

Nouvelles de l'information pharmaceutique

## Synthèse à partir de cinq études sur l'efficacité et la tolérance de la rispéridone à action prolongée

## Synthesis based on five studies of the efficiency of, and tolerance to prolonged action risperidone

D. Vincent

*Centre hospitalier Sainte-Anne, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France*

Disponible sur internet le 23 août 2006

*Mots clés* : Adhésion au traitement ; Antipsychotique ; Pharmacocinétique ; Schizophrène

*Keywords* : Adhesion to Treatment; Antipsychotic; Pharmacokinetics; Schizophrenic

### 1. Introduction

L'adhésion au traitement n'est pas un phénomène répondant à la loi du « tout ou rien ». Il est désormais établi que le niveau d'insight et de conscience d'un patient vis-à-vis de sa maladie [1], la commodité, le confort d'utilisation et les effets secondaires du traitement [1,2] et la relation médecin-patient [3] sont autant de facteurs conditionnant l'adhésion à un traitement. Les patients atteints d'une pathologie chronique requérant une médication au long cours peuvent donc exprimer une observance thérapeutique à divers degrés [4].

À l'instar de ce qui peut s'observer pour les patients souffrant d'une pathologie chronique [5,6], une observance partielle est fréquemment constatée chez les patients atteints de schizophrénie [5]. Cela constitue un problème sérieux, souvent sous-estimé par les praticiens. En effet, il est impossible de déterminer avec précision dans quelle mesure la prise irrégulière d'un traitement associée à des changements brutaux de doses non prescrits contribue à une exacerbation de la symptomatologie et à la survenue d'effets secondaires imprévisibles et inexpliqués. Pour les patients souffrant de schizophrénie, les conséquences d'une mauvaise adhésion au traitement englobent la réapparition des symptômes [7], des recrudescences

dépressives, un fléchissement du fonctionnement, des pertes d'emploi, des difficultés familiales, un danger pour soi ou pour autrui et, de façon ultime, des rechutes avec des hospitalisations répétées [8]. Ainsi, le risque de rechute à la suite d'un premier épisode est cinq fois plus important (RR = 4,89) quand le traitement antipsychotique est interrompu [9]. En outre, plus de 35 % des patients présentent des difficultés d'adhésion au traitement dans les quatre à six premières semaines d'instauration thérapeutique [10], et près de 75 % sont considérés comme partiellement observants après deux ans [11]. Il apparaît donc préférable de garantir une délivrance continue d'antipsychotique pour les patients schizophrènes avec un minimum d'interruption de traitement, la notion de continuité du traitement constituant ainsi la pierre angulaire de la prévention des rechutes [12].

Dolder et son équipe [13] ont déjà démontré que l'adhésion à un traitement est de meilleure qualité, bien que demeurant faible, chez les patients schizophrènes traités par un antipsychotique de seconde génération (ou antipsychotique atypique, APA) que chez ceux traités par neuroleptiques conventionnels. L'introduction des APA dans les années 1990 a constitué une avancée considérable dans l'approche des traitements antipsychotiques du fait de leur supériorité à la fois en termes d'efficacité et de tolérance par rapport aux neuroleptiques conventionnels [14]. Ainsi, au cours d'une étude pivot [15], le taux de rechute durant un an de traitement était moindre parmi les patients recevant de la rispéridone que chez ceux

Adresse e-mail : [dimvincent@hotmail.com](mailto:dimvincent@hotmail.com) (D. Vincent).

recevant le neuroleptique de première génération le plus prescrit : l'halopéridol.

Le profil des APA offre donc une innocuité considérable par rapport aux neuroleptiques conventionnels, avec notamment une réduction conséquente des risques d'apparition de symptômes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives [16]. Cependant, comme il a été souligné auparavant, l'adhésion au traitement reste médiocre avec les APA et de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques paraissent nécessaires.

La qualité de vie des patients est aujourd'hui considérée à la fois comme un objectif et un indice valide de la mesure de l'efficacité d'un traitement et de ses conséquences. Que cela soit évalué de façon objective ou subjective, les patients schizophrènes perçoivent une réduction significative en termes de qualité de vie par rapport à la population générale [17–19]. Chez les schizophrènes, la symptomatologie négative (telle que la dépression ou la diminution de la gamme affective) et les effets secondaires des antipsychotiques conventionnels (particulièrement les dyskinésies tardives) ont un impact essentiel sur la qualité de vie [20,21]. Les APA, par leur action prononcée sur la symptomatologie négative et leur bonne tolérance neurologique (signes extrapyramidaux et dyskinésies tardives), ont donc un effet positif certain sur la qualité de vie des patients [22–24].

Les formes d'antipsychotiques injectables à action prolongée ont l'avantage, par rapport aux formes orales, de garantir des taux sériques de principe actif moins fluctuants [7,25], d'éviter un premier passage métabolique hépatique et d'assurer une délivrance médicamenteuse continue. De plus, ce type de produits, du fait de la réduction des variations quotidiennes des taux plasmatiques, permet une amélioration de la réponse clinique et une administration de posologies plus faibles. Cela conduit à une amélioration clinique de meilleure qualité et une tolérance clinique supérieure [1,7,25–30].

Contrairement à une croyance largement répandue, la majorité des patients relatent leur préférence pour les formes de traitement retard [31]. Cette forme de galénique apporte souvent une amélioration de l'adhésion au traitement ainsi qu'une aide aux praticiens afin de détecter et d'évaluer une non-observance [32]. Cette formulation présente plusieurs avantages : libérer le patient de la gestion quotidienne du traitement, évaluer de manière beaucoup plus précise l'adhésion au traitement, et favoriser le travail autour de l'alliance thérapeutique.

Jusqu'à il y a peu, toutes les formes à action prolongée étaient réalisées à partir de neuroleptiques conventionnels. Elles partageaient donc leurs insuffisances : efficacité limitée et faible tolérance incluant des effets secondaires comme les symptômes extrapyramidaux (SEP). Ces formes étaient également fréquemment associées à des douleurs et autres effets secondaires de type inflammatoire au point d'injection [33, 34]. Tous ces facteurs ont concouru à la limitation de l'utilisation de ces produits.

De façon plus spécifique, certains praticiens ont exprimé le besoin d'une forme d'antipsychotique atypique d'action prolongée [35,36].

La rispéridone est le premier antipsychotique atypique disponible sous une forme à action prolongée. Elle cumule les avantages d'une forme à action prolongée aux bénéfices des APA en termes d'efficacité et de tolérance. Les études de pharmacocinétique ont montré que les fluctuations des taux plasmatiques ainsi que les pics plasmatiques étaient amoindris avec une forme de rispéridone à action prolongée, comparativement à la forme orale [37], indiquant que cette nouvelle forme pourrait fournir des taux plasmatiques plus constants et plus prévisibles avec une plus grande tolérance.

Dans ce travail, nous nous attacherons à synthétiser et analyser plusieurs études qui ont eu pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à court et long terme, le taux de rechutes, la qualité de vie, le fonctionnement personnel et social chez des patients psychotiques traités par cette forme de rispéridone à action prolongée commercialisée sous le nom de spécialité Risperdal<sup>®</sup>CONSTA<sup>®</sup>LP. Dans ce produit, la molécule est intégrée dans des microsphères constituées d'une matrice de copolymères (acide glycolique–acide lactique) dont la biodégradation lente libère progressivement la rispéridone. La rispéridone n'ayant pas de groupement hydroxyle pour une estérification, à la différence des neuroleptiques à action prolongée, la poudre pour suspension injectable est administrée par voie intramusculaire dans un solvant aqueux. Après injection intramusculaire, les microsphères subissent d'abord une phase d'hydratation de trois semaines *in situ* puis une hydrolyse progressive qui est à l'origine de la libération contrôlée du principe actif sur une période prolongée. Les produits de dégradation du copolymère sont du dioxyde de carbone et de l'eau.

## 2. Méthodes (Tableau 1)

Cinq études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Risperdal<sup>®</sup>CONSTA<sup>®</sup>LP et son retentissement sur la qualité de vie des patients. Diverses méthodologies ont été employées. Des études randomisées en double insu *versus* placebo ainsi que des études ouvertes au long cours ont permis d'évaluer l'efficacité de ce traitement chez des patients stabilisés ou non. Le Tableau 1 synthétise ces méthodologies.

## 3. Résultats

L'efficacité et la tolérance de Risperdal<sup>®</sup>CONSTA<sup>®</sup>LP en intramusculaire toutes les deux semaines ont été étudiées dans des études à court terme. Ainsi, l'étude de Kane [38] a comparé l'efficacité de Risperdal<sup>®</sup>CONSTA<sup>®</sup>LP en fonction des différentes posologies (25, 50 et 75 mg) par rapport au placebo, sur trois mois, chez des patients schizophrènes non stabilisés. Elle a montré une efficacité (mesurée par le score total *Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS]) supérieure de la forme longue durée d'action de la rispéridone par rapport au placebo dans les différents groupes de traitement actif. Dans les groupes 25 et 50 mg de Risperdal<sup>®</sup>CONSTA<sup>®</sup>LP, une amélioration clinique (diminution supérieure ou égale à 20 % du score total de la PANSS par rapport au score initial) a été

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/315437>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/315437>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)