessité d'hospitalisation, qualité de vie,...). Les études reprises dans l'analyse de *Cochrane* portaient sur les antipsychotiques suivants (les médicaments signalés par un * ne sont pas disponibles en Belgique): chlorpromazine*, chlorprotixène*, fluphénazine*, fluphénazine dépôt*, flupentixol dépôt, halopéridol, halopéridol dépôt, olanzapine, palipéridone, palipéridone dépôt, pimozide, propériciazine*, quétiapine, rispéridone, trifluopérazine*, ziprasidone*, zuclopenthixol.

Efficacité

- D'après l'analyse de *Cochrane*, les antipsychotiques diminuent le risque de récurrences de plus de la moitié: le nombre de récurrences après un traitement de 7 mois à 1 an (critère d'évaluation primaire) s'élevait à 27 % avec les antipsychotiques, par rapport à 64 % avec le placebo, ce qui correspond à un *Number Needed to Treat*

- (NNT) de 3 (intervalle de confiance à 95% 2 à 3), c.-à-d. que dans les études, 3 patients devaient être traités pendant 1 an par un antipsychotique au lieu d'un placebo pour éviter une récurrence chez un seul patient. Cet effet favorable s'appliquait aussi bien aux patients n'ayant présenté qu'un seul épisode qu'aux patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes.
- Les antipsychotiques diminuaient le risque de (ré)hospitalisation: 10 % versus 26 %; NNT de 5 (IC à 95% 4 à 9).
 - Les antipsychotiques étaient associés à un effet favorable sur le comportement agressif; NNT de 11 (IC à 95 % 6 à 100).
 - Les antipsychotiques étaient associés à un effet favorable sur la qualité de vie, mais la qualité des données à ce sujet était faible.
 - Il n'y avait pas suffisamment de données pour se prononcer de manière fondée quant à un effet sur la mortalité (prévention du suicide versus augmentation de la mortalité due aux effets indésirables des antipsychotiques) ou sur le fonctionnement social (p. ex. l'emploi).
 - Certaines questions subsistent en ce qui concerne l'efficacité des antipsychotiques. Ceci s'explique par les limites des études (de petite taille et de courte durée, critères d'évaluation divergents, taux d'abandon élevé,...). Les études évaluent généralement l'effet du traitement sur les symptômes positifs de la schizophrénie (entre autres délires, hallucinations, confusion), et pas assez sur les symptômes négatifs (entre autres perte d'énergie, faible intérêt pour les contacts sociaux), le fonctionnement social ou les troubles comportementaux cognitifs (p. ex. troubles de la pensée).

Effets indésirables

Dans l'analyse de *Cochrane*, les antipsychotiques étaient plus fréquemment associés à une prise de poids, des mouvements anormaux

et une sédation, par rapport au placebo; les effets indésirables n'ont pas été analysés séparément pour les différents antipsychotiques.

Différences entre les antipsychotiques

- L'analyse de *Cochrane* n'a pas constaté de différences d'efficacité en termes de prévention des récurrences entre les antipsychotiques classiques et les antipsychotiques « atypiques », mais il s'agit d'une comparaison indirecte d'études contrôlées par placebo. Par ailleurs, l'analyse n'incluait pas d'études sur la clozapine.
- Les *Annals of Internal Medicine* ont publié récemment une synthèse méthodique d'études comparatives entre les antipsychotiques classiques, à savoir la chlorpromazine (non disponible en Belgique), la fluphénazine (non disponible en Belgique), l'halopéridol et la perphénazine (non disponible en Belgique), et les antipsychotiques « atypiques », à savoir l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone (non disponible en Belgique). Il est frappant de constater que très peu de conclusions peuvent être tirées de cette analyse; pour beaucoup d'études, le risque de biais était élevé (par ex. absence de mise en aveugle, rapports inadéquats des critères d'évaluation). D'après les auteurs, la plupart des différences d'efficacité observées entre les antipsychotiques classiques et les antipsychotiques « atypiques » n'étaient pas ou peu cliniquement significatives. La durée des études était généralement trop courte pour pouvoir évaluer des effets indésirables importants tels que la dyskinesie tardive, le diabète, ou les effets à long terme d'une prise de poids et de l'hyperlipidémie.
- Tous les antipsychotiques sont susceptibles de provoquer des effets indésirables extrapyramidaux (parkinsonisme, acathisie, dystonie aiguë, dyskinesie tardive), et ce risque est dose-

dépendant. Le risque est faible pour la clozapine, tandis qu'il paraît élevé pour l'halopéridol. Les autres antipsychotiques diffèrent aussi entre eux en ce qui concerne leur propension à provoquer des effets indésirables extrapyramidaux.

- La plupart des antipsychotiques ont un effet néfaste sur certains paramètres métaboliques tels que le poids, la pression artérielle, les taux lipidiques et la glycémie. La clozapine et l'olanzapine entraînent probablement plus de prise de poids, d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie que les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clair si cela aboutit à une incidence plus élevée de diabète. Un contrôle régulier des paramètres métaboliques est recommandé lors d'un traitement par n'importe quel antipsychotique; d'après la directive sur la schizophrénie (2012) de l'association néerlandaise de psychiatrie (*Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie*), un contrôle est indiqué avant l'instauration du traitement, 6 semaines et 3 mois après le début du traitement, puis annuellement, et ce quel que soit l'âge du patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients recevant pour la première fois un traitement antipsychotique, aux enfants et aux adolescents, et aux patients présentant une prise de poids importante sous antipsychotiques.
- On ne dispose donc toujours pas de preuves solides suffisantes pour pouvoir faire un choix fondé entre les différents antipsychotiques. Les antipsychotiques « atypiques » ne constituent pas un groupe homogène étant donné qu'ils diffèrent entre eux sur des caractéristiques importantes (propriétés pharmacologiques, efficacité clinique, effets indésirables), tout comme les antipsychotiques classiques. La classification en antipsychotiques « classiques » et « atypiques », encore fréquemment utilisée dans la littérature, est donc peu fondée.

Dans la directive de NICE (2009) et celle de l'association néerlandaise de psychiatrie sur la schizophrénie (2012), aucun antipsychotique en particulier n'est avancé comme premier choix; le choix reposera en grande partie sur les effets indésirables (effets extrapyramidaux, prise de poids, sédation, troubles de la fonction sexuelle, ... ; pour plus de détails concernant les effets indésirables, nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments). La clozapine offre une plus-value avérée chez les patients résistants au traitement, mais vu sa toxicité hématologique, elle doit être réservée aux patients atteints de schizophrénie résistante à d'autres thérapies ou présentant des effets indésirables neurologiques sévères irrémediables avec d'autres antipsychotiques.

Durée de traitement

D'après l'analyse de *Cochrane*, on ne dispose pas de suffisamment d'études pour pouvoir tirer des conclusions fondées sur l'efficacité d'un traitement de plus d'un an; la durée maximale des études était de 3 ans.

Comme mentionné dans les Folia de février 2006, la durée du traitement doit être déterminée individuellement, d'une part en fonction de la réponse, et d'autre part en fonction du risque de dyskinésie tardive; seule la clozapine est associée à un risque nettement moindre de dyskinésie tardive par rapport aux antipsychotiques classiques. Selon la directive de l'association néerlandaise de psychiatrie sur la schizophrénie (2012), un arrêt progressif du traitement peut se justifier, surtout chez les patients assez vite rentrés en rémission après un premier épisode (c.-à-d. moins d'un an après le début du traitement), mais sous certaines conditions (par ex. surveillance continue en particulier des symptômes de récurrence), et en tenant compte, du fait que le risque de récurrences est plus élevé que si le traitement était poursuivi.

D'après cette même directive, il est toujours préférable, chez les patients ayant déjà présenté plusieurs épisodes, d'opter pour un traitement d'entretien.

Observance thérapeutique

- L'observance thérapeutique est un réel problème avec les antipsychotiques administrés par voie orale, et les préparations dépôt administrées par voie parentérale peuvent s'avérer avantageuses dans ce cas. Les données disponibles ne permettent cependant pas de conclure si les préparations dépôt aboutissent également à de meilleurs résultats cliniques, par exemple en ce qui concerne la prévention des récurrences. La synthèse de *Cochrane* ne permet pas non plus de tirer des conclusions à ce sujet, étant donné qu'il s'agit d'une comparaison indirecte d'études contrôlées par placebo.
- Ces dernières années, des préparations dépôt à base d'antipsychotiques « atypiques » ont également été mises à disposition: pamoate d'olanzapine (Zyp-Adhera®), palmitate de palipéridone (Xeplion®) et rispéridone (Risperdal consta®). Les études concernant les préparations dépôt à base d'antipsychotiques « atypiques » sont surtout des études à court terme visant à démontrer la non-infériorité par rapport à une préparation orale avec la même molécule. Il n'y a pas d'études comparatives entre les différentes préparations dépôt. Le coût d'un traitement par une préparation dépôt à base d'un antipsychotique « atypique » est beaucoup plus élevé que celui d'un traitement par une préparation dépôt à base d'un antipsychotique classique.
- D'après la directive de NICE sur la schizophrénie, les préparations dépôt sont à envisager lorsque telle est la préférence du patient, ou lorsqu'il existe clairement des problèmes d'observance thérapeutique en cas de prise journalière de préparations

orales. NICE ne préconise pas une préparation dépôt en particulier. D'après les auteurs d'un article paru dans *Drug and Therapeutics Bulletin*, les préparations dépôt à base d'antipsychotiques classiques restent un bon choix.

Quelques références

- Anonyme. Second generation long-acting injectable antipsychotic agents: an overview. *Drug Ther Bull* 2012;50:102-5 (doi:10.1136/dtb.2012.08.0127)
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:114-26 (doi:10.1038/nrendo.2011.156)
- Farmacotherapeutisch Kompas, via www.fk.cvz.nl
- Hartling L., Abou-Setta A.M., Dursun S. et al. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second generation medications. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, disponible en ligne sur le site Web <http://annals.org/journal.aspx> à la date du 14/08/12 (doi:10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525)
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD008016. doi:10.1002/14651858.CD008016.pub2. Une publication est parue aussi dans *The Lancet* 2012;379:2063-71 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60239-6), avec un commentaire 2030-1 (doi:10.1016/s0140-6736(12)60406-1) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care; NICE clinical guidelines CG82 (mars 2009), via <http://www.nice.org.uk/CG82fullguideline>
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Multidisciplinaire%20richtlijn%20Schizofrenie%202012.pdf