

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Antipsychotiques de seconde génération

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la schizophrénie

L'essentiel

- ▶ Six antipsychotiques de seconde génération (ASG) ont l'AMM dans la schizophrénie : ABILIFY (aripiprazole), LEPONEX et génériques (clozapine), RISPERDAL et génériques (rispéridone), SOLIAN et génériques (amisulpride), XEROQUEL (quétiapine) et ZYPREXA et génériques (olanzapine).
- ▶ Les ASG constituent une classe hétérogène en termes d'efficacité et de tolérance. Cependant, les données ne permettent pas de privilégier un ASG plutôt qu'un autre.

Stratégie thérapeutique

- Les antipsychotiques sont les traitements de référence de la schizophrénie. Les données ne permettent pas de privilégier un antipsychotique plutôt qu'un autre. Le choix thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie est un choix multifactoriel et multidisciplinaire. Il repose sur les bénéfices attendus et le profil de tolérance des différents antipsychotiques, l'expérience de traitements antérieurs, les facteurs de risque et la préférence du patient.

La monothérapie doit être privilégiée.

Le dépistage des comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que la surveillance et le traitement des effets indésirables sont essentiels.

En raison de son risque d'agranulocytose nécessitant une surveillance particulière, la clozapine est réservée à la schizophrénie résistante à au moins deux antipsychotiques ou aux patients ayant des effets indésirables neurologiques sévères impossibles à corriger.

- Dans tous les cas, le traitement médicamenteux sera associé à une prise en charge institutionnelle ou familiale, à une intervention sociale et parfois à une psychothérapie individuelle ou de groupe.

Données cliniques

- Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité et la tolérance des ASG.
 - Dans une méta-analyse comparant l'efficacité et la tolérance des ASG aux antipsychotiques de première génération (APG) :
 - Quatre ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) ont eu une efficacité supérieure à celle des APG. L'aripiprazole et la quétiapine ont eu une efficacité comparable à celle des APG.
 - Les ASG, à l'exception de l'aripiprazole, ont été associés à une plus grande prise de poids que l'halopéridol.
 - Les ASG ont été moins souvent associés à une prescription d'antiparkinsoniens que l'halopéridol.
 - Dans une méta-analyse comparant l'efficacité des ASG entre eux :
 - L'olanzapine, l'amisulpride et la clozapine ont eu une efficacité comparable sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie.
 - L'olanzapine a été plus efficace que l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone. La rispéridone a été moins efficace que l'olanzapine, mais supérieure à la quétiapine.
 - Dans des méta-analyses comparant la tolérance des ASG entre eux :
 - La clozapine et l'olanzapine ont été associées à plus d'effets métaboliques et de prise de poids que les autres ASG.
 - Les ASG ont été hétérogènes en termes de fréquence de survenue d'effets extrapyramidaux.
 - L'interprétation de ces résultats reste délicate du fait de l'hétérogénéité des études incluses dans les méta-analyses, de leur durée de suivi limitée, des variations de doses d'antipsychotiques et du faible nombre d'études disponibles pour certaines comparaisons.

- Les principaux résultats de trois études pragmatiques ont été les suivants :
 - Dans une étude, 64 à 82 % des patients ont interrompu le traitement antipsychotique avant 18 mois. La perphénazine (APG) a été comparable aux ASG (olanzapine, quétiapine, rispéridone, ziprasidone) en termes de délai avant l'arrêt du traitement. Les arrêts liés aux effets indésirables extrapyramidaux étaient plus fréquents avec la perphénazine qu'avec les ASG. Les arrêts de traitement en raison d'une prise de poids ou d'effets métaboliques ont été les plus fréquents avec l'olanzapine.
 - Dans une étude, il n'y a pas eu de différence entre les ASG et les APG en termes de qualité de vie à un an. 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 une étude, 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 %). La prise de poids était fréquente pour tous les antipsychotiques, mais plus importante avec l'olanzapine. L'halopéridol a été plus fréquemment associé à la survenue d'effets extrapyramidaux.

Intérêt des médicaments

- Le service médical rendu* par les antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie reste important.
- ABILIFY, LEPONEX, RISPERDAL, SOLIAN et ZYPREXA (comme les antipsychotiques de première génération) apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la schizophrénie. XEROQUEL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques compte tenu de son évaluation antérieure à la réévaluation de la classe et du fait qu'il ne constitue pas un progrès par rapport aux autres antipsychotiques.
- Avis favorable au maintien du remboursement en ville et de la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

