

Efficacité et utilité comparées des antipsychotiques utilisés off label chez des adultes

Analyse : M. Azermai, J. Bourgeois, Heymans Instituut voor Farmacologie, Universiteit Gent et M. Petrovic, Dienst Geriatrie, Universitair Ziekenhuis Gent

Référence : Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306:1359-69.

Question clinique

Quelles sont l'efficacité, l'utilité et la sécurité des antipsychotiques dits atypiques dans des indications non enregistrées (off label) chez des adultes ?

Contexte

Les indications des antipsychotiques dits atypiques enregistrées par la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne sont : schizophrénie, troubles bipolaires et des présentations spécifiques de troubles dépressifs. L'utilisation de ces antipsychotiques dits atypiques hors indications officiellement enregistrées par la FDA a cependant doublé ces dernières années¹.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycInfo, Cochrane DARE, et CENTRAL (jusqu'en mai 2011)
- documents officiels des Agences du médicament FDA et Health Canada
- listes de références des synthèses valides.

Etudes sélectionnées

- études cliniques d'intervention, contrôlées, évaluant l'efficacité d'un antipsychotique atypique dans une indication non enregistrée versus placebo, un autre antipsychotique ou un autre médicament (N=162)
- études d'observation importantes (>1 000 patients) pour les effets indésirables (N=231).

Population étudiée

- adultes (sans limite d'âge) traités par antipsychotique atypique hors indication : troubles du comportement liés à la démence, trouble anxieux, trouble obsessionnel compulsif (TOC), stress post traumatique, trouble alimentaire, insomnie, trouble de la personnalité, dépression, abus de médicaments
- antipsychotiques utilisés : olanzapine, rispéridone, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone ; exclusion de la clozapine, réservée à la schizophrénie.

Mesure des résultats

- efficacité (vs placebo) et utilité (vs autre atypique) en termes de :
 - ~ globalité des troubles du comportement liés à la démence (**Neuropsychiatric Inventory** - NPI), troubles psychotiques (2 sous-items du NPI), agitation/agressivité (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)
 - ~ troubles anxieux généralisés (Hamilton Anxiety Rating Scale)
 - ~ troubles du comportement du TOC (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)
 - ~ autres troubles
- effets indésirables.

Résultats

- globalité des troubles du comportement liés à la démence, les troubles psychotiques et l'agitation/agressivité :
 - ~ efficacité (N=18 vs placebo) : voir tableau
 - ~ utilité vs troubles globaux du comportement liés à la démence : pas de différence vs autre atypique ou vs halopéridol
- troubles anxieux généralisés :
 - ~ efficacité (N=12 vs placebo) soit $\geq 50\%$ d'amélioration sur HARS : quétiapine (N=3, $I^2=78,2\%$) : RR 1,26 (IC à 95% de 1,02 à 1,56) ; non SS pour les autres atypiques
 - ~ utilité : pas de comparaison entre atypiques ; efficacité de la quétiapine comparable à celle de la paroxétine (N=1) et de l'escitalopram (N=1)
- TOC :
 - ~ efficacité (N=10 vs placebo) soit $\geq 25\%$ d'amélioration au YBOCS : rispéridone (N=3, $I^2=0\%$) : RR 3,92 (IC à 95% de 1,26 à 12,13) ; non SS pour les autres
 - ~ utilité : pas de différence SS pour un ISRS + olanzapine vs ISRS + rispéridone (N=1)
- autres troubles : preuves faibles uniquement pour le stress post traumatique (1 MA de 10 études)
- effets indésirables : en général : risque accru de : décès, sédation, fatigue, prise de poids, acathisie, troubles extrapyramidaux; chez les personnes âgées, risque accru de décès (NNN 87), d'AVC (NNN 53 pour la rispéridone), de troubles extrapyramidaux (NNN 10 pour l'olanzapine ; NNN 20 pour la rispéridone), troubles urinaires (NNN 16 à 36).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent à des bénéfices et désavantages variables des antipsychotiques atypiques utilisés off label. Pour les scores globaux symptomatiques de comportement liés à la démence chez les personnes âgées, un bénéfice faible mais statistiquement significatif est observé pour l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone. La quétiapine montre un bénéfice pour les troubles anxieux généralisés et la rispéridone pour les TOC, avec des effets indésirables cependant fréquents.

Tableau. **Différence Moyenne Standardisée (DMS)** avec IC à 95% pour les antipsychotiques atypiques vs placebo pour les troubles de comportement, psychotiques ou l'agitation/agressivité.

	Troubles du comportement	Troubles psychotiques	Agitation/ agressivité
Aripiprazole	0,20 (0,04 à 0,35)*	0,20 (-0,02 à 0,42)	0,31 (0,10 à 0,52)*†
Olanzapine	0,12 (0 à 0,25)**	0,05 (-0,07 à 0,17)	0,19 (0,07 à 0,31)* †
Rispéridone	0,19 (0 à 0,38)**	0,20 (0,05 à 0,36)*	0,22 (0,09 à 0,35)* †
Quétiapine	0,11 (-0,02 à 0,24)	-0,03 (-0,24 à 0,18)	0,05 (-0,14 à 0,25)

* significatif ; ** à la limite de la signification ; † chiffres issus d'une autre publication²

Financement de l'étude : Agency for Healthcare Research and Quality.

Conflits d'intérêt des auteurs :
1 auteur déclare avoir reçu des honoraires de 2 firmes pour une précédente étude et comme expert.

Considérations sur la méthodologie

Cette méta-analyse repose, à première vue, sur une qualité méthodologique fiable. La question de recherche est claire, vaste, avec recherche systématique dans les bases de données validées et des sources externes adéquates. Cette recherche a été clôturée en juin 2011, et n'a donc pas inclus une RCT plus récente évaluant la rispéridone dans l'indication stress post traumatique et des études concernant trois antipsychotiques plus récents, dont la palipéridone commercialisée en Belgique, non repris dans la synthèse méthodique. Les critères de sélection d'études sont stricts. L'extraction des données est effectuée par les chercheurs indépendamment l'un de l'autre et la qualité méthodologique des études d'intervention est évaluée selon le score de Jadad, ce qui est cependant actuellement considéré comme insuffisant³. La qualité méthodologique des études d'observation est évaluée selon le score de Newcastle-Ottawa. Le niveau de preuve des résultats sommés est donné selon le score GRADE⁴. Un **biais** de publication éventuel est pris en compte.

Cette synthèse méthodique présente cependant quelques limites. Ses auteurs n'ont pas recherché les études évaluant l'utilité des antipsychotiques versus interventions non médicamenteuses. Les auteurs soulignent eux-mêmes une importante hétérogénéité entre les études incluses (caractéristiques des patients, circonstances du traitement, définitions d'agitation dans les études sur la démence) ce qui complique l'interprétation des résultats. De nombreuses études sont financées par les firmes pharmaceutiques intéressées mais des études non sponsorisées (par exemple l'étude CATIE-AD⁵) montrent des résultats similaires ce qui incite les auteurs de cette synthèse à se fier aux résultats obtenus.

Interprétation des résultats

Dans le domaine de la globalité des troubles comportementaux liés à la démence, une efficacité statistiquement significative versus placebo est observée pour l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone, à des doses plus faibles (environ 50% en moins) que celles utilisées dans l'indication schizophrénie. L'amélioration moyenne observée au score NPI avec les antipsychotiques atypiques est plafonnée à 35% versus valeurs initiales avec une différence limitée à 3,41 points versus placebo. Une amélioration minimale de 30% versus valeurs basales et une différence minimale de 4 points sont considérées comme cliniquement pertinentes. Aucune différence n'est observée, pour ce qui est de l'utilité, entre antipsychotiques atypiques et classiques. Les résultats meilleurs pour la quétiapine, versus placebo, au Hamilton Anxiety Rating Scale pour les troubles anxieux généralisés correspondent-ils à un bénéfice clinique pertinent ? Aucune différence n'est observée en termes d'utilité entre atypiques et classiques dans ce domaine.

Dans le domaine des troubles anxieux généralisés, il n'est également pas certain que des résultats meilleurs pour la quétiapine versus placebo au Hamilton Anxiety Rating Scale se traduisent en un effet cliniquement pertinent. En raison de l'hétérogénéité importante et de la sponsorship de toutes les études dans ce domaine, les auteurs de cette méta-analyse n'accordent qu'un faible niveau de preuve au résultat calculé. L'utilité de la quétiapine n'est pas supérieure à celle des antidépresseurs (paroxétine ou escitalopram) en cas de trouble anxieux généralisé.

La rispéridone est le seul antipsychotique atypique montrant une efficacité significative en cas de TOC, mais avec un biais de pu-

blication important et sans efficacité supérieure versus autres traitements mis à part les ISRS.

Nous ne disposons pas de preuve d'une efficacité des antipsychotiques atypiques en cas de troubles alimentaires, d'insomnie ou d'abus médicamenteux.

Les auteurs de cette synthèse soulignent enfin que le bénéfice minime des antipsychotiques atypiques dans quelques indications non enregistrées doit être mis en balance avec leurs effets indésirables.

Autres études

La promotion publicitaire des antipsychotiques atypiques insiste sur leur profil de risque plus favorable, particulièrement en ce qui concerne les troubles extrapyramidaux. Depuis 2005, les Agences de médicaments ont publié plusieurs mises en garde concernant une utilisation des antipsychotiques en dehors des indications enregistrées⁶⁻⁸, surtout chez des personnes âgées fragiles. Une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration⁹ a montré que certains antipsychotiques atypiques se révèlent d'une efficacité limitée pour certains troubles du comportement liés à une démence mais que les risques importants d'effets indésirables éclipsent ce bénéfice. Plusieurs publications illustrant les effets indésirables des antipsychotiques ont précédemment été commentées dans la revue *Minerva*¹⁰⁻¹³.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre des résultats favorables pour une efficacité de certains antipsychotiques dits atypiques versus placebo dans les troubles de comportement liés à la démence (aripiprazole, olanzapine, rispéridone), dans les troubles d'anxiété généralisée (quétiapine), dans les troubles obsessionnels compulsifs (rispéridone). La pertinence clinique de l'efficacité significative observée est cependant incertaine, une supériorité versus autres médicaments ou traitements non médicamenteux n'est pas prouvée et ce bénéfice potentiel doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables.

Pour la pratique

Le guide de pratique de NICE ne recommande pas le recours à des antipsychotiques dits atypiques en cas de troubles du comportement liés à une démence liée à une maladie d'Alzheimer, vasculaire ou mixte et avec des symptômes non cognitifs¹⁴. En cas de troubles anxieux (généralisés) leur utilisation en première ligne est également déconseillée¹⁵.

Cette recherche n'apporte pas de preuves suffisantes de l'utilité de ces antipsychotiques atypiques dans des indications non enregistrées versus leurs risques potentiels.

Références : voir site web www.minerva-ebm.be