



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2011

Liste des spécialités concernées :

ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION PAR VOIE ORALE

- SOLIAN 100 mg, 200 mg, 400 mg comprimé, SOLIAN 100 mg/ml solution buvable et génériques (amisulpride)
- ABILIFY 5 mg, 10 mg, 15 mg comprimé, 10 mg, 15 mg comprimé orodispersible (aripiprazole)
- LEPONEX 25 mg, 100 mg comprimé et génériques (clozapine)
- ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg comprimé, ZYPREXA VELOTAB 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimé orodispersible et génériques (olanzapine)
- XEROQUEL LP 50 mg, 300 mg, 400 mg comprimé à libération prolongée (quétiapine)
- RISPERDAL 1 mg, 2 mg, 4 mg comprimé, 1 mg/ml solution buvable, RISPERDALORO 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimé orodispersible et génériques (rispéridone)

Motif de l'examen :

Réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte en application de l'article R-163-21 du code de la sécurité sociale

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

TABLE DES MATIERES

CONTEXTE ET INTRODUCTION.....	3
I. Objet de l’auto-saisine	4
II. Description générale	5
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	7
DONNEES CLINIQUES D’EFFICACITE	8
I. Données issues des méta-analyses	8
I.I. <i>Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération.....</i>	8
I.II. <i>Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques atypiques oraux entre eux.....</i>	11
I.III. <i>Méta-analyse du NICE.....</i>	15
II. Données issues des études pragmatiques	17
II.I. <i>Etude CATIE</i>	17
II.II. <i>Etude CUtLASS</i>	21
II.III. <i>Etude EUFEST.....</i>	23
II.IV. <i>Synthèse.....</i>	25
TOLERANCE	26
I. Données issues des méta-analyses	26
I.I. <i>Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération.....</i>	26
I.II. <i>Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération entre eux</i>	28
I.III. <i>Synthèse.....</i>	31
II. Données de pharmacovigilance	32
II.I. <i>Aripiprazole (ABILIFY).....</i>	32
II.II. <i>Amisulpride (SOLIAN)</i>	32
II.III. <i>Olanzapine (ZYPREXA)</i>	32
II.IV. <i>Risperidone (RISPERDAL)</i>	33
II.V. <i>Quétiapine (XEROQUEL LP).....</i>	33
II.VI. <i>Clozapine (LEPONEX)</i>	33
CONCLUSIONS	35
DONNEES D’UTILISATION.....	37
I. Analyse des remboursements à partir de l’Echantillon généraliste des bénéficiaires	37
I.I. <i>Objectif.....</i>	37
I.II. <i>Méthodologie.....</i>	37
I.III. <i>Résultats</i>	38
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39

CONTEXTE ET INTRODUCTION

La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est globale alliant mesures psycho-socio-éducatives et traitements médicamenteux. Les médicaments antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes. En termes de structure chimique, les antipsychotiques sont un groupe hétérogène de molécules (phénothazines, thioxanthènes, butyrophénones, benzamides,...). Sur le plan pharmacologique, ils exercent tous un effet antagoniste des récepteurs dopaminergiques en particulier des récepteurs D2. Le blocage des récepteurs D2 participe à l'action antipsychotique mais est aussi responsable de la survenue d'effets moteurs extrapyramidaux (1). Le concept « d'antipsychotique atypique » est né après avoir constaté que la clozapine pouvait exercer un effet antipsychotique sans provoquer d'effets indésirables extrapyramidaux. A la suite de la clozapine, plusieurs molécules ont été développées et désignées sous le terme d'antipsychotique atypique ou de seconde génération (ASG) avec la revendication pour chacun d'une ou plusieurs atypies par rapport aux antipsychotiques conventionnels ou de première génération (APG), notamment : l'absence d'effets extrapyramidaux, l'absence d'hyperprolactinémie, une efficacité dans les formes pharmacorésistantes de la schizophrénie et une efficacité sur les symptômes négatifs. Ces atypies en termes d'efficacité et d'effets indésirables ont été attribuées à des particularités pharmacodynamiques : moindre affinité sur les récepteurs D2, blocage d'autres récepteurs dopaminergiques, action sur d'autres types de récepteurs notamment sérotoninergiques, histaminiques, cholinergiques, alpha-adrénergiques (1-3). La réalité et les effets de ces particularités pharmacodynamiques sur l'efficacité thérapeutique restent cependant controversés. De plus, la découverte et la confirmation d'effets indésirables particulièrement gênants, en particulier métaboliques est venu tempérer l'engouement initial pour ces molécules.

En France, six antipsychotiques définis comme « atypiques » sont actuellement commercialisés : **amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone**. Dans ce contexte, la HAS a décidé de réévaluer l'efficacité et la tolérance de ces six produits dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

I. OBJET DE L'AUTO-SAISINE

La Commission de la transparence de la HAS s'est autosaisie pour réévaluer le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu des ASG sous forme orale dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte au vu des données récentes de la littérature et des dossiers déposés par les industriels concernés.

Cette réévaluation s'est structurée autour des points suivants :

- La comparaison de l'efficacité et de la tolérance des ASG par rapport aux APG ;
- La comparaison de l'efficacité et de la tolérance des ASG entre eux ;

N'entrent pas dans le champ de cette réévaluation :

- Les ASG injectables utilisés pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté ;
- Les ASG injectables longue durée d'action ;
- Les prises en charge non médicamenteuses.

II. DESCRIPTION GENERALE

Les six ASG inclus dans la réévaluation sont : amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone (cf. tableau 1). Les indications et les niveaux de SMR et d'ASMR attribués par la Commission de la transparence sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 1. Liste des six antipsychotiques de seconde génération inclus dans la réévaluation

DCI	ATC 2010	Spécialités (formes orales)	Date de l'AMM initiale	Laboratoire exploitant de la spécialité princeps
amisulpride	N05AH05	SOLIAN 100 mg, 200 mg, 400 mg comprimé, SOLIAN 100 mg/ml solution buvable et génériques de SOLIAN	20/01/1986	SANOFI AVENTIS FRANCE
clozapine	N05AH02	LEPONEX 25 mg, 100 mg comprimé sécable et génériques de LEPONEX	20/06/1991	NOVARTIS PHARMA SAS
rispéridone	N05AX08	RISPERDAL 1 mg, 2 mg, 4 mg comprimé, 1 mg/ml solution buvable, RISPERDALORO 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg comprimé orodispersible et génériques de RISPERDAL	02/05/1995	JANSSEN CILAG
olanzapine	N05AH03	ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg comprimé, ZYPREXA VELOTAB 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimé orodispersible et génériques de ZYPREXA	27/09/1996	ELI LILLY Nederland BV
aripiprazole	N05AH03	ABILIFY 5 mg, 10 mg, 15 mg comprimé, 10 mg, 15 mg comprimé orodispersible	04/06/2004	OTSUKA PHARMAC EUTICAL EUROPE LTD
quétiapine	N05AH04	XEROQUEL LP 50 mg, 300 mg, 400 mg comprimé à libération prolongée	23/11/2010	ASTRAZEN ECA

Tableau 2. Niveaux de SMR et d'ASMR votés par la Commission de la transparence dans l'indication schizophrénie

DCI/PRESENTATIONS	Libellé d'indication	SMR	ASMR (date de l'avis de la Commission de la transparence)
Amisulpride			
SOLIAN 100 mg, 200 mg, 400 mg comprimé, SOLIAN 100 mg/ml solution buvable	« Traitement de la schizophrénie. »	Important	« SOLIAN 50 mg comprimé, SOLIAN 200 mg comprimé et SOLIAN 200 mg/4 ml solution injectable apportent une amélioration du service médical rendu modeste de niveau III par rapport aux neuroleptiques utilisés dans les psychoses schizophréniques. » (avis de réévaluation du 04/11/1998 suite à nouveau libellé d'indication et de posologies)
Clozapine			
LEPONEX 25 mg, 100 mg comprimé	« LEPONEX est indiqué chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. »	Important	« Dans les deux indications, ces spécialités présentent une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à la prise en charge habituelle » (avis d'inscription Séc. Soc. du 20/12/2000)
Rispéridone			
RISPERDAL 1 mg, 2 mg, 4 mg comprimé, RISPERDAL 1 mg/ml solution buvable, RISPERDALORO 0,5 mg, 1 mg, 2mg, 3 mg, 4 mg	« Traitement de la schizophrénie. »	Important	« Par rapport à l'halopéridol , l'amélioration du service médical rendu de RISPERDAL est de niveau III, en termes de tolérance et de facilité de prescription avec une fourchette posologique étroite et bien définie. » (avis d'inscription Séc. Soc. Coll. du 05/07/1995)
Olanzapine			
ZYPREXA 5 mg, 7,5 mg, 10 mg comprimé ZYPREXA VELOTAB 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg comprimé orodispersible	« Traitement de la schizophrénie. Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. »	Important	« En termes d'efficacité et de tolérance, l'amélioration du service médical rendu est importante (de niveau II) par rapport à l'halopéridol et mineure (de niveau IV) par rapport à la rispéridone car l'amélioration de l'efficacité n'a été observée que pour certains sous-groupes de répondeurs » (avis d'inscription Séc. Soc. Coll. du 07/01/1998) « Aucune donnée fournie ne modifie le niveau de l'amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à l'halopéridol. Olanzapine (ZYPREXA) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (de niveau V) par rapport à la rispéridone » (avis de renouvellement d'inscription du 26/06/2002)
Aripiprazole			
ABILIFY 5mg, 10 mg, 15 mg comprimé ABILIFY 10 mg, 15 mg comprimé orodispersible	« Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. »	Important	« En diminuant l'incidence des effets indésirables extrapyramidaux, Abilify apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III, en termes de tolérance, par rapport à Haldol. En diminuant l'incidence des prises de poids et des effets du traitement sur le métabolisme des lipides, Abilify apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV, en termes de tolérance, par rapport à Zyprexa. » (avis d'inscription Séc. Soc. Coll. du 08/12/2004)
Quétiapine			
XEROQUEL LP 50 mg, 300 mg, 400 mg comprimé à libération prolongée	« Traitement de la schizophrénie »	Important	« En l'absence d'études comparatives à un traitement actif, XEROQUEL LP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans cette indication. » (avis d'inscription Séc. Soc. Coll. du 08/06/2011)

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

L'objectif de la recherche documentaire a été de réunir les méta-analyses, revues de la littérature et études cliniques comparant des antipsychotiques oraux dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

Les sources suivantes ont été interrogées sur la période de janvier 2005 à avril 2011 :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations ou des rapports d'évaluation ;
- les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts, les références citées dans les documents analysés et les dossiers transmis par les laboratoires exploitants.

DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

I. DONNEES ISSUES DES META-ANALYSES

I.I. Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération

Leucht *et al.*, 2009 (4) ont comparé l'efficacité des ASG aux APG chez des patients schizophrènes dans une méta-analyse de 150 études incluant 21 533 patients. Plusieurs méta-analyses Cochrane issues des études contrôlées randomisées comparant les ASG aux APG ont également été publiées mais ne seront pas détaillées ici puisqu'elles se fondent en grande partie sur les mêmes études que celles incluses dans la méta-analyse de Leucht *et al.* (5-9).

Méta-analyse de Leucht et al., 2009 (4)

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance des ASG et des APG sous forme orale dans le traitement de la schizophrénie ou de troubles associés.

a. Méthodologie

Sources consultées : la recherche des essais cliniques randomisés contrôlés comparant un ASG sous forme orale à un APG a été menée entre août 2005 et octobre 2006 à partir du registre du *Cochrane Schizophrenia Group*, du site de la FDA et de la base de données MEDLINE.

Etudes sélectionnées : la méta-analyse a inclus 150 études cliniques randomisées double aveugle correspondant à 21 533 patients. Il s'agissait en majorité d'études à court terme (12 semaines ou moins pour 81 % des études). Seules 12 études avaient une durée supérieure à 6 mois. L'analyse a porté sur 9 ASG. Seuls seront présentés les résultats concernant amisulpride, clozapine, aripiprazole, rispéridone, olanzapine et quétiapine. Les principaux APG étudiés ont été halopéridol (95 études) et chlorpromazine (28 études).

Population étudiée : il s'agissait de patients atteints de schizophrénie ou de troubles associés. La durée moyenne de la maladie était de 11,8 ans (écart-type (ET) 7,7 ans) et l'âge moyen des patients était de 36,2 ans (ET 7,1 ans).

Critères de jugement : les critères de jugement ont été l'évolution de la symptomatologie générale (variation du score total sur l'échelle PANSS¹ ou à défaut la variation du score BPRS²), l'évolution de la symptomatologie positive, négative ou dépressive, la qualité de vie et le taux de rechute. Le profil de tolérance des ASG versus les APG a été évalué sur la prise de poids, la sédation et les effets indésirables extrapyramidaux.

¹ L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est un instrument d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie. La PANSS est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême). Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Le score total va de 30 à 210 points.

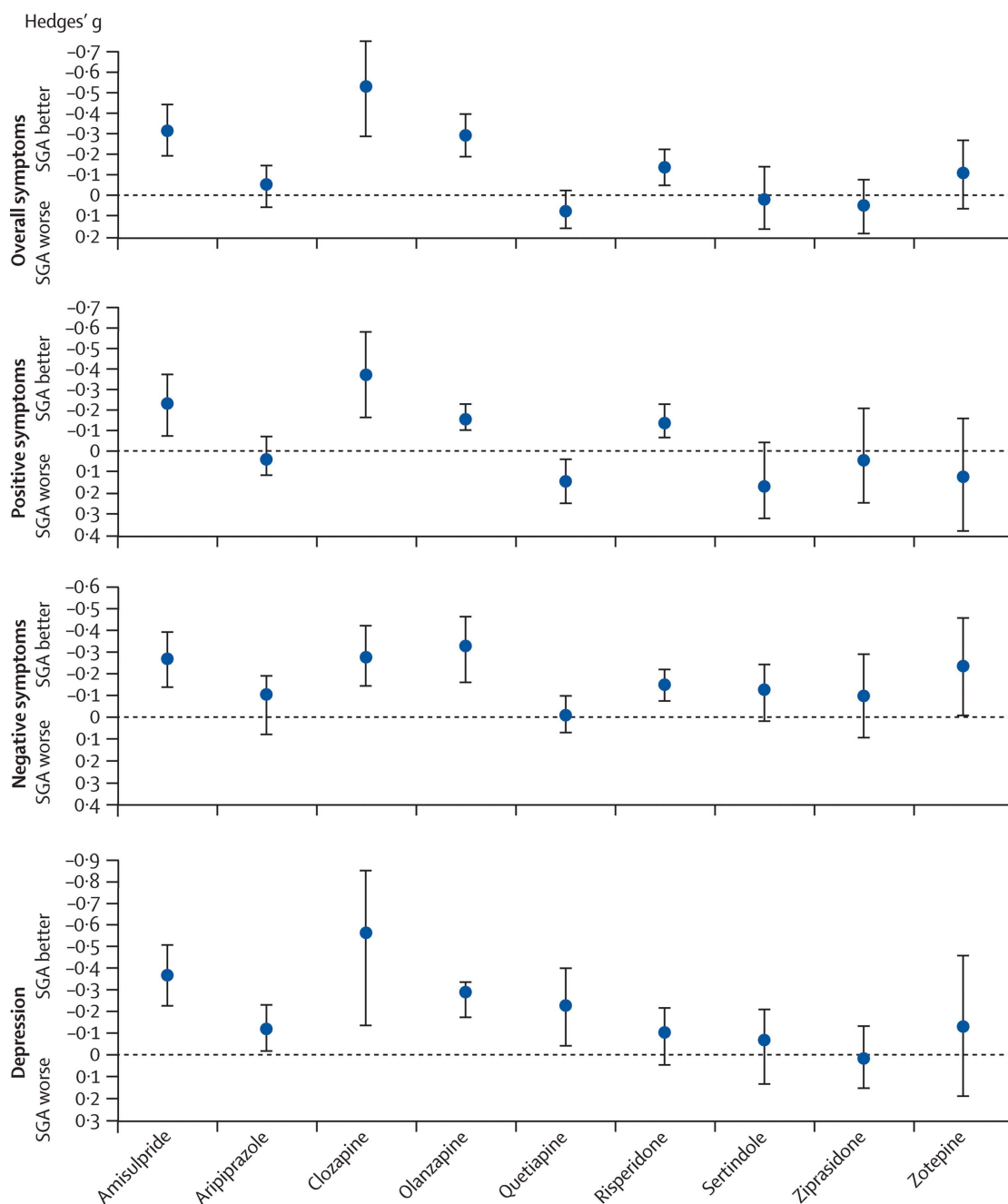
² L'échelle BPRS (Brief psychiatric rating scale) ou échelle abrégée d'évaluation psychiatrique est une échelle de psychopathologie générale comportant 18 items cotés de 1 (absence) à 7 (fréquence maximale). Chaque item de la BPRS décrit un symptôme ou un comportement rencontré couramment en clinique : préoccupations somatiques, anxiété, sentiment de culpabilité, méfiance, etc.

Les résultats sont présentés en différence moyenne standardisée avec correction pour la taille de l'échantillon (facteur g d'ajustement de Hedges).

b. Résultats d'efficacité

Les résultats d'efficacité sur l'évolution des symptômes (symptomatologie générale et sous-échelles évaluant les symptômes positifs, négatifs et la dépression) sont présentés en figure 1.

Figure 1. Efficacité des ASG versus les APG sur l'évolution des symptômes de la schizophrénie (Leucht *et al.*, 2009) (4)*



* sertindole, ziprasidone et zotépine ne sont pas disponibles en France.

Dans cette méta-analyse, amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone ont été supérieurs aux APG sur l'amélioration des symptômes (différence moyenne standardisée (DMS) = - 0,13 à - 0,52).

Ces quatre ASG ont également été supérieurs aux APG sur l'amélioration de la symptomatologie positive (DMS = - 0,13 à - 0,36) et négative (DMS = - 0,13 à - 0,32).

L'aripiprazole et la quétiapine ont été comparables aux APG sur l'amélioration de la symptomatologie générale et l'amélioration de la symptomatologie négative. La quétiapine a été inférieure aux APG sur l'amélioration de la symptomatologie positive (DMS = 0,14 ; intervalle de confiance (IC) 95 % [0,03 ; 0,26]).

Les ASG ont été globalement supérieurs aux APG sur l'amélioration des symptômes dépressifs (DMS = - 0,12 à - 0,51) à l'exception de la rispéridone comparable aux APG sur ce critère.

Les taux de rechute ont été analysés à partir de 14 études à long terme. Seuls l'olanzapine et la rispéridone ont été supérieurs aux APG sur le taux de rechute (olanzapine : 4 études ; n = 1 008 ; risque relatif (RR) = 0,67 ; IC 95 % [0,49 ; 0,92] ; rispéridone : 5 études ; n = 1 174 ; RR = 0,74 ; IC 95 % [0,63 ; 0,87]). L'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine ont été comparables aux APG sur le taux de rechute. Aucune étude comparant la quétiapine aux APG sur la prévention des rechutes n'a été incluse dans la méta-analyse.

En termes de qualité de vie, l'amisulpride de même que la clozapine ont été supérieurs aux APG dans une étude (amisulpride : 1 étude ; n = 194 ; DMS = - 0,13 [-0,60 - 0,03] ; clozapine : 1 étude ; n = 311 ; DMS = - 0,24 [-0,46 - 0,01]). Les autres ASG étaient comparables aux APG (12 études au total).

c. Synthèse

Il résulte de cette méta-analyse que :

- quatre ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) ont manifesté une efficacité supérieure à celle des APG sur l'amélioration des symptômes de la schizophrénie positifs et négatifs ;
- l'aripiprazole et la quétiapine ont été comparables aux APG y compris sur l'évolution de la symptomatologie négative et la quétiapine a été inférieure aux APG sur l'évolution des symptômes positifs ;
- les ASG ont été supérieurs aux APG sur la diminution de la symptomatologie dépressive à l'exception de la rispéridone qui a été comparable aux APG ;
- l'olanzapine et la rispéridone ont été supérieurs aux APG sur le taux de rechute mais pas l'amisulpride, l'aripiprazole et la clozapine.

Il est à noter que les études incluses dans la méta-analyse étaient pour la plupart de courte durée (moins de 12 semaines) et comparaient un ASG à l'halopéridol.

Les résultats sur la tolérance (effets indésirables extrapyramidaux, prise de poids et sédation) sont détaillés dans la section « tolérance ».

I.II. Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques atypiques oraux entre eux

Leucht *et al.*, 2010 (10) ont comparé l'efficacité des ASG entre eux chez des patients schizophrènes dans une méta-analyse de 78 études incluant 13 558 participants. Plusieurs méta-analyses Cochrane ont également comparé les ASG les uns aux autres chez des patients schizophrènes mais ne seront pas détaillées ici puisqu'elles se fondent en grande partie sur les mêmes études que celles incluses dans la méta-analyse de Leucht *et al.* (11-16).

Méta-analyse de Leucht *et al.*, 2009 (10)

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité des ASG entre eux dans le traitement de la schizophrénie ou de troubles associés.

a. Méthodologie

Sources consultées : les publications ont été recherchées dans le registre du *Cochrane Schizophrenia Group* (jusqu'en mai 2007) et dans la base de données MEDLINE (jusqu'en septembre 2007).

Études sélectionnées : 78 études cliniques randomisées (simple ou double aveugle) comparant des ASG ont été incluses correspondant à 13 558 patients. La méta-analyse a porté sur 9 ASG. Seuls seront présentés les résultats concernant amisulpride (9 études), clozapine (28 études), aripiprazole (4 études), rispéridone (44 études), olanzapine (48 études) et quétiapine (21 études).

Population étudiée : il s'agissait de patients atteints de schizophrénie ou de trouble associés.

Critères de jugement : les critères de jugement ont été l'évolution de la symptomatologie générale (variation du score total sur l'échelle PANSS), l'évolution de la symptomatologie positive et négative et le taux d'arrêt prématuré en raison d'un manque d'efficacité.

Les résultats sont présentés en différence moyenne pondérée.

b. Résultats d'efficacité

Les résultats d'efficacité sur l'évolution de la symptomatologie générale sont présentés en figure 2.

Amisulpride : aucune différence d'efficacité n'a été observée entre amisulpride et olanzapine (4 études ; n = 701) ainsi qu'entre amisulpride et rispéridone (2 études ; n = 291).

Aripiprazole : l'aripiprazole a été moins efficace qu'olanzapine (2 études ; n = 794 ; différence moyenne pondérée (DMP) = 5,0 ; IC 95 % [1,9 ; 8,1]). Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre aripiprazole et rispéridone (2 études ; n = 372).

Clozapine : la clozapine a été comparable à l'olanzapine (7 études ; n = 619), la quétiapine (4 études ; n = 232) et la rispéridone (5 études ; n = 466) sur l'évolution de la symptomatologie générale et de la symptomatologie positive. Sur la symptomatologie négative, la quétiapine a été plus efficace que la clozapine (2 études ; n = 142 ; DMP = 2,2 IC 95 % [1,0 ; 3,5]). Mais selon les auteurs, les doses de clozapine étaient faibles (< à 400 mg/jour) ce qui pourrait expliquer ces résultats.

Olanzapine : l'olanzapine a été plus efficace qu'aripiprazole, quétiapine et rispéridone sur l'évolution de la symptomatologie générale (olanzapine versus aripiprazole : 2 études ; n = 794 ; DMP = - 5,0 IC 95 % [- 8,1 ; - 1,9] ; olanzapine versus quétiapine : 10 études ; n = 1 449 ; DMP = - 3,7 ; IC 95 % [- 5,4 ; - 1,9] ; olanzapine versus rispéridone : 15 études ; n = 2 404 ; DMP = - 1,9 ; IC 95 % [- 3,3 ; - 0,6]). L'olanzapine a eu une efficacité comparable à celle de la clozapine (7 études ; n = 619) et de l'amisulpride (4 études ; n = 701).

Il n'a pas été observé de différence entre l'olanzapine et les autres ASG (l'amisulpride, la clozapine et la rispéridone) sur l'évolution de la symptomatologie positive à l'exception de la quétiapine qui a été moins efficace qu'olanzapine. Il n'a pas été observé de différence entre l'olanzapine et les autres ASG sur l'évolution de la symptomatologie négative.

Quétiapine : la quétiapine a été moins efficace qu'olanzapine et rispéridone sur l'évolution de la symptomatologie générale (quétiapine versus olanzapine : 10 études ; n = 1 449 ; DMP = 3,7 ; IC 95 % [1,9 ; 5,4] ; quétiapine versus rispéridone : 9 études ; n = 1 953 ; DMP = 3,2 ; IC 95 % [1,1 ; 5,4]).

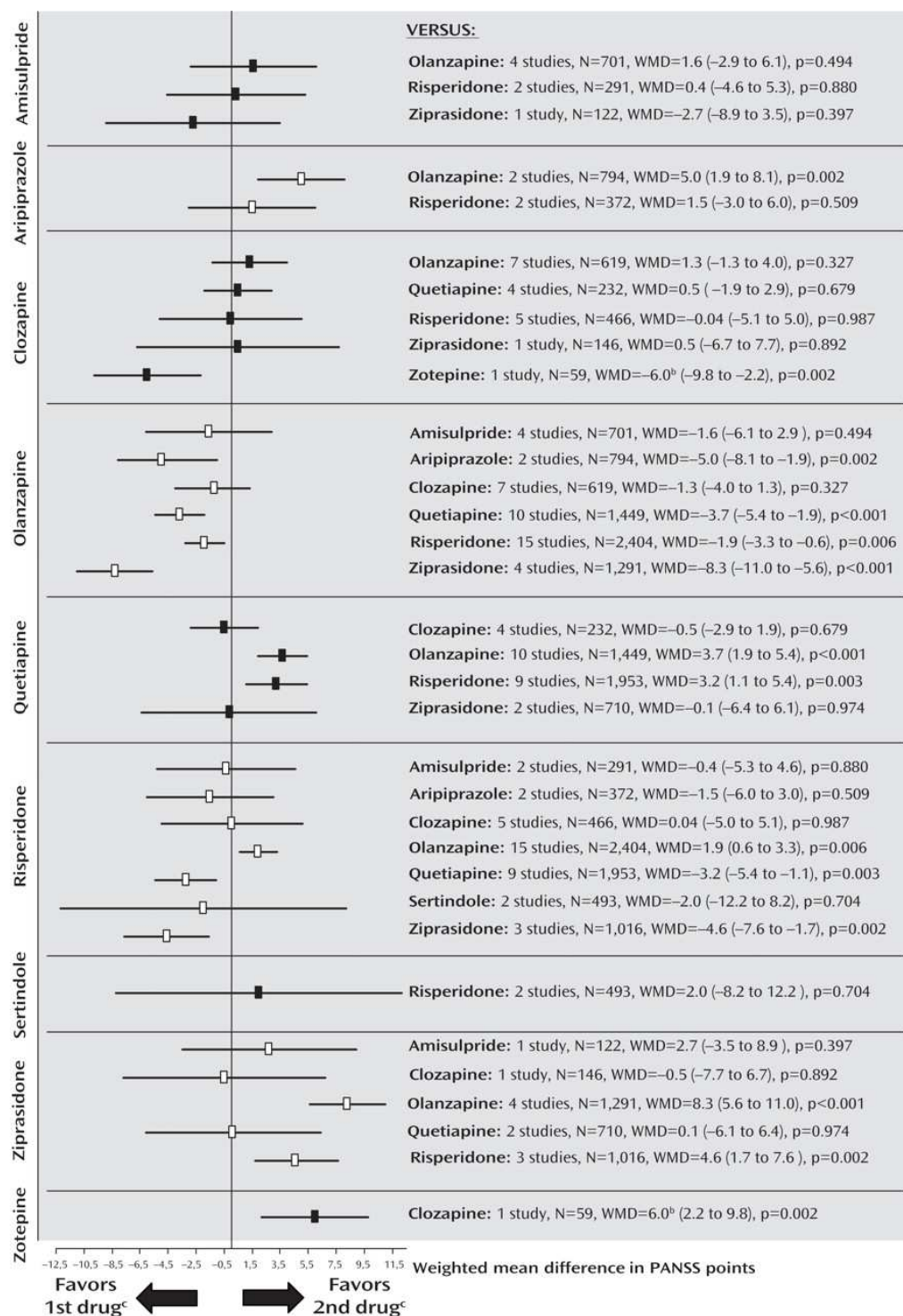
Il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre la quétiapine et la clozapine (4 études ; n = 701). La quétiapine a été moins efficace que l'olanzapine (6 études ; n = 646 ; DMP = 1,9 ; IC 95 % [1,1 ; 2,7]) et que la rispéridone (7 études ; n = 1 264 ; DMP = 1,8 ; IC 95 % [1,2 ; 2,5]) sur l'évolution de la symptomatologie positive. La quétiapine a été comparable à l'olanzapine et à la rispéridone sur l'évolution de la symptomatologie négative et a été plus efficace que la clozapine (2 études ; n = 142 ; DMP = - 2,2 ; IC 95 % [- 3,5 ; - 1,0]).

Rispéridone : la rispéridone a été plus efficace que la quétiapine sur l'évolution de la symptomatologie générale (9 études ; n = 1 953 ; DMP = - 3,2 IC 95 % [1,1 ; - 5,4]), moins efficace que l'olanzapine (15 études ; n = 2 404 ; DMP = 1,9 IC 95 % [3,3 ; 0,6]) et a été comparable à l'amisulpride (2 études ; n = 291), l'aripiprazole (2 études ; n = 372) et la clozapine (5 études ; n = 466). Aucune différence n'a été observée entre la rispéridone et les autres ASG sur l'évolution de la symptomatologie négative.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en fonction du stade de la maladie :

- dans la schizophrénie débutante, il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre les ASG (5 études incluses) ;
- dans la schizophrénie résistante, la clozapine a été comparée à l'olanzapine (7 études) et à la rispéridone (5 études) : il n'a pas été observé de différence d'efficacité entre la clozapine et les deux autres ASG (olanzapine et rispéridone).

Figure 2. Efficacité comparative des ASG sur l'évolution des symptômes de la schizophrénie (score total sur l'échelle PANSS) (Leucht *et al.*, 2009) (10)*



* sertindole, ziprasidone et zotépine ne sont pas disponibles en France.

c. Synthèse

Il résulte de cette méta-analyse comparant deux à deux les ASG que :

- aucune différence d'efficacité n'a été observée entre l'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine sur l'évolution de la symptomatologie générale, positive ou négative évaluée par l'échelle PANSS.
- de petites différences d'efficacité sur l'évolution de la symptomatologie générale ont été observées pour certains des ASG comparés : l'olanzapine a été plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone. La rispéridone a été moins efficace qu'olanzapine mais supérieure à la quétiapine.
- les différences observées entre ASG sur l'évolution de la symptomatologie générale ont été globalement retrouvées sur l'évolution de la symptomatologie positive. Il n'a pas été observé de différence entre les ASG sur l'évolution de la symptomatologie négative à l'exception de la quétiapine qui a été plus efficace que la clozapine dans deux études de faibles effectifs (n = 142).

I.III. Méta-analyse du NICE

Le *National Institute for Clinical Excellence* (17) a procédé en mars 2009 à la mise à jour de sa recommandation relative à la prise en charge de la schizophrénie, la version précédente ayant été publiée en décembre 2002. Dans ce cadre, une revue systématique des études cliniques comparant les antipsychotiques, ASG ou APG a été effectuée.

Les études cliniques randomisées en double aveugle comparant des antipsychotiques, APG ou ASG ont été recherchées entre janvier 2002 et juillet 2008 dans les bases de données CENTRAL, CINAHL, EMBASE, MEDLINE et PsycINFO.

a. Traitement initial de la schizophrénie

Dans la prise en charge au stade précoce (apparition récente de la schizophrénie et patients débutant un traitement antipsychotique), 9 études randomisées en double aveugle (n = 1 801) comparant des antipsychotiques oraux (ASG ou APG) ont été incluses : olanzapine versus halopéridol (3 études), olanzapine versus quétiapine (1 étude), olanzapine versus rispéridone (3 études), rispéridone versus halopéridol (4 études), rispéridone versus quétiapine (1 étude). Il n'y a pas eu de différence d'efficacité cliniquement significative entre les différents APG et ASG analysés. La tolérance a été cohérente avec l'information rapportée dans le résumé des caractéristiques des produits.

b. Traitement des épisodes aigus

Dans la prise en charge de l'épisode aigu, 72 études randomisées en double aveugle comparant des antipsychotiques oraux (ASG ou APG) ont été incluses (n = 16 556). La majorité des études incluses incluaient un bras olanzapine (26 études) ou rispéridone (30 études). L'amisulpride était étudié dans 6 études, l'aripiprazole dans 3 études et la quétiapine dans 7 études. Les données ne permettent pas de conclure de façon formelle à une différence d'efficacité entre les antipsychotiques. Les effets indésirables métaboliques et neurologiques étaient cohérents avec l'information rapportée dans le résumé des caractéristiques des produits.

c. Traitement d'entretien

Dans la prise en charge des patients en prévention des rechutes, ont été sélectionnées les études comparant un ASG au placebo et les études comparant un ASG à un APG. Au total, 8 études randomisées en double aveugle comparant un ASG (amisulpride, aripiprazole, olanzapine notamment) au placebo ont été incluses (n = 1 500) et 9 études comparant un ASG (amisulpride, olanzapine, rispéridone) à l'halopéridol ont été incluses (n = 2 035). Bien que certains ASG montrent un bénéfice modeste par rapport à l'halopéridol sur la prévention des rechutes, les données ne permettent pas de recommander un antipsychotique plutôt qu'un autre. La définition de la rechute était hétérogène en fonction des études, ce qui complique également l'interprétation des résultats. La tolérance a été cohérente avec l'information rapportée dans le résumé des caractéristiques des produits.

d. Traitement en cas de réponse insuffisante au traitement

Dans la prise en charge des schizophrénies résistantes, sept études comparant la clozapine à un APG (n = 1 066), dix études comparant la clozapine à un autre ASG (olanzapine et rispéridone) (n = 1 064) et cinq études comparant des ASG autres que la clozapine (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone) ont été incluses (n = 2 000). La clozapine est la molécule pour laquelle la démonstration d'une plus grande efficacité sur les APG est la plus robuste.

Dans la prise en charge des patients présentant des symptômes négatifs persistants, cinq études comparant des ASG entre eux (amisulpride, olanzapine, quétiapine, rispéridone) ont été analysées (n = 693) et 5 études comparant des ASG (amisulpride, olanzapine, quétiapine, rispéridone) à des APG (halopéridol dans 3 études) (n = 507) ont été analysées. Il n'a pas été observé de différence d'efficacité cliniquement significative entre les différents antipsychotiques analysés.

La tolérance a été cohérente avec le profil respectif rapporté dans le résumé des caractéristiques des produits.

e. Synthèse

Alors que le précédent rapport de 2002 recommandait le recours aux ASG en première intention en considération de la moindre survenue d'effets indésirables extrapyramidaux, le NICE conclut qu'il convient de raisonner désormais davantage à l'échelle individuelle et de sélectionner la molécule et la formulation la mieux adaptée à un patient et à une situation donnée en fonction du profil d'efficacité et de tolérance.

II. DONNEES ISSUES DES ETUDES PRAGMATIQUES

Plusieurs études pragmatiques ont cherché à comparer l'effet des ASG et des APG en situation réelle de traitement. Trois études seront détaillées ici :

- CATIE (Clinical Antipsychotic Trials in Intervention Effectiveness)
- CUTLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)
- EUFEST (European First Episode Schizophrenia Trial)

Tableau 3. Etudes pragmatiques sélectionnées

Nom, pays	Premier auteur, année	Méthodologie	Population étudiée	Nombre de patients	Traitements à l'étude	Durée
CATIE (USA)	Lieberman, 2005 (18)	Etude randomisée en double aveugle	Patients ambulatoires ou hospitalisés avec un épisode aigu de schizophrénie	1 493	APG : perphénazine ASG : ari, clo, ola, qué, ris, zipra, association d'antipsychotiques	18 mois
CUTLASS 1 (UK)	Jones, 2006 (19)	Etude randomisée Choix de l'antipsychotique dans la classe ASG ou APG en ouvert, évaluation à l'aveugle	Patients schizophrènes pour lesquels un changement d'antipsychotique est envisagé	227	APG : 15 ASG : ami, qué, ris, ola, zotépine	12 mois
CUTLASS 2 (UK)	Lewis, 2006 (20)	Etude randomisée comparant la clozapine aux autres ASG Choix de l'antipsychotique du groupe non-clozapine en ouvert, évaluation à l'aveugle	Patients schizophrènes ayant répondu insuffisamment au traitement	136	Clozapine ASG : ami, ola, qué, ris, zotépine	12 mois
EUFEST (Europe)	Kahn, 2008 (21)	Etude randomisée ouverte	Durée maladie < 2 ans	498	APG : halopéridol ASG : ami, ola, qué, zipra	12 mois

ami : amisulpride ; ari : aripiprazole ; clo : clozapine ; ola : olanzapine ; qué : quétiapine ; ris : rispéridone ; zipra : ziprasidone

II.I. Etude CATIE

L'étude CATIE (18) avait pour objectif de comparer APG et ASG en situation réelle de traitement chez des patients atteints de schizophrénie. Cette étude pragmatique dont le promoteur était le National Institute of Mental Health s'est déroulée de janvier 2001 à décembre 2004 dans 57 sites aux Etats-Unis. Les patients ayant interrompu l'antipsychotique qui leur était attribué pouvait recevoir d'autres antipsychotiques dans le cadre des phases 2 et 3. Seuls seront détaillés les résultats de la phase 1.

a. Méthodologie

Population étudiée : il s'agissait de patients hospitalisés ou ambulatoires âgés de 18 et 65 ans atteints de schizophrénie (DSM-IV) et capables de suivre un traitement antipsychotique par voie orale. Les

patients avec un seul épisode de schizophrénie ou atteints de schizophrénie résistante n'ont pas été inclus.

Schéma d'étude : les patients étaient randomisés pour recevoir en double aveugle l'un des antipsychotiques suivants : olanzapine (7,5 à 30 mg/jour), perphénazine (8 à 32 mg/jour), quétiapine (200 à 800 mg/jour), rispéridone (1,5 à 6,0 mg/jour) ou ziprasidone (40 à 160 mg/jour) (après obtention de son AMM aux Etats-Unis). Ils étaient suivis mensuellement jusqu'à interruption du traitement quelle qu'en soit la cause : inefficacité, effets indésirables ou autre raison. Les patients atteints de dyskinésie tardive étaient inclus dans l'étude mais pas dans le bras perphénazine.

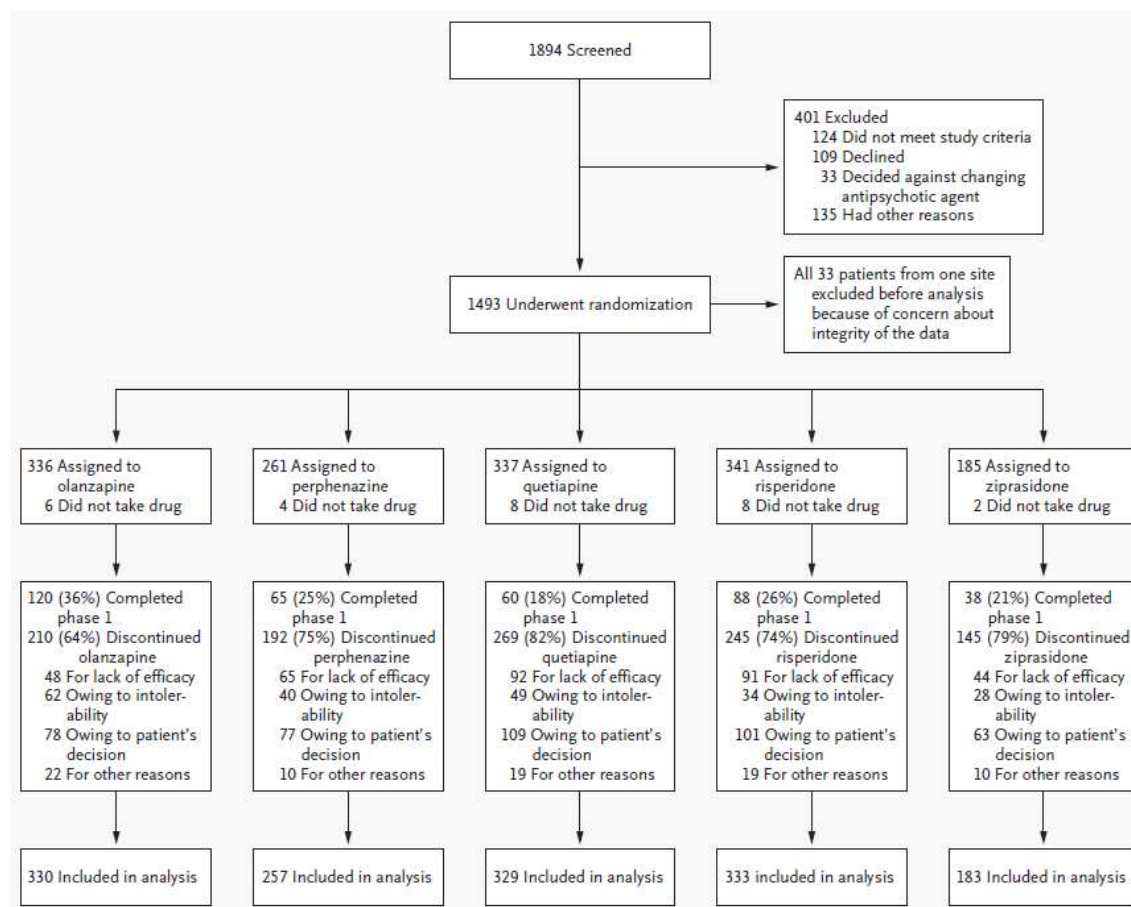
Critères de jugement : le critère principal était l'arrêt du traitement antipsychotique quelle qu'en soit la cause. Les critères secondaires principaux étaient les motifs spécifiques d'arrêt du traitement, les scores obtenus sur l'échelle PANSS, sur l'échelle CGI (Clinical Global Impression).

Durée du suivi : la durée maximale de suivi des patients était de 18 mois.

b. Résultats

Au total, 1 493 patients ont été randomisés (cf. figure 3). L'âge moyen était de 40 ± 11 ans et il s'agissait majoritairement d'hommes (74 %). La durée moyenne de traitement par antipsychotique était de 14 ± 10 ans. Au moment de l'inclusion, l'antipsychotique en cours était : olanzapine (22 %), quétiapine (7 %), rispéridone (19 %) ou une association d'antipsychotiques (7 %).

Figure 3. Nombre de patients inclus et motifs d'arrêt dans la phase 1 de l'étude CATIE (Lieberman *et al.*, 2005) (18)



- Arrêts de traitements

Dans l'analyse en intention de traiter, 74 % (1 061 sur 1 432) des patients ont interrompu l'antipsychotique qui leur était attribué avant 18 mois : olanzapine (64 %), perphénazine (75 %), quétiapine (82 %), rispéridone (74 %).

La durée médiane de traitement a été de 9,2 mois pour olanzapine et a varié de 3,5 mois (ziprasidone) à 5,6 mois (perphénazine) pour les autres antipsychotiques.

Le délai avant l'arrêt du traitement a été plus long dans le groupe olanzapine que dans les groupes quétiapine (HR = 0,63 ; $p < 0,001$) et rispéridone (HR = 0,75 ; $p < 0,002$). La différence entre olanzapine et perphénazine (HR= 0,78 ; $p < 0,021$) n'était pas significative après correction pour tenir compte des tests multiples (p requis $< 0,017$).

Lorsque le motif d'arrêt était la survenue d'un effet indésirable, le délai avant l'arrêt du traitement a été comparable entre les groupes. Lorsque le motif d'arrêt était le manque d'efficacité, le délai avant l'arrêt du traitement a été plus long dans le groupe olanzapine que dans les groupes perphénazine, quétiapine ou rispéridone.

- Autres critères d'efficacité

Les scores sur les échelles PANSS et CGI se sont améliorés au cours du temps dans tous les groupes, sans différence significative entre les bras de traitement.

- Effets indésirables

Effets indésirables neurologiques : les patients traités par perphénazine ont été plus nombreux à interrompre le traitement en raison d'effets indésirables extrapyramidaux (8 % pour perphénazine versus 2 à 4 % pour les ASG). Toutefois, aucune différence n'a été notée entre les groupes en termes de symptômes extrapyramidaux, d'akathisie ou de mouvements anormaux sur les échelles de mesures.

Prise de poids et troubles métaboliques : les patients traités par olanzapine ont été plus nombreux à interrompre le traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets indésirables métaboliques (9 % pour olanzapine versus 1 à 4 % pour les autres groupes). Le traitement par olanzapine a été associé à une prise de poids supérieure à celle des autres groupes avec une prise de poids moyenne de 0,9 kg par mois alors que la prise de poids était d'environ 0,5 kg par mois pour quétiapine et rispéridone et que le poids a diminué pour perphénazine et ziprasidone. La proportion de patients présentant une prise de poids d'au moins 7 % de leur poids corporel initial a été plus grande dans le groupe olanzapine que dans les autres groupes (30 % contre 7 à 16 % ; $p < 0,001$).

L'olanzapine a également été associée à une augmentation plus importante de l'hémoglobine glyquée, du cholestérol total et des triglycérides par rapport aux autres groupes. La variation moyenne de l'hémoglobine glyquée par rapport à la valeur initiale a été de 0,4 % pour l'olanzapine contre 0,04 % (quétiapine) à 0,11 % (ziprasidone) pour les autres groupes. La variation moyenne du cholestérol total par rapport à la valeur initiale a été de + 9,4 mg/dL pour l'olanzapine contre - 8,2 mg/dL (ziprasidone) à + 6,6 mg/dL (quétiapine). La variation moyenne des triglycérides par rapport à la valeur initiale a été de + 40,5 mg/dL pour l'olanzapine contre - 16,5 mg/dL (ziprasidone) à + 21,2 mg/dL (quétiapine).

Autres effets indésirables : les patients traités par quétiapine ont été plus nombreux à rapporter des effets indésirables anticholinergiques (31% pour quétiapine contre 20 à 25 % pour les autres groupes). Il n'y avait pas de différence entre les antipsychotiques sur les modifications de l'intervalle QT et aucun cas de torsade de pointes n'a été rapporté.

L'incidence des cataractes a été comparable entre les différents groupes. La rispéridone a été associée à une élévation du taux de prolactine (variation de + 13,8 ng/dL pour la rispéridone contre - 1,2 pour perphénazine à - 10,6 ng/dL pour la quétiapine).

II.II. Etude CUtLASS

L'étude CUtLASS (19,20) est une étude pragmatique réalisée dans 14 centres NHS (*National Health Services Trusts*) au Royaume-Uni afin de comparer l'efficacité en situation réelle de traitement des ASG à celle des APG (CUtLASS 1) et de la clozapine à celles des autres ASG (CUtLASS 2).

1. CUtLASS 1

a. Méthodologie

L'objectif de CUtLASS 1 était de déterminer si les coûts supplémentaires induits par les ASG comparativement aux APG dans la prise en charge de la schizophrénie étaient compensés par une amélioration de la qualité de vie ou une moindre utilisation des services de santé par les patients. L'hypothèse testée était que l'utilisation des ASG entraînait une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie sur un an par rapport à l'utilisation des APG. L'analyse coût efficacité ne sera pas détaillée ici.

Population étudiée : il s'agissait de patients atteints de schizophrénie, troubles schizo-affectifs, ou trouble délirant, d'âge compris entre 18 et 65 ans avec une apparition des symptômes psychotiques depuis au moins un mois et un changement de traitement antipsychotique décidé par le psychiatre au moment de l'inclusion en raison d'une réponse clinique insuffisante ou d'une intolérance au produit antérieur.

Critère de jugement : le critère principal était le score total sur l'échelle de qualité de vie de Heinrichs, QLS³.

Schéma d'étude : les participants ont été randomisés pour recevoir un APG ou un ASG. Le psychiatre devait choisir une molécule dans chacune de ces deux classes avant la randomisation.

Les APG étudiés étaient la chlorpromazine, flupenthixol, halopéridol, loxapine, méthotriméprazine, sulpiride, trifluopérazine, zuclopenthixol sous forme orale ou de préparations dépôt. Les ASG incluaient rispéridone, olanzapine, amisulpiride, zotépine, et la quétiapine. Il n'y avait pas d'ASG injectable longue durée d'action dans cette étude.

b. Résultats

- Qualité de vie

CUtLASS 1 a inclus 227 patients dont 118 patients randomisés pour recevoir un APG et 109 pour recevoir un ASG. Avant la randomisation, 207 patients avaient déjà reçu un APG, 44 patients un ASG et 28 patients recevaient au moins deux antipsychotiques.

À 12 mois, 135 patients (59 %) étaient toujours présents dans l'étude, dont 64 (54%) patients dans le bras APG et 71 (65%) dans le bras ASG.

Il n'y pas eu de différence à un an entre ASG et APG sur les scores de qualité de vie QLS.

- Evolution des symptômes (score PANSS)

³ Echelle QLS de Heinrichs (1984) : cette échelle repose sur un entretien clinique semi-structuré de 30 à 45 minutes, à l'issue duquel le clinicien évalue la qualité de vie du patient. Elle comporte 21 items, cotés de 0 (sévérité maximale) à 6. Quatre sous-échelles explorent des domaines différents : fonctionnement intra-psychique, relations inter-personnelles, statut social et activités régulières.

L'amélioration des symptômes de schizophrénie (score PANSS total, symptômes positifs, symptômes négatifs, symptômes généraux) a été comparable entre ASG et APG.

- Effets indésirables

Il n'y a pas eu de différence entre ASG et APG sur la survenue d'effets indésirables y compris la survenue d'effets indésirables neurologiques (symptômes extrapyramidaux, akathisie, dyskinésies tardives incluses).

2. CUtLASS 2

a. Méthodologie

L'objectif de CUtLASS 2 était de comparer l'effet de la clozapine et des autres ASG sur la qualité de vie à un an de patients ayant répondu insuffisamment au traitement.

Les patients inclus étaient résistants au traitement (échec à au moins 2 antipsychotiques) et ont été randomisés pour recevoir soit clozapine soit un autre ASG (amisulpride, l'olanzapine, quétiapine, rispéridone ou zotépine). Le choix de l'ASG du groupe « non clozapine » était effectué par le psychiatre avant la randomisation.

b. Résultats

- Qualité de vie

CUtLASS 2 a inclus 136 patients dont 67 dans le groupe clozapine et 69 dans le groupe « autre ASG ». A un an, 54 % des patients du bras clozapine étaient toujours traités par clozapine, à une dose moyenne de 333 mg par jour. Parmi les patients traités par d'autres ASG que clozapine, 57 % étaient toujours traités par un ASG (4 patients ont changé d'ASG). A l'inclusion, les patients du bras clozapine avaient un score moyen QLS supérieur à celui des patients traités par les autres ASG. Clozapine n'a pas été statistiquement supérieure aux autres ASG sur l'amélioration des scores de qualité de vie QLS ($p < 0,08$).

- Evolution des symptômes (score PANSS)

La clozapine a été supérieure aux autres ASG sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie (score PANSS total).

- Effets indésirables

Il n'y a pas eu de différence entre la clozapine et les autres ASG sur la survenue d'effets indésirables, y compris la survenue d'effets indésirables extrapyramidaux et la prise de poids.

II.III. Etude EUFEST

L'étude EUFEST réalisée en collaboration avec le réseau de recherche européen sur la schizophrénie EGRIS (*European First Episode Schizophrenia*) (21) avait pour objectif de comparer l'efficacité en pratique réelle des ASG et de l'halopéridol chez des patients ayant un premier épisode de schizophrénie.

a. Méthodologie

L'étude EUFEST est une étude ouverte randomisée en ouvert réalisée dans 50 sites en Europe entre décembre 2002 et janvier 2006.

Population étudiée : les patients inclus étaient âgés entre 18 et 40 ans et avaient un premier épisode de schizophrénie ou de trouble associé défini par les critères suivants : début des symptômes depuis moins de 2 ans, pas de traitement antipsychotique ou pendant moins de 2 semaines au cours de l'année précédent l'inclusion ou plus de 6 semaines au total.

Schéma d'étude : les patients inclus étaient randomisés en cinq bras : halopéridol (1-4 mg/j), amisulpride (200-800 mg/j), olanzapine (5-20 mg/j), quétiapine (200-750 mg/j) ou ziprasidone (40-160 mg/j) puis suivis pendant 12 mois.

Critère de jugement : le critère principal était l'arrêt du traitement antipsychotique quelle qu'en soit la cause. Ont également été considérés comme arrêt de traitement : (1) l'utilisation d'une dose inférieure à l'intervalle de dose recommandé ; (2) l'utilisation d'une dose supérieure à l'intervalle de dose recommandé ; (3) l'utilisation d'un autre antipsychotique.

Durée de suivi : la durée de l'étude était de 12 mois.

b. Résultats

Le nombre de patients randomisés a été de 498 dont 33 % naïfs de tout traitement antipsychotique. L'âge moyen des patients était de 26 ± 6 ans et il s'agissait majoritairement d'hommes (60 %).

▪ Arrêts de traitement

Le délai avant l'arrêt du traitement a été significativement plus long pour les patients traités par ASG que pour ceux traités par halopéridol : entre 1,1 mois (ziprasidone) et 6,3 mois (olanzapine) pour les ASG contre 0,5 mois pour l'halopéridol. Le taux d'arrêt de traitement qu'elle qu'en soit la cause a été de 72 % (63 patients) dans le groupe traité par halopéridol contre 33 % à 53 % dans les groupes traités par ASG (olanzapine : 33 % ; quétiapine 53 % ; amisulpride : 40 % ; ziprasidone : 45 %).

▪ Autres critères d'efficacité

La réduction des symptômes sur l'échelle PANSS de l'ordre de 60 % était similaire dans les cinq groupes. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement sur le taux d'hospitalisation compris entre 7 et 23 %.

- Effets indésirables

Effets indésirables neurologiques : une proportion plus élevée de patients traités par halopéridol et ziprasidone a présenté une akathisie et davantage de patients traités par halopéridol ont développé des signes de syndrome parkinsonien : le taux d'akathisie était de 26 % pour le groupe traité par halopéridol et 28 % dans le groupe traité par ziprasidone contre 10 % à 16 % dans les autres groupes (olanzapine : 10 % ; quétiapine : 13 % ; amisulpride 16 %), le taux de syndrome parkinsonien était de 34 % dans le groupe traité par halopéridol contre 6 % à 17 % dans les groupes traités par ASG (amisulpride : 17 % ; olanzapine : 6 % ; quétiapine : 11 % ; ziprasidone : 16 %).

Prises de poids et effets métaboliques : la prise de poids a été plus importante dans le groupe traité par olanzapine avec une prise de poids moyenne 13,9 kg (ET 1,7) depuis l'inclusion. Les prises de poids dans les autres groupes ont été de 7,3 kg (ET 1,8) pour halopéridol et dans les groupes traités par ASG, de 9,7 kg (ET 1,7) pour l'amisulpride, 10,5 kg (ET 1,8) pour la quétiapine et de 4,8 kg (ET1,9) pour la ziprasidone.

Davantage de patients sous amisulpride ont développé une hyperprolactinémie (89 % dans le groupe traité par amisulpride contre 41 % à 50 % dans les autres groupes).

Des modifications métaboliques (glycémie, cholestérol, LDL, HDL, triglycérides) ont été observées dans tous les bras de traitement sans différence significative entre les groupes. Le taux d'hyperglycémie (glycémie à jeun $\geq 5,5$ mmol/L) était compris entre 18 % (halopéridol) et 30 % (olanzapine). Le taux de d'hypercholestérolémie (cholestérolémie $\geq 5,17$ mmol/L) variait entre 28 % (quétiapine) et 56 % (olanzapine) et le taux d'hypertriglycéridémie (triglycéridémie $\geq 1,69$ mmol/L) était compris entre 26 % (quétiapine) et 39 % (olanzapine et halopéridol).

II.IV. Synthèse

Les principaux résultats des études CATIE, CUtLASS et EUFEST ont été les suivants :

- Dans l'étude CATIE, 64 à 82 % des patients ont interrompu le traitement antipsychotique avant 18 mois. La perphénazine (APG) a été comparable aux ASG (olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprazidone) en termes de délai avant l'arrêt du traitement. Les arrêts ont été plus précoces avec la quétiapine et la rispéridone qu'avec l'olanzapine. Il n'y a pas eu de différence entre les différents antipsychotiques testés sur l'évolution des scores CGI et PANSS. Les arrêts en raison d'effets indésirables extrapyramidaux étaient plus fréquents avec la perphénazine qu'avec les ASG. Cependant, la fréquence des effets extrapyramidaux évalués par les échelles de mesure était comparable entre les groupes de traitement. Les arrêts de traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets métaboliques ont été plus fréquents avec l'olanzapine. La rispéridone a été associée à une augmentation du taux de prolactine et la quétiapine a été plus fréquemment associée à une augmentation de la survenue d'effets anticholinergiques.
- Dans l'étude CUtLASS 1, il n'y a pas eu de différence entre le groupe ASG et le groupe APG en tant que groupes en termes de qualité de vie (échelle QLS). Dans l'étude CUtLASS 2, il n'y a pas eu de différence entre la clozapine et les autres ASG en termes de qualité de vie à un an. La clozapine a été supérieure aux autres ASG sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie.
- Dans l'étude EUFEST, les arrêts de traitement ont été plus précoces avec l'halopéridol à faible dose (1-4 mg/j) qu'avec les ASG (amisulpride, quétiapine, olanzapine, ziprasidone) chez des patients ayant un premier épisode de schizophrénie. Cependant, la diminution des symptômes (score total sur l'échelle PANSS) a été comparable entre l'halopéridol et les ASG testés (environ 60 %). En termes de tolérance, la prise de poids était fréquente pour tous les antipsychotiques testés, avec une prise de poids plus importante avec l'olanzapine. L'halopéridol a été plus fréquemment associé à la survenue d'effets indésirables extrapyramidaux.

TOLERANCE

I. DONNEES ISSUES DES META-ANALYSES

L'analyse des données de tolérance a été ciblée sur les effets indésirables extrapyramidaux, la prise de poids et les effets indésirables métaboliques.

Il est à noter que les données de tolérance issues des études pragmatiques sont détaillées précédemment (p. 17-25).

I.I. Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération aux antipsychotiques de première génération

a. Symptômes extrapyramidaux

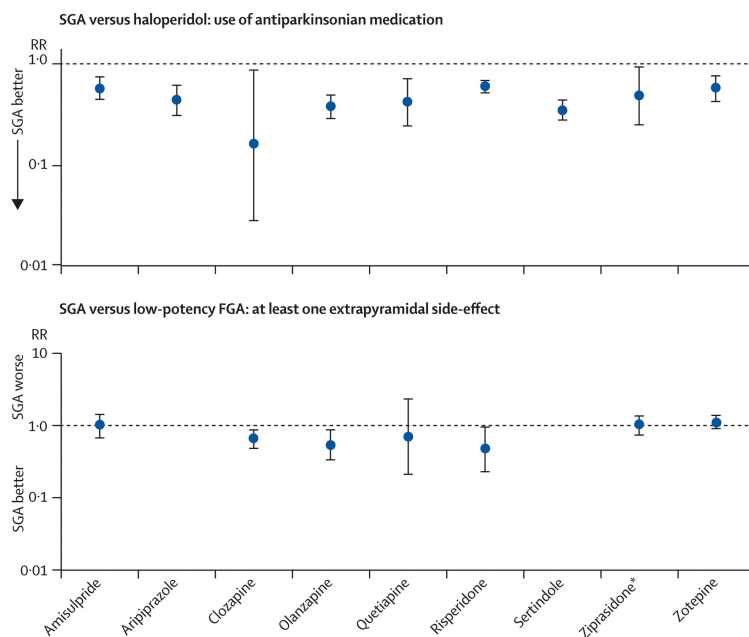
Dans la méta-analyse de Leucht *et al.*, 2009 (4) (précédemment détaillée p. 8), les ASG ont été comparés aux APG en termes d'effets indésirables extrapyramidaux en utilisant comme critère le pourcentage de patients traités par médicament antiparkinsonien. Tous les ASG ont été associés à une moindre prescription de médicaments antiparkinsoniens que l'halopéridol y compris lorsque l'halopéridol était utilisé à des doses inférieures à 7,5 mg/j.

La clozapine, l'olanzapine et la rispéridone étaient moins souvent associés que les APG de faible puissance à une prescription concomitante de médicament antiparkinsonien (clozapine : 11 études ; n = 775 ; RR 0,66 [0,48 ; 0,91] ; olanzapine : 2 études ; n = 152 ; RR 0,53 [0,32 ; 0,89] ; rispéridone : 2 études ; n = 108 ; RR 0,47 [0,22 ; 0,99]). Seules les données concernant la clozapine permettent de conclure de façon robuste avec 11 études ayant permis d'évaluer ce critère.

La quétiapine et l'amisulpride ont été comparable aux APG de faible puissance en termes de prescription de médicaments antiparkinsoniens (amisulpride : 1 étude ; n = 30 ; quétiapine : 2 études ; n = 422).

Les résultats sont détaillés figure 4.

Figure 4. Effets indésirables extrapyramidaux des ASG versus les APG (Leucht *et al.*, 2009) (4)*



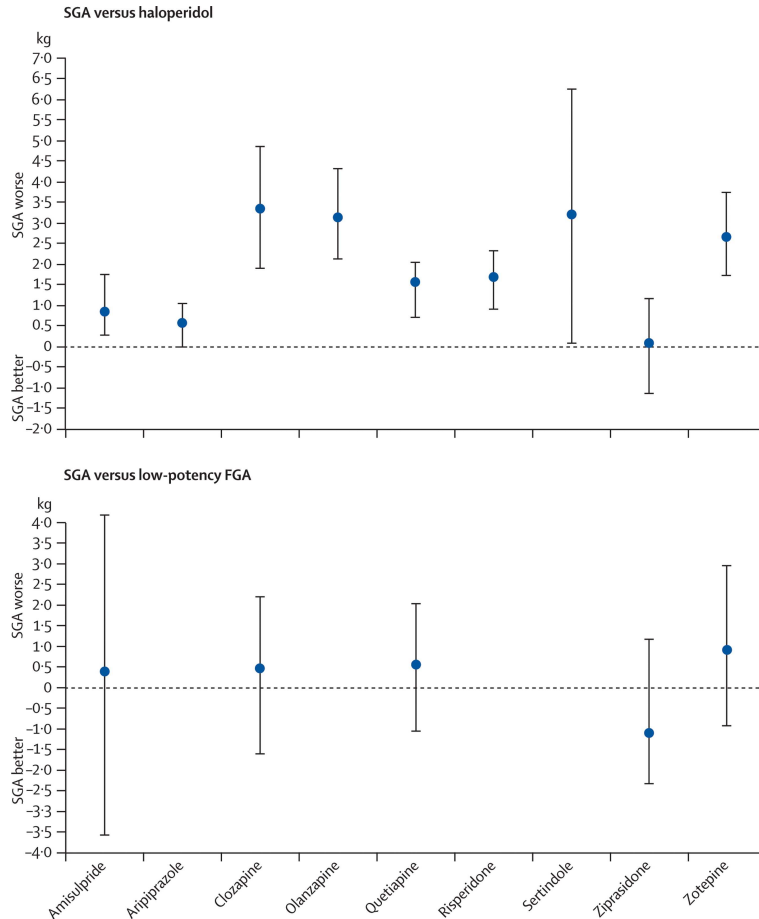
* sertindole, ziprasidone et zotépine ne sont pas disponibles en France.

b. Prise de poids

Dans la méta-analyse de Leucht *et al.*, 2009 (4), amisulpride, clozapine, olanzapine, quétiapine et rispéridone ont été associés à une prise de poids moyenne plus importante que celle observée avec halopéridol : amisulpride (N = 2, n = 373 ; différence moyenne de prise de poids par rapport à halopéridol = 0,9 kg ; IC 95 % [0,2 ; 1,6]), clozapine (N = 3, n = 170 ; différence moyenne = 3,4 kg ; IC 95 % [2,0 ; 4,9]), olanzapine (N = 9, n = 2 952 ; différence moyenne = 3,3 kg ; IC 95 % [2,2 ; 4,4]), quétiapine (N = 3, n = 945 ; différence moyenne = 1,4 kg ; IC 95 % [0,7 ; 2,1]), rispéridone (N = 9, n = 1 366 ; différence moyenne = 1,7 kg ; IC 95 % [0,9 ; 2,4]). L'aripiprazole était comparable à l'halopéridol (N = 2, n = 1 598). Les ASG ont été comparables aux APG de faible puissance en termes de prise de poids.

Les résultats sont détaillés figure 5.

Figure 5. Effets sur la prise de poids des ASG versus les APG (Leucht *et al.*, 2009) (4)*



* sertindole, ziprasidone et zotépine ne sont pas disponibles en France.

Aucune méta-analyse publiée de méthodologie valide n'a été identifiée comparant les ASG aux APG sur les paramètres métaboliques.

I.II. Méta-analyses des études comparant les antipsychotiques de seconde génération entre eux

a. Symptômes extrapyramidaux

Une méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.*, 2010 (22) a comparé les ASG pour la survenue de symptômes extrapyramidaux. Les études randomisées contrôlées double aveugle ont été recherchées jusqu'en septembre 2007 dans le registre du *Cochrane Schizophrenia Group* et jusqu'en juillet 2009 dans MEDLINE.

Le critère principal était la fréquence de prescription de médicaments antiparkinsoniens. L'évolution des scores sur les échelles BAS et SAS⁴ ont été choisis comme critères secondaires.

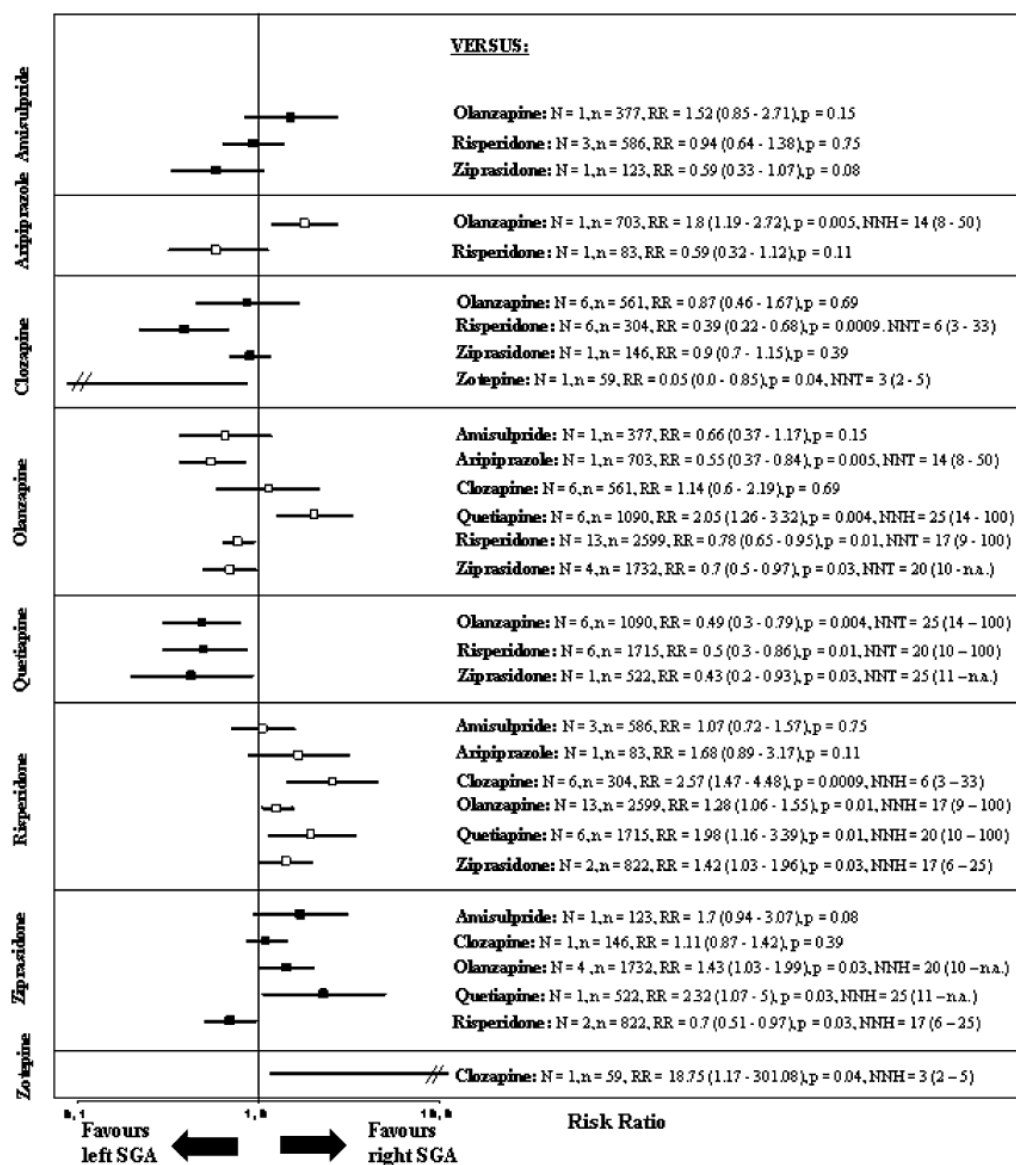
L'analyse porte sur 54 études dont 6 incluant l'amisulpride, 15 la clozapine, 34 l'olanzapine, 11 la quétiapine, 32 la rispéridone.

⁴ L'échelle BAS (Barnes Akathisia Scale) permet d'apprécier l'akathisie avec un score global et trois sous-scores : "objectif", "subjectif" et "détresse". L'échelle SAS (Simpson-Angus Scale) est destinée à évaluer le syndrome parkinsonien dû aux neuroleptiques. La cotation de ses 10 items comportant chacun 5 degrés, repose sur un examen clinique simple.

Les patients traités par rispéridone ont reçu plus fréquemment un traitement antiparkinsonien que ceux traités par clozapine, olanzapine et quétiapine (versus clozapine : N = 6 ; n = 304 ; RR = 2,57 IC 95 % [1,47 ; 4,48] ; versus olanzapine : N = 13 ; n = 2 599 ; RR = 1,28 IC 95 % [1,06 ; 1,55] ; versus quétiapine : N = 6 ; n = 1 715 ; RR = 1,98 IC 95 % [1,16 ; 3,39]). Il n'y a pas eu de différence entre les patients traités par rispéridone et ceux traités par amisulpride (N = 3 ; n = 586 ; RR = 1,07 IC 95 % [0,72 ; 1,57]) et aripiprazole (N = 1, n = 83 ; RR = 1,68, IC 95 % [0,89 ; 3,17]). Les patients traités par quétiapine ont reçu moins fréquemment un traitement antiparkinsonien que ceux traités par olanzapine et rispéridone (versus olanzapine : N = 6 ; n = 1 090 ; RR = 0,49, IC 95 % [0,3 ; 0,79] ; versus rispéridone : N = 6 ; n = 1 715 ; RR = 0,5 IC 95 % [0,3 ; 0,86]).

Les résultats sont présentés figure 6.

Figure 6. Effets indésirables extrapyramidaux des ASG (Rummel-Kluge *et al.*, 2010) (22)*



The left SGA is the one written vertically on the left side, the right SGA is the one written horizontally on the right side of the graph. N = number of studies, n = number of participants, RR = Risk Ratio, CI = 95% confidence intervals.

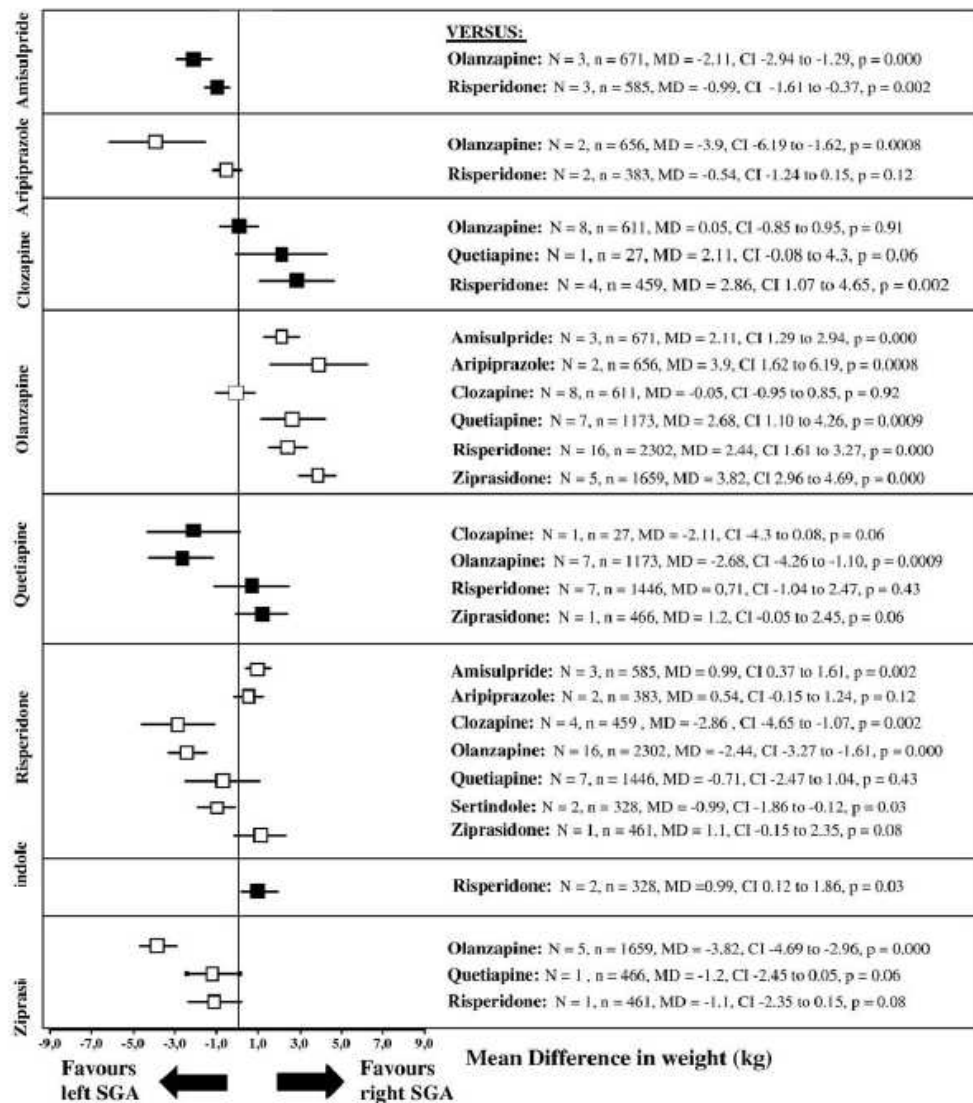
* ziprasidone et zotépine ne sont pas disponibles en France.

b. Prise de poids, effets indésirables métaboliques

Une méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.*, 2010 (23) a comparé la tolérance métabolique et les effets sur la prise de poids des ASG. Les études randomisées contrôlées double aveugle ont été recherchées jusqu'en septembre 2007 dans le registre du Cochrane Schizophrenia Group et jusqu'en juillet 2009 dans MEDLINE. L'analyse porte sur 48 études de 2 à 6 mois dont 6 études incluant amisulpride, 5 aripiprazole, 11 clozapine, 37 olanzapine, 11 quétiapine, 32 rispéridone.

Le critère principal était la variation de poids.

Figure 7. Comparaison des ASG en termes de prise de poids (Rummel-Kluge *et al.*, 2009) (23)*



The left SGA is the one written vertically on the left side, the right SGA is the one written horizontally on the right side of the graph. N = number of studies, n = number of participants, MD = Mean Difference, CI = 95% confidence intervals.

* sertindole et ziprasidone ne sont pas disponibles en France.

L'olanzapine a induit davantage de prise de poids que les autres ASG à l'exception de la clozapine qui a été comparable à l'olanzapine : amisulpride (N = 3 ; n = 671 ; différence moyenne = 2,11 kg ; IC 95

% [1,29 ; 2,94]), aripiprazole (N = 2 ; n = 656 ; différence moyenne = 3,9 kg ; IC 95 % [1,62 ; 6,19]), quétiapine (N = 7 ; n = 1173 ; différence moyenne = 2.68 kg ; IC 95 % [1,10 ; 4,26]) et rispéridone (N = 16 ; n = 2 302 ; différence moyenne = 2.44 kg ; IC 95 % [1,61 ; 3,27]). La rispéridone a entraîné une prise de poids plus importante que l'amisulpride (N = 3 ; n = 585 ; différence moyenne = 0,99 kg ; IC 95 % [0,37 ; 1,61]). Parmi les autres ASG comparés, il n'a pas été observé de différence de prise de poids entre l'aripiprazole et la rispéridone (N = 2 ; n 283), la clozapine et l'olanzapine (N = 8 ; n = 611), la clozapine et la quétiapine (N = 1 ; n = 27), la quétiapine et la rispéridone (N = 7 ; n = 1 446).

L'olanzapine a entraîné une augmentation moyenne de la glycémie (par rapport à la valeur à l'inclusion dans les études) plus importante que celle associée à celle des autres ASG à l'exception de la clozapine qui ne s'est pas différenciée de l'olanzapine : amisulpride (N = 2 ; n = 406, différence moyenne = 7,3 mg/dl ; IC 95 % [6,99 ; 7,62]), aripiprazole (N = 3 ; n = 1 487, différence moyenne = 4,13 mg/dl ; IC 95 % [1,68 ; 6,58]), rispéridone (N = 9 ; n = 1 303, différence moyenne = 5,94 mg/dl ; IC 95 % [2,59 ; 9,3]).

L'olanzapine a entraîné une augmentation plus importante du cholestérol que l'aripiprazole (N = 2 ; n = 789 ; variation moyenne 15,35 mg/dl ; IC 95 % [9,08 ; 21,62]) et à la rispéridone (N = 9 ; n = 1 802, variation moyenne 12,92 mg/dl ; IC 95 % [8,22 ; 17,62]). La rispéridone a entraîné une élévation plus importante du cholestérol que l'aripiprazole (N = 1 ; n = 83, variation moyenne 22,3 mg/dl ; IC 95 % [4,91 ; 39,69]).

I.III. Synthèse

- En termes d'effets indésirables extrapyramidaux, la méta-analyse de Leucht *et al.* (4) a montré que l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens était moins fréquente avec les ASG qu'avec l'halopéridol y compris lorsque celui-ci était utilisé à des doses inférieures à 7,5 mg/j. Dans cette méta-analyse, les ASG ont été comparables aux APG de faible puissance sur l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens à l'exception de la clozapine et dans une moindre mesure de l'olanzapine et de la rispéridone. La méta-analyse de Rummel-Kluge *et al.* (22) a montré que les ASG ne sont pas un groupe homogène en termes de survenue d'effets extrapyramidaux : la rispéridone était associée à une utilisation plus fréquente de médicaments antiparkinsoniens que la clozapine, l'olanzapine et la quétiapine ; aucune différence n'a été observée avec aripiprazole et amisulpride. Même si les différences étaient modestes, elles peuvent avoir de l'importance individuellement pour les patients et devraient être prises en compte dans le choix de l'antipsychotique.
- En termes de prise de poids, la méta-analyse de Leucht *et al.* (4) a montré que la clozapine, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'amisulpride ont été associés à une prise de poids moyenne plus importante que celle observée avec l'halopéridol. Aucune différence n'a été observée entre l'aripiprazole et l'halopéridol. La comparaison deux à deux des ASG sur la prise de poids a montré que l'olanzapine induit un risque de prise de poids plus important que les autres ASG, à l'exception de la clozapine qui était comparable à l'olanzapine (23). En termes de tolérance métabolique, l'olanzapine a entraîné une augmentation moyenne de la glycémie et du cholestérol supérieure à celle des autres ASG, à l'exception de la clozapine qui était comparable à l'olanzapine.

Ces données issues des méta-analyses sont à interpréter avec prudence car elles sont basées principalement sur des études de courte durée (moins de 6 mois) dont l'objectif principal n'était pas d'évaluer prospectivement les effets indésirables des produits.

II. DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

II.I. Aripiprazole (ABILIFY)

Aucun rectificatif d'AMM concernant la sécurité d'emploi d'aripiprazole n'est intervenu depuis l'avis de la Commission de la transparence du 30 juin 2010.

II.II. Amisulpride (SOLIAN)

Les principaux rectificatifs d'AMM concernant la sécurité d'emploi d'amisulpride intervenus depuis l'avis de la Commission de la transparence du 2 novembre 2006 ont été :

- des mises en garde concernant la survenue d'accident vasculaire cérébral, la survenue d'événements thromboemboliques et le risque augmenté de mortalité chez les patients âgés atteints de démence ont été ajoutées au RCP de SOLIAN en cohérence avec l'information rapportée dans le RCP des autres antipsychotiques atypiques (rectificatif d'AMM du 3 décembre 2009)
- une mise en garde concernant le risque de syndrome de sevrage a été ajouté au RCP de SOLIAN (rectificatif d'AMM du 07/03/2011)
- les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP : angiooedème et urticaire. Le niveau de fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue (rectificatif d'AMM du 07/03/2011)

II.III. Olanzapine (ZYPREXA)

Les principaux rectificatifs d'AMM concernant la sécurité d'emploi d'olanzapine intervenus depuis l'avis de la Commission de la transparence du 6 juin 2007 ont été :

- Prise de poids et trouble du métabolisme glucidique et lipidique

Plusieurs rectificatifs visant à préciser l'effet de l'olanzapine sur la prise de poids et les troubles du métabolisme glucidique et lipidique ont été apportés aux RCP de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB (rectificatifs d'AMM du 30/08/2007, 17/01/2008, 28/07/2008, 03/07/2009).

Concernant la prise de poids (effets indésirable très fréquent ≥ 10 %), le RCP précise qu'une « prise de poids cliniquement significative a été observée dans toutes les catégories d'Indice de Masse Corporelle (IMC) de départ. Après un traitement de courte durée (durée médiane de 47 jours), une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 % par rapport au poids initial a été très fréquente (22 %), une augmentation de poids supérieure ou égale à 15 % par rapport au poids initial a été fréquente (4,2 %) et une augmentation de poids supérieure ou égale à 25 % par rapport au poids initial a été peu fréquente (0,8 %). Une augmentation de poids supérieure ou égale à 7 %, à 15 % et à 25 % par rapport au poids initial a été très fréquente (64,4 %, 31,7 % et 12,3 % respectivement) lors d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines). ». Dans le cadre d'une utilisation prolongée (au moins 48 semaines), « la proportion de patients ayant présenté des modifications indésirables cliniquement

significatives du poids (augmentation), du glucose, du cholestérol total/HDL/LDL ou des triglycérides a augmenté au cours du temps. Chez les patients adultes qui ont suivi 9-12 mois de traitement, le taux d'augmentation de la glycémie sanguine moyenne a diminué après 6 mois environ. »

Les effets de l'olanzapine sur la prise de poids et le métabolisme chez l'adolescent ne seront pas détaillés ici.

- Risque de mort subite cardiaque

Une mise en garde a été ajoutée au RCP précisant que « depuis la commercialisation de l'olanzapine, des cas de mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés chez les patients traités avec l'olanzapine. Dans une étude observationnelle rétrospective, le risque de mort subite présumée d'origine cardiaque chez les patients traités avec l'olanzapine a été environ le double du risque existant chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. Dans cette étude, le risque avec l'olanzapine a été comparable au risque avec des antipsychotiques atypiques inclus dans une analyse groupée (rectificatif d'AMM du 21/12/2009).

- Hyperprolactinémie

Une mise à jour concernant le risque d'hyperprolactinémie a été apportée au RCP : « dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines, une prolactinémie dépassant la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 30 % des patients traités avec l'olanzapine et ayant un taux de prolactine normal au début du traitement. Chez la majorité de ces patients, les augmentations étaient généralement légères et sont restées inférieures à deux fois la limite supérieure de la normale. Généralement, chez les patients traités avec l'olanzapine, les répercussions cliniques potentiellement associées au niveau mammaire et sur les cycles menstruels (par exemple, aménorrhée, tension mammaire, galactorrhée chez les femmes et gynécomastie/tension mammaire chez les hommes) ont été peu fréquentes. Des réactions indésirables potentiellement associées à la fonction sexuelle (par exemple, dysfonction érectile chez les hommes et diminution de la libido chez les femmes et les hommes) ont été fréquemment observées. » (rectificatif d'AMM du 21/12/2009, 06/09/2010).

- Ajout d'effets indésirables au RCP

L'incontinence urinaire (effet indésirable peu fréquent $\geq 0,1$ %, < 1 %) et la glucosurie (effet indésirable fréquent ≥ 1 %) ont été ajoutés à la liste des effets indésirables (rectificatif d'AMM du 17/01/2008 et du 21/12/2009).

II.IV. Risperidone (RISPERDAL)

Aucun rectificatif d'AMM concernant la sécurité d'emploi de rispéridone n'est intervenu depuis l'avis de la Commission de la transparence du 21 juillet 2010.

II.V. Quétiapine (XEROQUEL LP)

Sans objet

II.VI. Clozapine (LEPONEX)

Les principaux rectificatifs d'AMM concernant la sécurité d'emploi de la clozapine intervenus depuis l'avis de la Commission de la transparence du 14 mars 2007 ont été :

- une mise en garde concernant sur la survenue d'accident vasculaire cérébral a été ajoutée au RCP de LEPONEX en cohérence avec le RCP des autres antipsychotiques atypiques (rectificatif d'AMM du 26/01/2010).
- une information sur le risque d'allongement de l'intervalle QT a été ajoutée à la rubrique effet indésirable du RCP : « très rares cas d'allongement de l'intervalle QT qui pourraient être associés à des torsades de pointes ont été observés bien qu'il n'y ait pas de relation clairement établie avec l'utilisation de ce médicament. » (rectificatif d'AMM du 26/01/2010).

CONCLUSIONS

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des ASG aux APG

Dans la méta-analyse de Leucht *et al.* (4) comparant les ASG aux APG à doses efficaces, le résultat principal a été la démonstration pour quatre ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine, rispéridone) d'une efficacité supérieure aux APG (principalement l'halopéridol) sur l'amélioration des symptômes de la schizophrénie y compris les symptômes positifs et négatifs. L'aripiprazole et la quétiapine ont été comparables aux APG sur les critères d'efficacité évalués. Cette méta-analyse a montré également que les ASG étaient moins souvent associés à l'utilisation de médicaments antiparkinsoniens que l'halopéridol même utilisé à des doses inférieures à 7,5 mg/j. Cependant, l'amisulpride et la quétiapine étaient comparables aux APG de faible puissance en termes d'utilisation de médicaments antiparkinsoniens. Les prises de poids ont été plus fréquentes avec les ASG, olanzapine en tête, qu'avec l'halopéridol.

Les trois études pragmatiques (CATIE, CUtLASS, EUFEST) n'ont pas permis de démontrer une supériorité des ASG sur les APG. L'olanzapine a été associée à une durée prolongée de traitement avant arrêt dans les études CATIE et EUFEST par rapport aux autres antipsychotiques. La perphénazine et l'halopéridol ont été plus fréquemment associés que les ASG à des arrêts de traitement pour des effets indésirables extrapyramidaux. Les arrêts de traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets métaboliques étaient plus fréquents avec l'olanzapine dans l'étude CATIE.

Comparaison de l'efficacité et de la tolérance des ASG entre eux

Dans les méta-analyses comparant les ASG deux à deux, peu de différences significatives en termes d'efficacité ou de tolérance ont été retrouvées entre les ASG. La méta-analyse de Leucht *et al.* (10) n'a pas mis en évidence de différence entre la clozapine et les autres ASG, résultat qui s'explique probablement en partie par les faibles doses de clozapine dans les études sélectionnées dans la méta-analyse.

L'interprétation des résultats des méta-analyses reste délicate du fait de l'hétérogénéité des études incluses, de leur durée de suivi limitée (le plus souvent inférieures à 6 mois), des variations de dosages des différents antipsychotiques étudiés et du faible nombre d'études disponibles pour certaines comparaisons. De plus, les critères évalués dans les méta-analyses reposent principalement sur l'évolution de l'état clinique des patients (évolution des scores sur les échelles PANSS et BPRS notamment). Ces critères sont pertinents mais ne sont pas suffisants pour rendre compte de tous les facteurs explicatifs du devenir des malades.

Points sur les recommandations

Le NICE 2009 (17) au Royaume-Uni ne recommande plus comme en 2002 l'utilisation des ASG en première intention mais préconise pour les patients nouvellement diagnostiqués d'instaurer un traitement antipsychotique oral dont le choix sera fait conjointement avec le patient en tenant compte des bénéfices attendus et du profil de tolérance de chaque produit (risque de symptômes extrapyramidaux, d'effets métaboliques et de prise de poids notamment). La même recommandation s'applique au traitement des exacerbations et au traitement de maintien.

Le PORT 2009 (27) recommande chez les patients nouvellement diagnostiqués l'utilisation d'un antipsychotique autre que la clozapine et l'olanzapine (en raison de ses effets indésirables

métaboliques et sur la prise de poids). Pour le traitement des exacerbations, le PORT recommande la prescription d'un antipsychotique autre que la clozapine choisi en fonction de la préférence du patient, de la réponse antérieure au traitement, de la susceptibilité individuelle aux effets secondaires, de l'observance, des facteurs de risque, du profil de tolérance des antipsychotiques et du traitement au long cours envisagé.

La clozapine reste le traitement de référence dans le traitement de la schizophrénie résistante, la résistance au traitement étant définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique de seconde génération, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante.

Au total, les données actuelles ne permettent pas de privilégier un antipsychotique plutôt qu'un autre.

La pratique clinique au contact de la population des patients schizophrènes confronte le prescripteur à des réalités très diverses en terme d'âges de patients, de situations de vie, de manifestations de la pathologie, d'acceptation des soins et de résistance aux traitements. Le choix thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie est un choix multifactoriel et multidisciplinaire. Il repose notamment sur les bénéfices attendus et les profils de tolérance des différents antipsychotiques, l'expérience de traitements antérieurs, les facteurs de risque et la préférence du patient...

Dans ce contexte thérapeutique complexe, tout produit disposant d'un profil particulier d'action (mesurable à l'échelle de l'individu), d'effets indésirables ou de formes d'administration présente un intérêt.

Quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens). La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux seront associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La continuité des soins est un objectif primordial. Le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que la surveillance et le traitement des effets indésirables sont essentiels. L'Afssaps a élaboré une mise au point sur le suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques afin d'accompagner la recherche des facteurs de risque des patients et la surveillance à mettre en place pendant le traitement (poids, glycémie, bilan lipidique et pression artérielle) (28).

DONNEES D'UTILISATION

I. ANALYSE DES REMBOURSEMENTS A PARTIR DE L'ECHANTILLON GENERALISTE DES BENEFICIAIRES

I.I. Objectif

Il s'agit d'une analyse descriptive des remboursements d'antipsychotiques chez des malades atteints de schizophrénie.

I.II. Méthodologie

Cette étude a été conduite au sein de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie.

a. L'EGB

L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. Il regroupe actuellement plus de 600 000 bénéficiaires du régime général des travailleurs salariés autres que les fonctionnaires et les étudiants (régime général) et doit à terme, couvrir l'ensemble des régimes de sécurité sociale française sur une période de 20 ans.

b. Critères de sélection

Les critères de sélection de la population dans l'EGB ont été les suivants :

- patients de 18 ans ou plus ;
- pris en charge dans le cadre de l'ALD 23 « affections psychiatriques de longue durée » pour un diagnostic de schizophrénie ou de trouble associé ;
- avec au moins un remboursement d'un antipsychotique entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2010.

Les codes CIM-10 retenus pour sélectionner les patients atteints de schizophrénie ou de trouble associé ont été les suivants :

F20	schizophrénie
F21	troubles schizotypiques
F22	troubles délirants persistants
F23	troubles psychotiques aigus et transitoires
F25	troubles schizo-affectifs
F28	autres troubles psychotiques non organiques
F29	psychose non organique sans précision

Les antipsychotiques sélectionnés étaient les suivants : amisulpride, aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, cyamémazine, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, levomépromazine, loxapine, olanzapine, periciazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, rispéridone, sulpiride, zuclopenthixol.

c. Analyse des données

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SAS® V9.1.

L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de personnes âgées de 18 ans ou plus présent dans l'EGB au 01/01/2010 (n = 427 901) rapporté au nombre de français âgés de 18 ans ou plus (n = 50 664 036) au 01/01/2011. Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/118,40. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés de façon asymptotique ($\sqrt{(po*qo)/n}$).

I.III. Résultats

Dans l'EGB, 2 300 personnes âgées de 18 ans ou plus ont été identifiées avec un diagnostic de schizophrénie ou de trouble associé déclaré en ALD 23 et au moins deux remboursements d'antipsychotiques en 2010. Il s'agissait majoritairement d'hommes (57 %) et l'âge moyen était de 47,3 ans (ET 14,5 ans).

D'après les codes CIM-10 associés à l'ALD 23, 1 238 personnes (54 %) avaient un diagnostic de schizophrénie (CIM-10 F20) et 1 062 (46 %) un trouble associé (code CIM-10 F21 à F29).

La répartition des remboursements était la suivante :

DCI	Voie d'administration	n	n extrapolé	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
Cyamémazine	PO	527	62 397	57 073	67 722
Olanzapine	PO	448	53 044	48 134	57 953
Risperidone	PO	446	52 807	47 909	57 705
Aripiprazole	PO	266	31 495	27 711	35 278
Halopéridol	INJ	241	28 535	24 933	32 136
Halopéridol	PO	219	25 930	22 496	29 363
Amisulpride	PO	210	24 864	21 502	28 226
Risperidone	INJ	162	19 181	16 228	22 134
Loxapine	PO	149	17 642	14 810	20 474
Levomépromazine	PO	132	15 629	12 963	18 295
Clozapine	PO	105	12 432	10 054	14 810
Zuclopenthixol	INJ	81	9 591	7 502	11 679
Fluphénazine	INJ	65	7 696	5 825	9 567
Pipotiazine	INJ	53	6 275	4 586	7 965
Chlorpromazine	PO	46	5 446	3 873	7 020
Zuclopenthixol	PO	45	5 328	3 771	6 885
Flupentixol	INJ	32	3 789	2 476	5 102
Periciazine	PO	23	2 723	1 610	3 836
Pipamperone	PO	22	2 605	1 516	3 693
Sulpiride	PO	20	2 368	1 330	3 406
Pimozide	PO	18	2 131	1 147	3 116
Fluphenazine	PO	14	1 658	789	2 526
Pipotiazine	PO	13	1 539	703	2 376
Flupentixol	PO	12	1 421	617	2 225
Total		2 300	272 323	261 223	283 423

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Remington G. Understanding antipsychotic "atypicality": a clinical and pharmacological moving target. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28(4):275-84.
2. Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148(1):3-15.
3. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47(1):27-38.
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
5. Adams CE, Coutinho ES, Davis J, Duggan L, Leucht S, Li C, *et al.* Cochrane Schizophrenia Group. *Schizophr Bull* 2008;34(2):259-65.
6. Essali A, Al-Haj HN, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD000059.
7. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006617.
8. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001359.
9. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004578.
10. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, *et al.* A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166(2):152-63.
11. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, *et al.* Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006569.
12. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, *et al.* Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD006654.
13. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, *et al.* Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006624.
14. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, *et al.* Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006625.
15. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, *et al.* Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD006626.
16. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005237.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009.
18. Lieberman JA, Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
19. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(10):1079-87.
20. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32(4):715-23.
21. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371(9618):1085-97.
22. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, *et al.* Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull* 2010.
23. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, *et al.* Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second

generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;123(2-3):225-33.

24. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(1):5-40.

25. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J*

Biol Psychiatry 2005;6(3):132-91.

26. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.

27. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, *et al.* The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

28. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. Mars 2010.