

Folia Pharmacotherapeutica décembre 2022

Traitement antipsychotique à long terme chez les patients atteints de schizophrénie

Des études randomisées et contrôlées par placebo démontrent qu'un traitement antipsychotique d'entretien chez les patients atteints de schizophrénie réduit considérablement le risque de récurrence tant que le traitement est maintenu. Les études disponibles présentent cependant un certain nombre de limites.

Il n'existe pas de preuves concluantes concernant d'éventuelles différences entre les antipsychotiques ou entre les différentes formes pharmaceutiques pendant le traitement d'entretien.

Il s'avère nécessaire de mener des recherches complémentaires sur l'effet des antipsychotiques sur la morbidité (notamment sur les risques cardiovasculaires et métaboliques) et sur la mortalité à long terme chez les patients atteints de schizophrénie.

Les directives recommandent d'orienter le choix de l'antipsychotique essentiellement en fonction des caractéristiques et des préférences personnelles du patient, des effets indésirables (notamment les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation), de l'observance thérapeutique et du coût.

Ce texte est une mise à jour de l'article paru dans les Folia de mars 2013. Le texte a été adapté sur la base de données récentes, mais les messages clés n'ont pas changé.

Cet article n'aborde pas le traitement de la schizophrénie en phase aiguë, ni le traitement des enfants et des adolescents, ni le traitement non médicamenteux.

Efficacité

- Un traitement antipsychotique d'entretien peut **diminuer le risque de récurrence de plus de moitié**.¹ Trois patients doivent être traités par un antipsychotique pendant 1 an pour observer 1 récurrence en moins par rapport au placebo. De plus, les antipsychotiques réduisent le risque d'hospitalisation et induisent une légère amélioration du fonctionnement social. Ils augmentent les probabilités de rémission symptomatique et ont vraisemblablement un modeste effet sur la qualité de vie. Le risque de tentatives de suicide ou de décès par suicide ne présente pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo, mais cela peut s'expliquer par un manque de puissance (en raison du faible nombre de tentatives de suicide dans les études cliniques randomisées).
- Les études randomisées sur le traitement antipsychotique d'entretien pour la schizophrénie présentent souvent des **lacunes méthodologiques** : petits nombres de patients, manque de clarté sur la randomisation et sur (le maintien de) la mise à l'insu pendant le traitement, suivi relativement court, grande hétérogénéité et taux d'abandon important. Sans oublier qu'un biais de publication n'est pas à exclure.^{1,2} C'est principalement pour les antipsychotiques classiques (d'anciennes générations) que nous déplorons un nombre réduit d'études (de grande envergure) et que nous manquons souvent d'informations sur des critères pertinents pour le patient, comme la qualité de vie et le fonctionnement social.² En dépit de ces lacunes, l'effet des antipsychotiques reste manifeste dans diverses analyses de sensibilité (e.a. soins ambulatoires vs résidentiels, premier épisode vs épisodes multiples de schizophrénie, etc.).¹ Etant donné la sélection de patients motivés et les critères d'inclusion stricts, il est difficile de traduire les résultats d'études cliniques dans la pratique courante. Il n'existe pas de preuves concluantes, issues d'études randomisées, concernant les **différences d'efficacité** entre les antipsychotiques utilisés dans le traitement d'entretien de la schizophrénie ou entre les présentations orales ou dépôt. Peu d'études sont cependant disponibles pour comparaison.
- Pour ce qui concerne l'importante décision du choix entre une préparation orale ou une **préparation dépôt à longue durée d'action**, les résultats varient en fonction du type d'étude. Les études observationnelles relèvent davantage de récurrences avec les préparations dépôt qu'avec les

préparations orales, mais les études randomisées ne sont pas en mesure de constater de différences. Cette divergence de résultats s'explique peut-être par une meilleure observance thérapeutique aux préparations orales dans les études cliniques que dans la pratique courante, ainsi que par l'exclusion des études des patients au tableau clinique plus complexe. Du côté des études randomisées sur les préparations dépôt, il s'agit essentiellement d'études de courte durée, dont l'objectif est de démontrer leur non-infériorité vis-à-vis des préparations orales contenant la même molécule.^{4,5}

Les directives sur la schizophrénie préconisent d'envisager les préparations dépôt en cas de préférence du patient ou en présence de problèmes manifestes d'**observance thérapeutique** avec les préparations orales.^{3,5,6} Cependant, les préparations dépôt offrent moins de possibilités pour l'adaptation de la posologie et les préparations à très longs intervalles de prise (6 mois) ne favorisent pas un suivi régulier de la situation clinique.

Les données des études comparatives ne suffisent pas pour déterminer le **choix d'une préparation dépôt spécifique**. D'après la « Multidisciplinaire Richtlijn over Schizofrenie », le choix est déterminé par différents facteurs tels que les réactions antérieures à un antipsychotique oral, la tolérance du médicament, la fréquence d'administration ou les propriétés pharmacologiques particulières (p. ex. la survenue sporadique d'un syndrome post-injection avec l'olanzapine, cf. Folia de novembre 2018).⁵

Les antipsychotiques suivants sont disponibles **en Belgique** sous la forme d'une **préparation dépôt** à longue durée d'action : l'aripiprazole, le flupentixol, l'halopéridol, l'olanzapine, la palipéridone, la rispéridone, le zuclopenthixol. **Le coût** des préparations dépôt d'antipsychotiques « atypiques » est bien plus élevé que celui des préparations dépôt d'antipsychotiques classiques (d'anciennes générations).

- Nous n'avons pas trouvé d'étude randomisée sur le traitement d'entretien par la **clozapine** dans nos sources. Si l'on en croit une méta-analyse d'études observationnelles^{7,8}, ce type de traitement est associé à un moindre risque d'hospitalisation et d'arrêt du traitement (critères d'évaluation primaires) par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques. Dans les rares études qui corrigent pour l'influence d'autres caractéristiques du patient (facteurs de confusion), la différence n'est toutefois pas statistiquement significative. Les patients sous clozapine sont, selon cette même méta-analyse, en moyenne un peu plus souvent hospitalisés (critère d'évaluation secondaire) en comparaison d'autres antipsychotiques atypiques, mais les données relatives à ce critère d'évaluation sont plus limitées. Les patients qui sont sous clozapine doivent faire l'objet d'un suivi étroit en raison de la marge thérapeutique-toxique étroite de cet antipsychotique (cf. ultra). Ce point peut avoir joué un rôle dans les résultats plus favorables vis-à-vis d'autres antipsychotiques atypiques. Des différences d'observance thérapeutique peuvent également avoir faussé les résultats, mais les études disponibles n'ont pas fourni d'informations à ce sujet.⁷

Au vu des possibles effets indésirables graves (cf. ultra), la clozapine doit être **réservée** aux patients atteints de schizophrénie résistante au traitement et aux patients schizophrènes qui présentent de graves effets indésirables neurologiques impossibles à traiter lors de la prise d'autres antipsychotiques (RCP).

Effets indésirables

- Les études randomisées portant sur le traitement antipsychotique d'entretien présentent souvent un **risque élevé de biais** sur le plan de la sécurité, en raison de l'absence de déclaration systématique des effets indésirables.^{1,2} Il convient d'interpréter les résultats avec toute la réserve qui s'impose, surtout pour ce qui concerne les effets indésirables rares ou de survenue tardive. Pour en savoir plus sur les effets indésirables des antipsychotiques, voir la rubrique 10.2 du Répertoire.
- Un traitement antipsychotique d'entretien induit un risque accru de **sédation** par rapport au placebo.¹ Cet effet indésirable disparaît habituellement lorsque l'antipsychotique est arrêté ou lorsque la dose est réduite.^{9,10} Il n'existe pas de preuves concluantes d'éventuelles différences entre les antipsychotiques, et les préparations dépôt ne semblent ni plus ni moins sédatives que leurs équivalents oraux. Les études en question présentent un risque de biais modéré à élevé.²
- Un traitement antipsychotique d'entretien peut provoquer des **effets indésirables extrapyramidaux** (parkinsonisme, akathisie, akinésie, dystonie, dyskinésie tardive).¹ Le risque est dose-dépendant.¹⁰ Selon des études randomisées comparatives, le risque d'effets indésirables extrapyramidaux est généralement plus élevé lors d'un traitement d'entretien avec l'halopéridol qu'avec d'autres

antipsychotiques atypiques, mais les études présentent un risque élevé de biais. Il n'existe pas de preuves concluantes concernant d'éventuelles différences entre les différents antipsychotiques atypiques, et les préparations dépôt ne semblent pas différer de leurs équivalents oraux.²

La possibilité de **dyskinésie tardive** a été décrite avec tous les antipsychotiques. D'après l'ADR Checker de Martindale, elle est fréquente (« *common* ») avec l'halopéridol, peu fréquente (« *uncommon* ») avec les autres antipsychotiques et très rare avec la clozapine (« *rare* »). Cet effet indésirable est trop peu survenu dans les études randomisées sur le traitement d'entretien pour permettre une bonne estimation du risque, qui nécessite dès lors des études (observationnelles) assorties d'un plus long suivi.²

Pour en savoir plus sur les mouvements anormaux induits par les antipsychotiques, voir les Folia d'avril 2021.

- Les antipsychotiques ont un effet défavorable sur les **paramètres métaboliques** (poids, tension artérielle, lipidémie et glycémie).¹¹ L'olanzapine (et aussi la clozapine, cf. ultra) donne vraisemblablement davantage de prise de poids, d'hyperglycémie et d'hyperlipidémie que les autres antipsychotiques, mais il n'est pas clairement établi que cela entraîne une incidence accrue de diabète.¹⁰ Les directives recommandent une surveillance régulière des paramètres métaboliques pendant le traitement avec tout antipsychotique, et ce, quel que soit l'âge du patient. Dans ce contexte, un bon échange d'informations entre le généraliste et le psychiatre est essentiel.^{5,6} Les essais randomisés indiquent que les antipsychotiques donnent davantage de **prise de poids** que le placebo pendant le traitement d'entretien.¹ Les données issues d'études comparant divers antipsychotiques suggèrent quelques différences, mais les preuves sont limitées et non univoques.² Nous ne disposons pas de preuves suffisantes pour d'éventuelles différences entre les préparations dépôt et leurs équivalents oraux.²
- Les antipsychotiques sont la première cause **d'hyperprolactinémie d'origine médicamenteuse**.⁹ L'hyperprolactinémie peut donner lieu à des effets indésirables gênants, tels que la galactorrhée, la gynécomastie et l'impuissance. Les études contrôlées par placebo fournissent cependant peu d'informations concernant l'effet des antipsychotiques sur la prolactinémie.² Les études disponibles ont montré une augmentation de la concentration de prolactine pour la palipéridone, mais pas pour l'aripiprazole, l'olanzapine, l'halopéridol et la cariprazine (pas de données pour les autres antipsychotiques disponibles en Belgique). Les préparations dépôt d'aripiprazole et de rispéridone semblaient produire un peu moins d'augmentation de la prolactinémie que leurs équivalents oraux, mais la pertinence clinique de ces différences n'est pas claire. Aucune des études n'a fourni d'informations quant à la survenue d'effets indésirables dus à une concentration accrue de prolactine. Quelques études observationnelles à grande échelle ont relevé une association positive entre l'utilisation d'antipsychotiques et le cancer du sein chez la femme.^{12,13} L'éventuel lien de cause à effet et le rôle de la prolactine doivent faire l'objet d'études complémentaires.
- Un **allongement de l'intervalle QT** a été décrit pour plusieurs antipsychotiques et peut être associé à des tachycardies ventriculaires d'issue potentiellement fatale [voir le Répertoire, Introduction, rubrique 6.2.2.]. Ce critère d'évaluation est trop peu rapporté dans les études randomisées pour tirer des conclusions sur ce risque dans le cas d'un traitement antipsychotique d'entretien pour la schizophrénie.² Pour en savoir plus sur le risque d'allongement de l'intervalle QT associé aux antipsychotiques et les facteurs de risque individuels, voir le Répertoire, Introduction, rubrique 6.2.2. Les méta-analyses de RCT mentionnées ci-dessus ne fournissent pas d'informations sur le risque de **mortalité cardiovasculaire**. D'après une étude rétrospective à grande échelle publiée en 2009, l'incidence de mort subite d'origine cardiaque est deux fois plus élevée chez les utilisateurs d'antipsychotiques que chez les non-utilisateurs, et le risque augmente avec la dose [cf. Folia de juin 2009].⁵ Les résultats d'études observationnelles plus récentes parmi des patients atteints de schizophrénie sont toutefois rassurants : les patients qui sont sous une dose faible à moyenne d'antipsychotiques en traitement d'entretien sont exposés à un moindre risque de décès cardiovasculaire que les patients sans traitement d'entretien.¹⁴⁻¹⁷ Faute d'informations concernant des facteurs hygiéno-diététiques, comme le tabagisme et le régime alimentaire, une confusion résiduelle ne peut être exclue dans ces études.¹⁶
- Lorsqu'un patient ne présente pas d'effets indésirables importants pendant le traitement aigu, il semble logique de poursuivre cet antipsychotique pendant le traitement d'entretien.²

- La schizophrénie se caractérise par une **mortalité totale** plus élevée par rapport à d'autres affections psychiatriques. La mesure dans laquelle l'utilisation d'antipsychotiques y joue un rôle reste sujette à discussion.¹⁸ Selon une revue Cochrane, une année de traitement d'entretien chez un patient atteint de schizophrénie n'induit pas un plus grand risque de décès que le placebo. La majorité des études randomisées ne rapportent toutefois pas de données de mortalité ; l'éventualité d'un biais ne peut donc pas être exclue.¹ Les études observationnelles trouvent un risque de mortalité totale moindre en cas de traitement antipsychotique d'entretien qu'en cas d'absence de traitement d'entretien.^{16,18} Une confusion résiduelle ne peut être exclue.
- La **clozapine** est un médicament doté d'une marge thérapeutique-toxique étroite et le traitement exige un suivi étroit du patient [cf. rubrique 10.2.4 du Répertoire]. La clozapine peut provoquer une agranulocytose (RCP). D'après une méta-analyse d'études observationnelles, la clozapine induit un moindre risque de symptômes extrapyramidaux, mais un risque accru d'effets indésirables métaboliques tels qu'une prise de poids et un diabète de type 2, ainsi qu'une tension artérielle augmentée.^{7,8} Rien n'indique que la mortalité diffère par rapport à d'autres antipsychotiques atypiques. Toutefois, la méta-analyse ne pouvant inclure qu'un faible nombre d'études par critère d'évaluation, un biais ne peut être exclu. En outre, d'autres facteurs de confusion ne peuvent être exclus.
La constipation sévère associée à la clozapine est dose-dépendante et rare, mais elle peut avoir des conséquences fatales si elle n'est pas traitée à temps.^{19,20}
Lorsque la clozapine est, pour l'une ou l'autre raison, arrêtée plus de 2 jours, et qu'elle doit être réinstaurée, ceci doit être fait progressivement afin d'éviter de graves effets indésirables cardiaques [cf. Folia de septembre 2022].
Pour en savoir plus sur les effets indésirables de la clozapine, voir la rubrique 10.2.4. du Répertoire.

Durée du traitement

- Les études randomisées impliquant un **traitement durant plus d'un an et jusqu'à trois ans au maximum** constatent un effet bénéfique du traitement antipsychotique d'entretien sur les récurrences, mais les preuves sont plus limitées que pour une durée de traitement plus courte.¹
- En ce qui concerne l'efficacité sur un **délai supérieur à trois ans**, les seules données disponibles sont issues d'études non randomisées. Les lacunes de ces études sont l'absence d'informations relatives à l'observance thérapeutique et le risque de « *confounding by indication* » (les patients souffrant de maladies graves ont plus de probabilités de suivre un traitement au long cours par antipsychotiques). Les études d'enregistrement menées en Finlande à grande échelle et prévoyant un suivi compris entre 5 et 20 ans ont rapporté que les patients atteints de schizophrénie qui ne se voient pas prescrire d'antipsychotiques sont exposés à un risque plus élevé d'hospitalisation et de décès par suicide que les patients sous antipsychotiques.^{14,16} Une confusion n'est pas à exclure, en particulier dans de telles études d'enregistrement à grande échelle.
- Des recherches évaluant si certains patients tirent profit de **l'arrêt du traitement** sont en cours. Certaines données indiquent qu'une petite minorité des patients qui sont en rémission après un premier épisode de schizophrénie bénéficient possiblement d'une tentative prudente d'arrêt progressif du traitement. Néanmoins, une récurrence peut avoir des conséquences graves et les connaissances actuelles ne permettent pas de prédire chez quels patients l'arrêt progressif a des chances de réussir.^{4,21}

Conclusion

- Les études randomisées démontrent qu'un traitement antipsychotique d'entretien peut, à court terme, prévenir les récurrences chez les patients schizophrènes stables. Ces études se sont moins penchées sur les effets des antipsychotiques sur la qualité de vie du patient ; les résultats disponibles indiquent un avantage modeste en faveur du traitement d'entretien.
- Nous n'avons pas trouvé de preuves concluantes, issues d'études randomisées, de différences cliniquement pertinentes d'efficacité et de sécurité entre les différents antipsychotiques ou entre les préparations dépôt et les préparations orales. Les directives recommandent d'orienter le choix de l'antipsychotique essentiellement en fonction des caractéristiques et des préférences personnelles du

patient, des effets indésirables (en particulier les symptômes extrapyramidaux, les effets métaboliques tels que la prise de poids, les troubles sexuels et la sédation), de l'observance thérapeutique et du coût.^{5,6}

- En cas de problèmes d'observance thérapeutique avec une préparation orale, les directives préconisent d'envisager une préparation dépôt. L'un des inconvénients des préparations dépôt à très longs intervalles de prise est qu'elles ne stimulent pas les contacts réguliers du médecin avec le patient.
- Il s'avère nécessaire de mener des recherches complémentaires sur l'efficacité et la sécurité des antipsychotiques à long terme chez les patients atteints de schizophrénie. Les données de mortalité issues d'études observationnelles sont rassurantes, mais doivent encore être confirmées. La réalisation de vastes études de cohortes prospectives sur un suivi suffisamment long permettra de mieux comprendre les effets à long terme des antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie. Ces études doivent suffisamment tenir compte de facteurs hygiéno-diététiques qui sont également liés à la morbidité et à la mortalité à long terme, comme le tabagisme, le régime alimentaire et l'activité physique.
- D'autres recherches s'imposent également sur la durée du traitement et sur le profil des patients chez qui l'arrêt du traitement antipsychotique peut être envisagé.

Sources

- 1 Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- 2 Schneider-Thoma, Chalkou K, Dörries C, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;399:824-36.
- 3 NICE Surveillance report, 9 November 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/surveillance-report-2017-psychois-and-schizophrenia-in-adults-prevention-and-management-2014-nice-guideline-cg178-4661271325/chapter/Surveillance-decision>
- 4 Goff DC. The pharmacologic treatment of schizophrenia – 2021. *JAMA* 2021;325:175-6
- 5 Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie, 2012. Via https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/schizofrenie/schizofrenie_-_startpagina.html
- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. NICE Clinical guideline CG178, 12 February 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
- 7 Masuda T, Misawa F, Takse M et al. Association with hospitalization and all-cause discontinuation among patients with schizophrenia on clozapine vs other oral second-generation Antipsychotics. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *JAMA Psychiatry* doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1702 Published online July 31, 2019.
- 8 Dubovsky S. Clozapine for schizophrenia in real-world patients. *NEJM Journal Watch Psychiatry*. 2019, August 16.
- 9 Martindale ADR checker. Martindale, the complete drug reference. Via Medicines Complete (payant).
- 10 Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Sixteenth Edition 2016.
- 11 Jauhar S, Johnstone M, McKenna P. Schizophrenia. *Lancet* 2022;399:473-86.
- 12 Rédaction Prescrire. Neuroleptiques: cancers du sein. *La Revue Prescrire* 2022;42:270.
- 13 Worst Pills, Best Pills. Some antipsychotics elevate breast cancer risk, a large study confirms. *Worst Pills, Best Pills Newsletter*, July 2022.
- 14 Correll CU, Rubio JM, Kane JM. What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia? *World Psychiatry* 2018;178:149-60. DOI:10.1002/wps.20516
- 15 Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, et al. Mortality and cumulative exposure to antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines in patients with schizophrenia: an observational follow-up study. *American Journal of Psychiatry* 2016;173: 600-6. ; doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15050618
- 16 Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020;19:61-8. doi:10.1002/wps.20699
- 17 Yager 2020. Long-term safety of antipsychotics in people with schizophrenia. *NEJM Journal Watch Psychiatry* 2020, January

17.

18 Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P et al. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017;47:2217-28.

19 Yukselen T, Seal J, Varma S, Wickham H. Role of primary care in supporting patients who are taking clozapine. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2019;57:42-7.

20 Winckel K, Siskind D. Clozapine in primary care. *Australian Prescriber* 2017;40:231-6 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.067>

21 UPTODATE 2022 <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect-management>

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.