



HAL
open science

Revue systématique des essais et méta-analyses sur l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans la schizophrénie

Thibaut Vermot-Gaud

► **To cite this version:**

Thibaut Vermot-Gaud. Revue systématique des essais et méta-analyses sur l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04186741

HAL Id: dumas-04186741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04186741>

Submitted on 24 Aug 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(PSYCHIATRIE)

par

Thibaut VERMOT-GAUD

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 2 juin 2023

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ESSAIS ET MÉTA-ANALYSES SUR L'EFFICACITÉ
ET LA TOLÉRANCE DE L'AMISULPRIDE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

Président : Madame le Professeur Marie GRALL BRONNEC

Directeurs de thèse : Madame le Professeur Caroline VICTORRI-VIGNEAU
Monsieur le Docteur Edouard-Jules LAFORGUE

Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude au Professeur Marie Grall-Bronnec qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Je remercie également les Docteurs Vincent Delaunay et Bertrand Le Geay d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Le compagnonnage que m'a offert le Docteur Vincent Delaunay durant mon stage sur l'unité Sevel m'a été très précieux. Son attachement à transmettre, son engagement auprès des patients, son intérêt pour la pharmacologie m'ont beaucoup apporté. C'est aussi grâce à lui que j'ai découvert l'amisulpride.

La rencontre avec le Docteur Bertrand Le Geay durant mon stage sur l'unité Breton a également été un moment important de mon parcours d'interne. L'attention qu'il sait porter à chacun, patient et soignant, son attachement à faire vivre une dynamique d'équipe, son engagement, y compris auprès des plus démunis, ont été pour moi la preuve vivante de la noblesse et la possibilité d'un exercice en psychiatrie de secteur.

Je tiens à remercier le Docteur Edouard-Jules Laforgue d'avoir accepté de diriger ce travail. Sa disponibilité, ses précieux conseils et sa rigueur scientifique ont été d'un grand soutien.

Je remercie le Professeur Caroline Victorri-Vigneau d'avoir accepté de diriger ce travail. Son attachement à la psychopharmacologie et la qualité de son enseignement ont suscité dès le début de mon internat un désir d'améliorer mes connaissances en pharmacologie.

Abréviations

AMDP : association pour la méthodologie et la documentation en psychiatrie
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP : action prolongée
ASMR : amélioration du service médical rendu
APG : antipsychotique de première génération
ARI : aripiprazole
ASE : asenapine
ASG : antipsychotique de seconde génération
BPRS : brief psychiatric rating scale
BRE : brexpiprazole
CAR : cariprazine
CLO : clozapine
CGI : clinical global impression scale
HAS : haute autorité de santé
ILO : iloperidone
IM : intramusculaire
LUR : lurasidone
MA : méta-analyse
OLA : olanzapine
PAL : palipéridone
QUE : quétiapine
RCT : randomized controlled trial
RCP : résumé des caractéristiques produit
RIS : rispéridone
SER : sertindole
SMR : service médical rendu
ZIP : ziprasidone

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION.....	4
1. Pourquoi une thèse sur l'amisulpride ?.....	4
2. Cas clinique.....	5
3. Historique.....	7
3.1. Généralités sur la schizophrénie.....	7
3.2. Histoire des antipsychotiques.....	8
4. Connaissances et place actuelle de l'amisulpride dans la prise en charge du patient schizophrène.....	10
4.1. Propriétés pharmacologiques de l'amisulpride.....	10
4.2. Premières études pilotes.....	12
4.3. Place actuelle de l'amisulpride dans les recommandations.....	12
DEUXIÈME PARTIE : MÉTHODE.....	17
1. Cible.....	17
2. Intervention.....	17
3. Comparateur.....	18
4. Critères de jugement.....	18
TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS.....	19
1. Résultats de recherche.....	19
1.1. Études incluses.....	19
1.2. Critères de jugement.....	20
2. Efficacité.....	22
2.1. Amisulpride \geq 400 mg.....	23
2.2. Amisulpride \leq 300 mg.....	27
3. Tolérance.....	34
3.1. Symptômes extrapyramidaux.....	34
3.2. Syndrome métabolique.....	35
3.3. QTc.....	40
QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION.....	44
1. Discussion de la revue systématique.....	44
1.1. Résultats principaux.....	44
1.2. Mise en perspective des résultats principaux.....	46
1.3. Forces de cette revue.....	47
1.4. Faiblesses de cette revue.....	47
2. Discussion du cas clinique.....	48
3. Perspectives.....	49
CONCLUSION.....	50

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

1. Pourquoi une thèse sur l'amisulpride ?

Les premiers cours de psychopharmacologie reçus au début de mes études de médecine m'ont immédiatement fait sentir l'intérêt de bien connaître les cibles d'actions des molécules utilisées en thérapeutique. Cela m'est apparu comme un moyen extrêmement pratique de mémoriser les capacités thérapeutiques, le profil de tolérance et les risques d'interactions.

Lors de la réunion de rentrée au tout début de mon internat, un enseignant nous a également sensibilisés à un constat d'allure paradoxale : les psychiatres qui s'intéressent le moins à la pharmacologie sont parfois ceux qui prescrivent le plus.

Cet enseignant avait également indiqué que l'absence d'intérêt pour la pharmacologie a pour conséquence une limitation des habitudes de prescription aux 4 ou 5 mêmes molécules durant toute la carrière du prescripteur.

La première phrase m'a beaucoup marqué. Les deux phrases m'ont semblé vérifiées au fur et à mesure de mon parcours.

Ma participation, deux années durant, au staff de Psychiatrie-Addictologie-Pharmacologie de l'hôpital Saint-Jacques (Nantes) a confirmé mon intérêt pour la pharmacologie et m'a permis de progresser dans mes capacités de prescription.

Mon stage dans l'unité Sevel (service de psychiatrie 1, CHU de Nantes), au cours duquel j'ai pu bénéficier du compagnonnage du Docteur Delaunay, m'a permis de découvrir l'amisulpride. Je n'avais jamais entendu parler de cette molécule qui m'est apparue comme un traitement à part dans la pharmacopée. J'ai été d'autant plus surpris de ne jamais en avoir entendu parler qu'il m'est apparu très efficace.

Cela a nourri une double envie. D'une part, j'ai souhaité découvrir les spécificités et singularités de ce médicament, et d'autre part, j'ai voulu déterminer la place que ce traitement pouvait avoir dans la prise en charge psychiatrique des sujets atteints de schizophrénie.

Pour ce travail de thèse, après un cas clinique, nous verrons d'abord les généralités sur l'amisulpride, avant d'entreprendre une revue systématique de la littérature sur l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans la schizophrénie, puis nous discuterons ces résultats.

2. Cas clinique

Monsieur G. est un patient de 38 ans¹ pour qui l'amisulpride sera prescrit plus de quinze ans après son premier épisode délirant et sera associé à une réponse clinique qui jusqu'ici n'avait pas été obtenue.

Antécédents médicaux :

- Insuffisance respiratoire chronique sur sarcoïdose.
- Dysphonie sur paralysie récurrentielle avec atrophie de la corde vocale gauche.

Antécédents familiaux : La mère du patient souffre de schizophrénie. A noter que la première hospitalisation du patient a lieu le jour même d'une nouvelle hospitalisation de sa mère. Il est évoqué l'hypothèse d'un "délire à deux" dans le premier compte-rendu d'hospitalisation du patient.

Consommations : Tabagisme actif (environ un paquet par jour depuis 20 ans). Pas d'autre consommation de substance psychoactive.

Mode de vie : Ce patient a arrêté ses études au lycée, puis a occupé divers emplois en intérim, avant d'être au chômage. Il touche l'AAH depuis 2009. Sa mère, son frère et sa sœur vivent dans la région. Il garde quelques contacts épars avec eux.

Histoire de la maladie :

Il est hospitalisé pour la première fois en 2003, à l'âge de 18 ans, dans le cadre d'un premier épisode délirant, comprenant une activité hallucinatoire. Sont décrits "un contact très particulier, d'importants troubles de la relation, des préoccupations morbides". Il reste hospitalisé un mois. Son traitement de sortie comporte :

- Risperidone 4 mg/j
- Trihexyphénidyle chlorhydrate 5 mg/j

Ce traitement ne permet pas d'amender totalement les symptômes, le médecin indiquant dans le courrier de sortie d'hospitalisation que le patient "continue de délirer à bas bruit". En outre, l'adjonction de trihexyphénidyle chlorhydrate, correcteur cholinergique, peut laisser penser à une mauvaise tolérance extrapyramidale de ce traitement.

Il est réhospitalisé en 2008, avec un diagnostic de "psychose dysthymique", traitée par :

- Divalproate de sodium : 1500 mg/j
- Risperidone : 4 mg/j
- Cyamémazine : 70 mg/j

Le patient refusera de prendre la cyamémazine en plus de la rispéridone, "accusant [déjà] le Risperdal de le casser" (courrier de mai 2008).

1 L'âge, le lieu et la profession et les dates ont été modifiés pour des raisons d'anonymat

A partir de 2009, il est hospitalisé environ une fois par an. Lors de ses hospitalisations, on retrouve (tel que mentionné dans un compte-rendu d'hospitalisation de 2010) : *“contact très moyen, assez sthénique, fuites des idées, délire de persécution sur syndrome hallucinatoire, avec adhésion totale, trouble du comportement en particulier à son domicile (dégât des eaux, départ de feu et autres dégradations)”*.

Il est proposé de poursuivre et de majorer la rispéridone. Il reçoit alors :

- Rispéridone (sous la forme de Risperdal Consta ®) à la dose de 50mg tous les 14 jours
- Divalproate de sodium 750 mg/j
- Heptaminol chlorhydrate 1126,8 mg/j (soit 900 mg/j d'heptaminol)
- Trihexyphénidyle chlorhydrate 5 mg/j

L'adjonction d'heptaminol et de trihexyphénidyle témoigne de la mauvaise tolérance de la rispéridone tant sur le plan hémodynamique qu'extrapyramidal. Le patient se plaint en outre d'être trop sédaté. Même à ces doses de rispéridone, il ne sera à aucun moment observé de rémission.

La persistance des éléments paranoïdes amène en 2013, à arrêter la rispéridone et le divalproate de sodium au profit du zuclopthixol. Il reçoit alors :

- Zuclopthixol AP 600 mg en intramusculaire (IM) toutes les 4 semaines

Les comptes-rendus de consultation indiquent des plaintes répétées du patient concernant l'altération de sa qualité de vie avec ce traitement. Il se trouve trop sédaté, ce qui grève ses possibilités de réinsertion professionnelle. Il entreprend quelques missions d'interim, qu'il lui faut généralement interrompre au bout de quelques jours : *“il explique qu'il n'allait pas assez vite dans son travail, à cause du traitement”*.

Il est réhospitalisé à 11 reprises entre 2013 et 2018 pour résurgence d'idées délirantes. Le diagnostic principal retenu est une schizophrénie. Cela amènera à majorer le traitement fin 2018 :

- Zuclopthixol AP 400 mg en IM toutes les 2 semaines

Même à cette dose, le zuclopthixol n'apporte pas l'efficacité attendue.

En octobre 2019, la recherche d'une meilleure efficacité amène le prescripteur à proposer à ce patient de l'amisulpride, à la dose de 600 mg initialement. Le patient est décrit comme *“très bon répondeur au traitement”*. Le contact est nettement amélioré. Le patient est décrit comme beaucoup plus animé et plus engagé dans les interactions sociales. Les idées délirantes sont totalement amendées. L'amisulpride ne nécessitera l'adjonction d'aucun correcteur. Le patient ne se trouve pas sédaté par le traitement. Un an après, l'amélioration clinique est toujours bonne, de même que la tolérance.

Ce cas clinique pose plusieurs questions :

- Y a-t-il des arguments dans la littérature médicale en faveur d'une meilleure efficacité et tolérance de l'amisulpride chez un patient schizophrène ?
- Pourquoi l'amisulpride n'est ici intervenu qu'en 4^{ème} ligne thérapeutique après une association

avec un thymorégulateur, un antipsychotique de première génération et des traitements retard chez un patient non stabilisé ?

- Comment positionner l'amisulpride au regard des autres antipsychotiques dans la thérapeutique médicamenteuse de la schizophrénie ?

Nous tenterons de répondre, données de la littérature à l'appui, point par point à ces différentes questions.

3. Historique

3.1. Généralités sur la schizophrénie

La schizophrénie est un trouble mental grave dont la prévalence se situe autour de 1% (1). Le terme est forgé par Eugen Bleuler en 1908, à partir du grec *skhizein* (diviser) et *phrenos* (esprit), ce qui met en avant une caractéristique centrale de la schizophrénie dans le champ des psychoses : la défaillance du mécanisme associatif.

A l'heure actuelle, selon l'OMS, différentes dimensions symptomatiques caractérisent la schizophrénie :

- Un délire persistant (*) : la personne croit fermement que quelque chose est vrai, malgré l'existence de preuves du contraire
- Des hallucinations persistantes (*) : parfois, la personne entend, sent, voit, touche ou ressent des choses qui n'existent pas
- Une sensation d'influence, de contrôle ou de passivité (*) : la personne est convaincue que ses sentiments, ses impulsions, ses actions ou ses pensées viennent de l'extérieur, lui sont imposés ou retirés par autrui, ou que ses pensées sont transmises à autrui
- Une désorganisation de la pensée (*), qui se manifeste souvent par un discours confus ou non pertinent
- Une désorganisation extrême du comportement, par exemple la personne semble se comporter bizarrement ou de façon absurde, ou a des réactions émotionnelles imprévisibles ou inadaptées qui l'empêchent d'avoir un comportement adéquat
- Des "*symptômes négatifs*" (appauvrissement marqué de l'expression orale, émoussement affectif, incapacité à éprouver de l'intérêt ou du plaisir et retrait social)
- Une agitation extrême ou un ralentissement psychomoteur, l'adoption de postures inhabituelles (2)

Selon la onzième édition de la classification internationale des maladies de l'Organisation Mondiale de la Santé : les symptômes dominants (*) de la schizophrénie doivent avoir persisté pendant au moins un mois pour qu'un diagnostic de schizophrénie soit posé. Les symptômes ne sont pas une manifestation d'une autre affection médicale (p. ex. une tumeur cérébrale) et ne sont pas dus à l'effet d'une substance ou d'un médicament sur le système nerveux central (p. ex. corticostéroïdes), y compris à un sevrage (p. ex. sevrage alcoolique) (3).

3.2. Histoire des antipsychotiques

L'apparition des neuroleptiques / antipsychotiques au milieu du XX^{ème} siècle a révolutionné la prise en charge et le pronostic de la maladie (4). La synthèse de la chlorpromazine en décembre 1950 par le laboratoire Rhône-Poulenc, et la découverte fortuite en 1952 de son efficacité thérapeutique dans le traitement des psychoses (5) augurent une nouvelle ère, celle de la pharmacologie du traitement des psychoses. Dans les années qui suivent, d'autres molécules sont synthétisées et testées dans le traitement de la schizophrénie, et notamment en 1958, l'halopéridol, molécule beaucoup plus puissante en termes d'effets que la chlorpromazine (6). Reconnaisant leur incapacité à distinguer ces molécules par leurs caractéristiques chimiques (7), Delay et Deniker proposent de les définir par leurs effets cliniques. Ils les nomment "neuroleptiques", ce qu'ils définissent par les cinq caractéristiques suivantes :

1. *"Création d'un état d'indifférence psychomotrice très spécial (rareté et lenteur des mouvements, indifférence psychique, neutralité émotionnelle, action psycholeptique sans action hypnotique)*
2. *Efficacité vis-à-vis des excitations (agressivité et agitation)*
3. *Réduction progressive des troubles psychotiques aigus ou chroniques*
4. *Production de syndromes d'encéphaliques et extrapyramidaux*
5. *Effets sous-corticaux qui semblent primordiaux" (7)*

Cette définition sera entérinée par le congrès mondial de psychiatrie de 1961 (8). Concernant les effets secondaires neurologiques de ces molécules, et notamment le syndrome extrapyramidal, Deniker dira que *"ces phénomènes sont quasi-spécifiques de l'action des neuroleptiques mais sont alors parfaitement réversibles"*. Il va même jusqu'à dire que *"d'un point de vue clinique, les modifications psychomotrices, neurologiques et végétatives semblent représenter en fait l'action essentielle et primordiale des neuroleptiques : le quatrième critère comprendrait donc tous les autres"* (7).

En d'autres termes, le meilleur dénominateur commun de ces premières molécules est leur iatrogénie neurologique et notamment l'induction d'un syndrome extrapyramidal. Cette particularité est à l'origine du terme "neuroleptique" (littéralement "qui prend le nerf"²). D'autres propriétés pharmacologiques accompagnent régulièrement cet antagonisme dopaminergique, il s'agit de propriétés atropiniques, adrénolytiques et antagonistes des récepteurs histaminergiques de type 1 pouvant amener tout autant d'effets indésirables associés à ces propriétés.

La fin des années 1980 et le début des années 1990 voient émerger une nouvelle catégorie de traitements antipsychotiques. Le syntagme *"antipsychotique de seconde génération"* (ASG) ou *"antipsychotique atypique"* s'est imposé en pratique courante pour définir ces nouvelles molécules en les opposant aux premières molécules découvertes (antipsychotiques dits *"de première génération"* ou *"typiques"*). En France, vont obtenir une AMM : l'amisulpride, la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine.

2 Par conjonction des termes grecs *νεῦρον*, *neuron* ("nerf") et *ληπτικός*, *léptikós* ("qui prend") (9,10)

La dichotomie de ces deux classes d'antipsychotiques peut se faire selon trois arguments :

- Leur date de commercialisation (première génération : années 50-60 *versus* seconde génération : années 80-90)
- Leurs effets indésirables : les antipsychotiques de seconde génération sont beaucoup mieux tolérés sur le plan neurologique mais nettement plus pourvoyeurs de syndrome métabolique³ ; l'efficacité étant comparable
- Leurs propriétés pharmacologiques : les antipsychotiques de seconde génération se caractérisent par une puissante activité antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}, mécanisme putatif de la meilleure tolérance extra-pyramidale (12)

Or, l'amisulpride, bien que classiquement considéré comme un antipsychotique atypique, a été commercialisé avant l'antipsychotique de seconde génération historique, la rispéridone, et bien qu'effectivement peu associé à un syndrome extrapyramidal, il n'est pas antagoniste du récepteur 5-HT_{2A}. Qu'en est-il alors ? Cette distinction entre les antipsychotiques typiques et atypiques reste-t-elle pertinente ? Ou l'amisulpride doit-il être considéré comme un médicament à part dans la classification des antipsychotiques, un atypique parmi les atypiques ? Regardons de plus près ses propriétés pharmacologiques.

³ Le syndrome métabolique se caractérise par l'association de trois des cinq critères suivants : une augmentation significative du tour de taille, une hypertension, une glycémie à jeun anormale ou une résistance à l'insuline, une dyslipidémie (11)

4. Connaissances et place actuelle de l'amisulpride dans la prise en charge du patient schizophrène

4.1. Propriétés pharmacologiques de l'amisulpride

L'amisulpride est une molécule de la classe des benzamides substitués. Les cibles réceptorielles et affinités respectives de l'amisulpride sont représentées sur la *figure 1*.

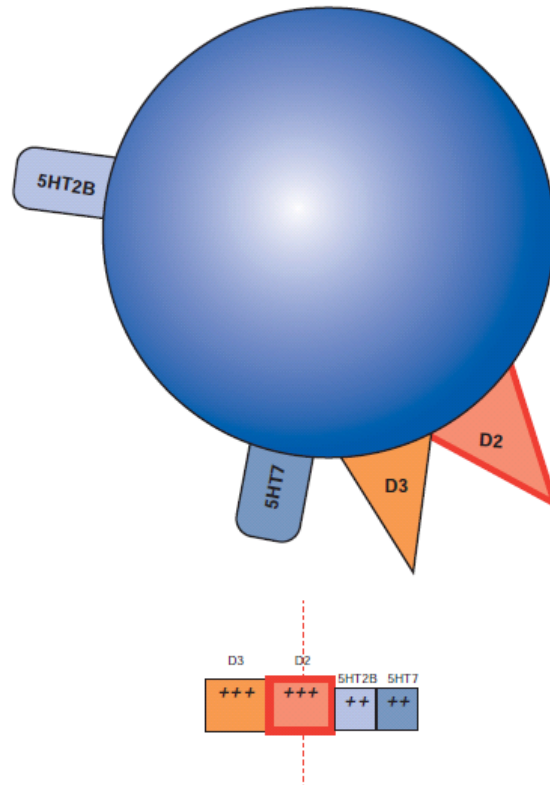


Figure 1. Propriétés pharmacologiques de l'amisulpride selon Stahl (13)

- En ce qui concerne son profil dopaminergique :

L'amisulpride n'a pas bénéficié des mêmes études pharmacologiques que les traitements plus récents, parce qu'il a été mis sur le marché dès 1986 (14) avant que ne soit acquise la connaissance *ad hoc* de l'agonisme partiel pour la dopamine. Son mécanisme d'action reste donc en partie méconnu (13). On sait qu'il possède une affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique (13). Son taux maximal d'occupation du récepteur D2 est de 85% (15).

La place de l'amisulpride dans le système agoniste partiel / antagoniste fait encore débat. Dans son ouvrage *Stahl's essential psychopharmacology : neuroscientific basis and practical application* (13), Stahl emploie le conditionnel. S'il considère l'amisulpride comme un agoniste partiel, il le dit très proche dans ses effets d'un antagoniste. La position de l'amisulpride sur le spectre des agonistes partiels de la dopamine est représentée sur la *figure 2*.

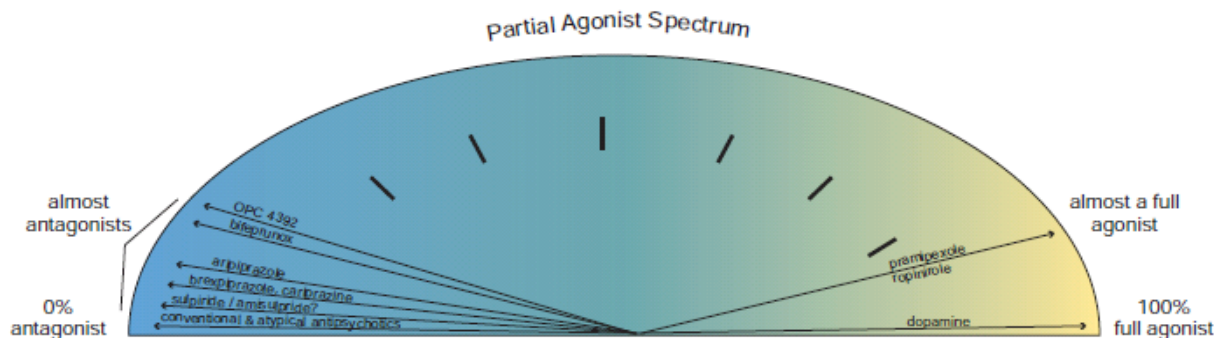


Figure 2. Spectre des agonistes partiels de la dopamine selon Stahl (13)

Stahl inclut l'amisulpride avec l'aripiprazole dans la catégorie "almost antagonist" (presque antagoniste). Il en parle plus loin comme d'un agoniste partiel "silent antagonist" (antagoniste silencieux) dans ses effets, avant d'énoncer : "it is a partial agonist very close to the full antagonist end of the D2 spectrum" (c'est un agoniste partiel très proche de la toute fin du spectre des antagonistes du D2) (13), ce qui explique sa très bonne capacité anti-productive. Il conclut finalement à un profil pharmacodynamique dose-dépendant : l'amisulpride serait agoniste partiel à petites doses (< 300 mg) et antagoniste à fortes doses (> 400 mg) : "it may only function as a partial agonist at low doses and a more conventional D2 antagonist at high doses" (il se peut qu'il fonctionne à petites doses comme un agoniste partiel, et à fortes doses comme un antagoniste D2 plus classique) (13).

- En ce qui concerne son profil sérotoninergique :

Il ne possède pas d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A} ou 5-HT_{1A}. Il bat donc en brèche le rationnel selon lequel le bon profil de tolérance extrapyramidale et l'efficacité sur les symptômes négatifs et la dépression sont corrélatifs d'une activité antagoniste au niveau du récepteur post-synaptique 5-HT_{2A}. Il est en revanche antagoniste des récepteurs 5-HT_{7A} (13). Son bon profil de tolérance extrapyramidale pourrait s'expliquer par une affinité préférentielle pour les neurones dopaminergiques du système méso-limbique comparés à ceux du système striatal (16).

- Il n'a pas d'affinité pour les récepteurs histaminiques, cholinergiques et adrénergiques (16). Sur le plan théorique, les effets indésirables liés à ces propriétés ne devraient donc pas être retrouvés. L'amisulpride n'est donc a priori pas susceptible de générer les effets indésirables suivants :
 - Prise de poids, sédation (action antihistaminique)
 - Syndrome confusionnel et troubles mnésiques (action atropinique centrale)
 - Troubles du transit, sécheresse buccale, constipation, dysurie, mydriase et troubles de l'accommodation (action atropinique périphérique)
 - Hypotension, baisse de la vigilance (effet résultants du blocage des récepteurs alpha-adrénergiques)

En ce qui concerne ses effets indésirables notables, Stahl évoque une augmentation du QTc dose-dépendante et une augmentation de la prolactine (13).

Sur le plan pharmacocinétique, l'amisulpride subit une très faible métabolisation et est éliminé sous

forme inchangée dans les urines (16). Il est un substrat du transporteur d'efflux transmembranaire P-gp (glycoprotéine P) (17).

Les effets cliniques de l'amisulpride dans le traitement de la schizophrénie ont été étudiés dès le début des années 80.

4.2. Premières études pilotes

Les trois premières études s'intéressant à l'efficacité de l'amisulpride dans la schizophrénie ont été réalisées entre 1982 et 1984.

Dès 1982, *Linde et al.*, effectuent une étude en ouvert pour tester l'efficacité de l'amisulpride (DAN 2163) sur une population de 20 patients schizophrènes. Ils utilisent la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) et la Clinical Global Impression (CGI) pour évaluer l'efficacité. Sur 15 patients présentant des symptômes positifs, 14 ont connu une amélioration. Sur 12 patients présentant des symptômes négatifs, 7 ont connu une amélioration et 5 n'ont eu aucune amélioration (18).

En 1983, dans un essai multicentrique en ouvert portant sur plusieurs centaines de patients en France, 87% des patients ont eu une amélioration modérée à excellente. Son efficacité dans le traitement de la schizophrénie et de la manie a été attestée, ainsi que son bon profil de tolérance (de légers effets secondaires ont été rapportés parmi lesquels paresthésies, hyperkinésie, aménorrhée et galactorrhée) (19).

En 1984, *Mann et al.* (20), ont démontré une efficacité significative dans l'amélioration du score global évalué par la BPRS et l'AMDP (échelle de l'Association pour la Méthodologie et la Documentation en Psychiatrie) dans un essai ouvert portant sur 14 patients traités par amisulpride. Il a été bien toléré, notamment au regard de la sédation et des effets extrapyramidaux.

Ainsi, l'amisulpride s'est révélé une molécule intéressante dans ces premiers essais ouverts avec peu de patients. Nous verrons plus loin les données sur les études ultérieures impliquant des effectifs plus importants nécessaires pour pouvoir positionner un médicament dans une stratégie thérapeutique.

Ainsi, regardons, quarante ans après les premières études, quelle place occupe aujourd'hui l'amisulpride dans les recommandations ?

4.3. Place actuelle de l'amisulpride dans les recommandations

4.3.1. Sociétés savantes

Les sociétés savantes de psychiatrie américaine (*American Psychiatric Association*) et canadienne (*Canadian Psychiatric Association*), pays dans lesquels l'amisulpride n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la schizophrénie, ne mentionnent donc pas l'amisulpride

dans leurs algorithmes de prise en charge de la schizophrénie.

L'amisulpride figure dans les *Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia* [Recommandations pour la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie selon la médecine fondée par les preuves] de la *British Psychiatric Association for Psychopharmacology*, particulièrement dans deux indications. D'une part, l'amisulpride est recommandé dans le traitement du premier épisode schizophrénique "*some agents (e.g. olanzapine, amisulpride, rispéridone) might perform slightly better than others*" ["certaines molécules (par exemple l'olanzapine, l'amisulpride, la rispéridone) pourraient être légèrement plus performantes que d'autre"]. D'autre part, il est recommandé dans le traitement des symptômes négatifs : "*no pharmacological intervention has been approved for this indication other than amisulpride, which is licensed for schizophrenia with prominent negative symptoms, including patients characterised by predominant negative symptoms*" ["aucune autre thérapeutique pharmacologique que l'amisulpride n'a été validée dans cette indication, l'amisulpride étant autorisée pour la schizophrénie avec des symptômes négatifs importants, y compris les patients caractérisés par des symptômes négatifs prédominants"] (21).

Le *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* le positionne en première ligne (parmi 5) dans son algorithme de prise en charge du premier épisode psychotique (22).

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* classe l'amisulpride en grade B ("*limited positive evidence from controlled studies*", preuve positive limitée provenant d'études contrôlées) pour le premier épisode schizophrénique et en grade A ("*full evidence from controlled studies*", preuve complète provenant d'études contrôlées) en cas d'épisodes multiples ou de symptômes négatifs (23).

Nous n'avons trouvé aucun algorithme de prise en charge pharmacologique de la schizophrénie sur le site de la Fédération Française de Psychiatrie, ni sur le site de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie (en dehors des antipsychotiques injectables).

4.3.2. Agences et autorités nationales

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) édite et diffuse les résumés des caractéristiques du produit (RCP), la commission de transparence (qui est une commission de la Haute autorité de santé (HAS)) fait l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

En France, selon le RCP disponible sur la base des données publiques des médicaments (mise à jour du 06/05/22), l'amisulpride est indiqué dans le "*traitement de la schizophrénie*". La posologie dépend de la situation clinique :

- Épisodes psychotiques aigus : "*Il est possible de commencer par la voie IM pendant quelques jours à une dose maximale de 400 mg/jour puis relais par la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 400 à 800 mg/jour, la posologie maximale ne devra pas dépasser 1200 mg/jour*" (16)

- Épisodes négatifs prédominants : *“La posologie recommandée est de 50 à 300 mg/jour. Les posologies seront adaptées individuellement. La posologie optimale se situe autour de 100 mg par jour”* (16)
- Épisodes mixtes avec symptômes positifs et négatifs : *“Au début du traitement la posologie sera celle permettant de contrôler les symptômes positifs, soit 400 à 800 mg par jour. Puis la posologie sera adaptée individuellement en fonction de la réponse du patient, afin d’obtenir la dose minimale efficace”* (24). Cette troisième situation clinique, évoquée en 2009, n’apparaît plus dans les versions suivantes du RCP.

Est également indiqué le rôle de l’amisulpride dans la *“visée préventive des récurrences à long terme”* (24).

La HAS mentionne l’amisulpride dans le guide ALD *“schizophrénies”* de 2007 parmi les cinq principaux antipsychotiques à employer. Y est également mentionné son intérêt particulier en cas de symptômes négatifs prédominants, ce qui est absent pour les autres molécules (25).

Dans son évaluation sur le Service Médical Rendu, celui-ci est considéré comme important par l’HAS (14) et l’Amélioration du Service Médical Rendu est modérée (ASMR III) (26).

Une synthèse d’avis de la commission de la transparence de 2012 sur les antipsychotiques de seconde génération indique des données d’efficacité pertinentes et notamment de supériorité de l’amisulpride comparativement à certains antipsychotiques, en reprenant notamment l’analyse de Leucht et al., 2009 (27) : *“Quatre ASG (amisulpride, clozapine, olanzapine et rispéridone) ont eu une efficacité supérieure à celle des APG. L’olanzapine, l’amisulpride et la clozapine ont eu une efficacité comparable sur l’amélioration des symptômes de schizophrénie”* et l’analyse de Leucht et al., 2013 (28) : *“L’analyse des données par la méthode bayésienne suggère : - la supériorité des 15 antipsychotiques dont l’amisulpride par rapport au placebo en termes de variation du score [de la PANSS] ; - la supériorité de l’amisulpride sur ce critère par rapport à 10 des 15 antipsychotiques”*. L’étude de Leucht et al., 2013 est également reprise dans le dernier avis de la commission de la transparence (26).

Dans le dernier guide ALD édité par la HAS sur la schizophrénie (2017), les antipsychotiques de seconde génération, sans détail ni distinction, sont cités comme traitement pharmacologique de la schizophrénie (29).

Aux Etats-Unis, l’amisulpride a reçu une autorisation de prescription par la Food and Drug Administration (FDA)⁴ dans une seule indication : les nausées et vomissements postopératoires (30).

Le site du gouvernement australien <https://www.healthdirect.gov.au/> indique : *“Amisulpride is indicated for the treatment of acute and chronic schizophrenic disorders, in which positive symptoms (such as delusions, hallucinations, thought disorders) and/or negative symptoms (such as blunted affect, emotional and social withdrawal) are prominent, including patients characterized by predominant*

4 Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux

negative symptom” (L'amisulpride est indiqué dans le traitement des psychoses, en particulier troubles schizophréniques aigus ou chroniques, caractérisés par des symptômes positifs (par exemple délire, hallucinations, troubles de la pensée) et/ou des symptômes négatifs (par exemple émoussement affectif, retrait émotionnel et social), y compris lorsque les symptômes négatifs sont prédominants)⁵ (31).

La *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) et le *National Health and Medical Research Council* (NHMRC) ne mentionnent pas nominativement d'antipsychotique dans leur recommandations de prise en charge de la schizophrénie.

L'amisulpride a reçu une autorisation de mise sur le marché dans la plupart des pays de l'Union Européenne (32), ainsi qu'en plusieurs autres pays parmi lesquels : Arabie Saoudite, Australie, Egypte, Jordanie, Liban, Nouvelle Zélande, Suisse, Tunisie, Turquie... (33)

4.4. Données de prescription

Depuis le début des années 2000, on observe une augmentation spectaculaire de la prescription d'antipsychotiques de seconde génération (34). Selon *Verdoux et al.*, cette augmentation est notamment liée à l'augmentation des prescriptions en dehors de la prise en charge de la schizophrénie. Ils citent notamment une augmentation nette des prescriptions dans le cadre des troubles thymiques et des démences (34). Le *rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France* de Bégaud et Costagliola indique également un très net report de prescription des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement des troubles bipolaires : *“l'extension de l'AMM [Autorisation de mise sur le marché] des antipsychotiques dits de deuxième génération s'est accompagnée d'un transfert vers ces médicaments au détriment des thymorégulateurs classiques (tels que les sels de lithium), beaucoup moins chers et souvent mieux tolérés (prise de poids et syndromes métaboliques parfois graves propres aux antipsychotiques de deuxième génération)”* (35).

L'amisulpride, qui n'a pas d'AMM dans le traitement des troubles bipolaires, connaît également une extension de prescription en dehors du traitement de la schizophrénie, c'est-à-dire hors AMM, particulièrement à faible dose.

Répartition des prescriptions selon l'avis de la commission de la transparence de 2002 :

- Amisulpride 400 mg : *“n'est pas suffisamment prescrit pour figurer dans les panels de prescription”*
- Amisulpride 200 mg : *“schizophrénie / troubles délirants : 67,5 %, troubles humeur affectif : 14,5 %”,* soit environ un tiers des prescriptions hors AMM ⁶
- Amisulpride 100 mg : *“schizophrénie / troubles délirants : 38,4 %, troubles thymiques : 28,9 %, troubles névrotiques/stress et somatoformes : 13,2 %, troubles de la personnalité et comportementaux de l'adulte : 10,7 %”* (36), soit plus de la moitié de prescriptions hors

5 A noter que le texte australien est mot pour mot celui du RCP de 2009

6 Les 18% restants n'étant pas précisés

Depuis la fin des années 2000, rispéridone, olanzapine, aripiprazole et clozapine sont de plus en plus prescrits. Seul l'amisulpride décline, avec un net décrochage depuis la fin des années 90. *Gallini et al.* analysent les tendances de prescription d'antipsychotiques en France et aux Etats-Unis entre 1998 et 2008. Chaque pays a fait l'objet d'une analyse distincte, puis les analyses ont été comparées. L'amisulpride n'ayant pas reçu d'autorisation aux Etats-Unis pour le traitement de la schizophrénie, il n'a été comparé qu'aux autres antipsychotiques prescrits en France sur la même période. Entre 1998 et 2008, *Gallini et al.* évoquent "a steady increase in use of all newer drugs but amisulpride" [une augmentation constante de l'utilisation de tous les antipsychotiques de seconde génération, à l'exception de l'amisulpride] (37). Cette tendance semble se poursuivre. En se basant sur les données de remboursement de l'assurance maladie, *Rolland et al.* estiment qu'en France, entre 2007 et 2017, sur un échantillon de plus de 13 000 patients prenant un antipsychotique, les prescriptions d'amisulpride représentaient 4,7% des prescriptions (versus 19,3%, 11,9%, 8,8%, 7,5%, 6,5% respectivement pour la rispéridone, l'olanzapine, le tiapride, l'halopéridol et l'aripiprazole) (38). Le peu d'études qui lui sont consacrées est également révélateur d'une certaine perte d'intérêt pour ce traitement.

Comment expliquer ce paradoxe apparent ? Nous avons vu l'efficacité rapportée de l'amisulpride dans les premiers essais ouverts datant de plusieurs décennies et son positionnement parfois unique mais aussi parfois absent dans les recommandations. Comment expliquer alors cette perte d'usage en pratique courante ? L'efficacité de l'amisulpride est-elle différente des autres antipsychotiques ? Comment son profil de tolérance se distingue-t-il ? Pour amener des éléments de réponses, nous avons mené une revue systématique de la littérature des essais cliniques randomisés et des méta-analyses évaluant l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans le traitement de la schizophrénie.

DEUXIÈME PARTIE : MÉTHODE

1. Cible

Notre cible était les études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans le traitement de la schizophrénie.

2. Intervention

Le 08/11/2021, une requête a été faite avec le mot "amisulpride" sur PubMed, sans limite de date, en sélectionnant comme filtres :

- *Meta-Analysis*
- *Randomized Controlled Trial*

Nous avons fixé comme critères d'inclusion :

1. Études ayant fait l'objet d'au moins une analyse statistique sur l'efficacité de l'amisulpride dans la schizophrénie dans les domaines suivants :
 - Efficacité globale
 - Symptômes positifs
 - Symptômes négatifs
 - Dépression
2. Études ayant fait l'objet d'au moins une analyse statistique sur la tolérance de l'amisulpride dans la schizophrénie dans les domaines suivants :
 - Syndrome extrapyramidal
 - Syndrome métabolique
 - QTc

Lorsqu'il s'agissait d'essais de supériorité, nous avons systématiquement retenu les données en intention de traiter car les plus robuste et les moins à risque de conclure à tort à une différence significative. Lorsqu'il s'agissait d'essais de non-infériorité, nous avons retenu les données per protocole.

Lorsque des données étaient disponibles en *intention de traiter* ou en *per protocole*, nous avons systématiquement retenu les données en intention de traiter, car théoriquement plus proches de la pratique clinique.

Nous avons fixé comme critère d'exclusion :

1. Concernant le traitement : études dans lesquelles l'amisulpride est associé à un ou plusieurs autres médicaments sans qu'une analyse stratifiée ne fournisse de données propres sur l'amisulpride
2. Concernant le type d'article : reviews, systematic reviews, analyses portant sur une série d'articles choisis arbitrairement (c'est-à-dire sans mention de critères d'inclusion ou d'exclusion des articles), essais non-randomisés
3. Articles dans une autre langue que l'anglais ou le français

3. Comparateur

Les comparateurs possibles étaient :

- Placebo
- Amisulpride à un dosage différent
- Un ou plusieurs antipsychotiques de première génération
- Un ou plusieurs antipsychotiques de seconde génération

4. Critères de jugement

Pour l'efficacité :

- Pour les méta-analyses et essais randomisés contrôlés avec posologie d'amisulpride > 400mg/j : comparaison de l'efficacité entre l'amisulpride et comparateurs sur (i) l'évaluation globale (selon les critères d'évaluation de l'étude) et (ii) les symptômes positifs (selon les critères d'évaluation de l'étude)
- Pour les méta-analyses et essais randomisés contrôlés avec posologie d'amisulpride < 300mg/j : comparaison de l'efficacité entre l'amisulpride et comparateurs sur (i) les symptômes négatifs (selon les critères d'évaluation de l'étude) et (ii) la dépression (selon les critères d'évaluation de l'étude)

Pour la tolérance :

- Comparaison de la tolérance entre l'amisulpride et comparateurs sur les symptômes extrapyramidaux (selon les critères d'évaluation de l'étude)
- Comparaison de la tolérance entre l'amisulpride et comparateurs sur le syndrome métabolique (selon les critères d'évaluation de l'étude)
- Comparaison de la tolérance entre l'amisulpride et comparateurs sur l'augmentation du QTc mesurée en millisecondes

TROISIÈME PARTIE : RÉSULTATS

1. Résultats de recherche

1.1. Études incluses

Le moteur de recherche de la base de données PubMed a fourni 247 résultats. Après lecture des titres et résumés, ont été inclus 59 articles dont

- 17 méta-analyses et 34 essais randomisés contrôlés ayant évalué l'efficacité de l'amisulpride dans la schizophrénie
- 22 méta-analyses, 25 essais randomisés contrôlés ayant évalué la tolérance de l'amisulpride dans la schizophrénie

Les étapes du processus d'inclusion sont présentées dans le diagramme de flux ci-dessous :

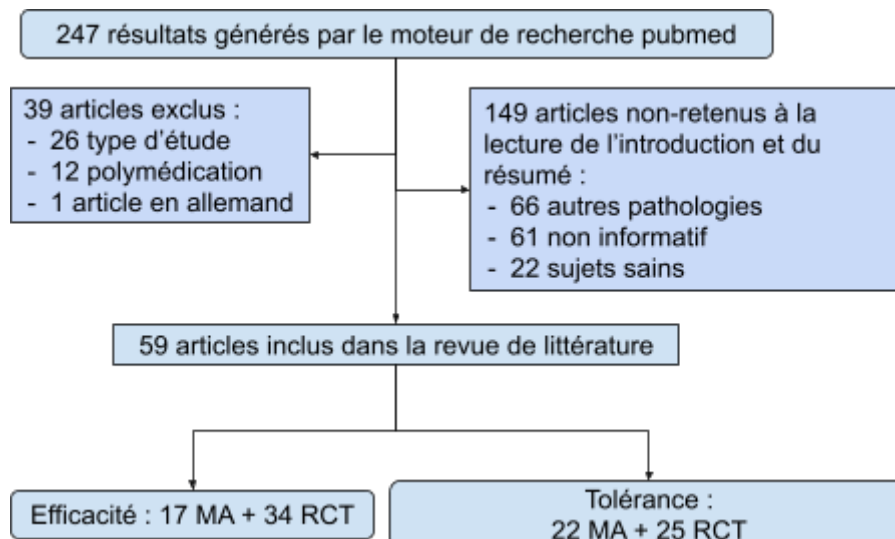


Figure 3. Diagramme de flux des articles inclus, non-retenus et exclus
MA : méta-analyse, RCT : randomised controlled trial (essai randomisé contrôlé)

Parmi les 39 études exclues :

- 26 en raison du type d'étude :
 - 10 : revue systématique de la littérature
 - 8 : revue de la littérature
 - 6 : analyse d'articles choisis arbitrairement
 - 2 : essai non randomisé
- 12 : polymédication
 - 9 études dans lesquelles l'amisulpride était prescrit en association avec une autre molécule, sans analyse statistique stratifiée sur l'amisulpride
 - 3 études dans lesquelles l'amisulpride n'a jamais analysé en dehors de son groupe de rattachement (par exemple : "les antipsychotiques de 2^{nde} génération"). Ne contient

de ce fait aucune information spécifique sur l'amisulpride

- 1 article en allemand (sans traduction en français ou anglais)

Parmi les 149 études non-retenues, nous exposons ci-dessous les principales raisons (le détail des 149 études étant fourni dans l'*annexe 2*) :

- 66 études portaient sur d'autres pathologies ou symptômes (dont 19 articles portant sur la dysthymie ou l'épisode dépressif caractérisé et 11 articles sur les nausées et vomissements)
- 61 articles se sont révélés non-informatifs (dont 48 ne comportaient aucune analyse portant sur l'efficacité ou la tolérance de l'amisulpride au regard des critères de jugement définis dans notre revue et 12 étaient des doublons)
- 22 études portaient sur des sujets sains

1.2. Critères de jugement

Pour l'efficacité :

- Les critères de jugement d'efficacité globale étaient : diminution du score à l'échelle BPRS (22 RCT et 12 MA), à l'échelle PANSS (17 RCT et 12 MA), à l'échelle CGI (24 RCT et 4 MA), amélioration du score sur toute autre échelle publiée [*“any other published scale”*] (2 MA), efficacité telle que mesurée par chacune des études [*“as defined by each of the studies”*] (2 MA), diminution du score à l'échelle AMDP (1 RCT), à l'échelle *Clinical Global Rating* (1 MA), à l'échelle *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (1 RCT), à l'échelle *Manchester Scale* (1 RCT), à l'échelle *Patient's global Impression* (1 RCT)
- Les critères de jugement d'efficacité sur les symptômes positifs étaient : diminution du score à l'échelle SAPS (6 RCT et 2 MA), à l'échelle *PANSS positive subscale* (7 RCT et 1 MA), efficacité telle que mesurée par chacune des études [*“as defined by each of the studies”*] (2 MA), amélioration du score sur toute échelle publiée [*“any published scale”*] (1 MA)
- Les critères de jugement d'efficacité sur les symptômes négatifs étaient : diminution du score à l'échelle *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (8 RCT et 6 MA), à l'échelle *PANSS negative subscale* (8 RCT et 2 MA), à l'échelle *Brief Negative Symptom Scale* (1 MA), efficacité telle que mesurée par chacune des études [*“as defined by each of the studies”*] (2 MA), amélioration du score sur toute échelle publiée ou validée [*“any published or validated scale”*] (2 MA)
- Les critères de jugement d'efficacité sur la dépression étaient : diminution du score à l'échelle MADRS (5 RCT), à l'échelle *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (5 RCT), à l'échelle *Calgary Depression Scale* (3 RCT), à l'échelle *Bech Rafaelsen Melancholia Scale* (2 RCT), à l'échelle *Beck Depression Inventory* (1 RCT), à l'échelle DRSS (1 RCT), à l'échelle *Psychotic Depression Scale* (1 RCT), prise de traitement antidépresseur (1 RCT), amélioration du score sur toute échelle publiée ou validée [*“any published or validated scale”*] (3 MA), efficacité telle que mesurée par chacune des études [*“as defined by each of the studies”*] (1 MA)

Pour la tolérance :

- Pour les symptômes extrapyramidaux les critères de jugement étaient : le score à l'échelle *Simpson Angus Scale* (19 RCT et 2 MA), à l'échelle *Abnormal Involuntary Movement Scale* (14 RCT), l'utilisation de médicaments correcteurs des symptômes extrapyramidaux (7 MA), la présence d'au moins un effet secondaire extrapyramidal (2 MA), le score à l'échelle *Extrapyramidal Rating Scale* (1 RCT), à l'échelle *Extrapyramidal Syndrome Rating Scale* (1 RCT), à l'échelle *St. Hans Rating Scale for Extrapyramidal Syndromes* (1 RCT), à la partie somatique de l'échelle AMPD [*somatic subscale of the AMDP system*] (1 RCT), tolérance extrapyramidale telle que mesurée par chacune des études [*as defined by each of the studies*] (1 MA), score sur une échelle propre à l'étude (1 RCT)
- Pour le syndrome métabolique, les critères de jugement étaient la prise de poids en kilogrammes (13 RCT et 13 MA), le taux de glycémie (5 RCT et 4 MA), de cholestérol total, parfois avec distinction du HDL et du LDL (2 RCT et 4 MA), de triglycérides (2 RCT et 3 MA), l'IMC (2 RCT et 1 MA), prévalence combinée du syndrome métabolique [*pooled metabolic syndrome prevalence*] (1 MA), taille du périmètre abdominal (1 RCT)
- Pour le QT, l'augmentation du QTc à l'ECG (exprimée en millisecondes) : 11 RCT, 5 MA

La taille des populations incluses dans les méta-analyses allaient de 53463 patients (39) à 486 patients (40) et, dans les bras amisulpride, de 1010 patients (28) à 30 patients (41).

La taille des groupes inclus dans les RCT allaient de 498 patients (42) à 20 patients (43) et, dans les bras amisulpride, de 370 patients (44) à 10 patients (43).

Dix-sept méta-analyses portaient sur l'efficacité de l'amisulpride (27,28,39–41,45–56) dont 10 à une dose \geq 400 mg (27,28,39,41,45,48,50,52–54), 4 à une dose \leq 300 mg (40,46,47,49) et 3 sans précision de la dose (51,55,56).

Douze méta-analyses analysaient l'efficacité globale de l'amisulpride (27,28,39,41,45,46,48,50,51,53,55,56) dont sept en comparaison head-to-head (28,39,41,45,46,51,53).

Trois méta-analyses analysaient l'efficacité de l'amisulpride spécifiquement sur les symptômes positifs (27,39,46).

Neuf méta-analyses comparaient l'efficacité de l'amisulpride (27,39,40,45–50) dans le traitement des symptômes négatifs.

Cinq méta-analyses comparaient l'efficacité de l'amisulpride dans le traitement de la dépression du patient schizophrène (27,39,40,46,47).

Les méta-analyses de *Zhu et al.* (45) et de *Zhang et al.* (46) étaient consacrées au traitement du premier épisode schizophrénique. Les données de la méta-analyse de *Kishimoto et al.* (54) provenaient, en ce qui concerne l'amisulpride, d'une étude n'ayant porté que sur le premier épisode schizophrénique (42).

Les RCT de *Kahn et al.* de 2008 (42) et 2018 (57) étaient consacrées au premier épisode schizophrénique. Il en allait de même pour les études qui reprenaient les données de *Kahn et al.* pour y appliquer d'autres types d'analyses, telles que :

- Pour l'étude de 2008 : *Koutsouleris et al.* (58)
- Pour l'étude de 2018 : *Sinkeviciute et al.* (59)

2. Efficacité

Nous présentons ci-dessous l'ensemble des résultats disponibles dans les études mentionnées supra au regard des critères de jugements énoncés. Afin de faciliter la lecture des résultats, lorsque l'étude indiquait une absence de différence significative d'efficacité ou de tolérance, nous ne l'avons pas systématiquement mentionnée. Par exemple, lorsque nous écrivons "*L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la palipéridone dans deux (28,39) des trois (28,39,51) méta-analyses où les deux traitements étaient comparés*" cela signifie "*Dans deux méta-analyses, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la palipéridone (28,39). Dans une, il n'avait pas une efficacité significativement différente (51)*". De même, lorsque nous écrivons "*L'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux que l'halopéridol dans 3 (27,28,39) des 4 (27,28,39,45) méta-analyses où ces traitements étaient comparés*", cela signifie "*Dans 3 méta-analyses, l'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux que l'halopéridol (27,28,39). Dans une méta-analyse, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative (46)*".

En revanche, lorsqu'une étude mentionnait à la fois des résultats retrouvant une différence significative d'efficacité et des résultats retrouvant une absence de différence significative d'efficacité, nous avons précisé la totalité des résultats, y compris l'absence de différence significative d'efficacité. Par exemple : "*Dans 1 méta-analyse, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'olanzapine en analyse en réseau, différence non retrouvée en analyse par paires (39)*".

De même, lorsque l'unique résultat disponible pour la comparaison était une absence de différence significative, nous l'avons mentionné.

L'ensemble de ces résultats sont présentés de façon synthétique dans quatre tableaux : les tableaux 1 et 2 des pages 32 et 33 pour les données d'efficacité et les tableaux 3 et 4 des pages 42 et 43 pour les données de tolérance.

2.1. Amisulpride \geq 400 mg

2.1.1. Efficacité globale

2.1.1.1. Méta-analyses

Versus placebo

L'amisulpride avait une efficacité globale significativement supérieure au placebo dans les deux méta-analyses où ils étaient comparés (28,39).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure aux antipsychotiques de première génération (analysés de façon groupée), notamment en traitement de crise ("*acute exacerbation*") (48), dans les 6 méta-analyses où ils étaient comparés (27,45,48,50,55,56).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol dans les cinq méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (28,39,45,46,51).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la chlorpromazine (28,39), à la fluphénazine (39), à la levomepromazine, la loxapine et la trifluopérazine (39).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au flupenthixol dans l'analyse par paires, différence non retrouvée dans l'analyse en réseau (39).

L'amisulpride n'avait pas d'efficacité significativement différente du clopenthixol (39), du molindone (39,45), de la thioridazine, du thiothixène, du penfluridol (39), de la pérazine (39,41), de la perphénazine, du pimozide, du sulpiride, du zuclopenthixol (39).

Versus antipsychotiques de seconde génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'aripiprazole (28,39,51), l'asenapine (28,39), le brexpiprazole, la cariprazine (39), l'ilopéridone, le lurasidone (28,39), le sertindole (28,39).

La clozapine avait une efficacité significativement supérieure à l'amisulpride dans une (28) des trois méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,51).

Six méta-analyses comparaient l'amisulpride et l'olanzapine (28,39,45,51,53,54). Dans une, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'olanzapine dans l'analyse en réseau, différence non retrouvée dans l'analyse par paires (39). Dans les autres études, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente (28,45,51,53,54).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la palipéridone dans deux (39,51) des trois méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (28,39,51).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la quétiapine dans trois (28,39,51) des cinq méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (28,39,45,51,54). Dans une méta-analyse, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure dans l'analyse en réseau, différence non retrouvée dans l'analyse par paires (45).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la rispéridone dans une (39) des six méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (28,39,45,51,54,55). Dans une méta-analyse, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la rispéridone dans l'analyse en réseau, différence non retrouvée dans l'analyse par paires (51).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au ziprasidone dans trois (28,39,51) des cinq méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (28,39,45,51,54).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de la zotépine (28,39).

2.1.1.2. Essais randomisés contrôlés

Versus placebo

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle était consacré au traitement par amisulpride des décompensations psychotiques après 60 ans (60). L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au placebo à la dose de 100 mg par jour.

Versus antipsychotiques de première génération

Huit essais comparaient l'amisulpride à l'halopéridol (42,44,61–66). Dans 5 essais, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (42,44,64–66). Il générait significativement moins d'abandons pour inefficacité (42,44). Le nombre de patients ayant au moins 50% de diminution de leur score à la PANSS était significativement supérieur (66). Cette supériorité était maintenue au-delà d'un an (44). Dans l'étude de *Boter et al.*, 40% des patients traités par amisulpride étaient en rémission à un an versus 17% pour les patients traités par halopéridol. Cette différence était statistiquement significative (66).

L'essai de *Müller et al.*, était consacré à l'efficacité de l'amisulpride en traitement de crise ("exacerbation of schizophrenia") (64). Il retrouvait une efficacité significativement supérieure de l'amisulpride à l'halopéridol stratifiée domaine par domaine, dans 4 des 5 sous-domaines de la BPRS (anxiété/dépression, anergie/symptômes négatifs ; trouble de la pensée ; hostilité/méfiance) ; la supériorité de l'amisulpride dans le cinquième domaine (agitation) était non significative (64).

Dans un essai, l'amisulpride était, selon l'échelle employée, non-inférieur (BPRS) et d'une efficacité significativement supérieur (CGI) à l'halopéridol (62).

Dans le seul essai comparant l'efficacité de l'amisulpride et du flupenthixol, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente en termes de réduction de la BPRS (67).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Dans le seul essai comparant l'efficacité de l'amisulpride et de l'aripiprazole, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à un an. Toutefois, dans le même essai, la différence de réduction du CGI entre l'amisulpride et l'aripiprazole n'était pas significative (68).

Quatre études comparaient l'amisulpride à la rispéridone (68–71). Dans une étude consacrée aux patients en phase aiguë ("*acute exacerbation of schizophrenia*"), l'amisulpride était non-inférieur à la rispéridone (69). Dans une étude consacrée aux patients en phase chronique ("*chronic schizophrenia*"), l'amisulpride était non-inférieur à la rispéridone (PANSS) et sans différence significative d'efficacité (BPRS ou CGI) (70). Le sentiment subjectif d'efficacité pour le patient était significativement supérieur pour les patients traités par amisulpride (70). Une étude pilote comparait l'amisulpride à la rispéridone pour les patients schizophrènes âgés de plus de 65 ans. Les patients traités par amisulpride ou rispéridone avaient une diminution significative de leur score à la BPRS au bout de 6 semaines. Il n'y avait en revanche aucune différence significative d'efficacité entre les deux traitements (71).

Six études comparaient l'amisulpride à l'olanzapine.

Dans 1 essai (*Johnsen et al.*) en simple aveugle, portant sur 144 patients norvégiens et autrichiens, d'une durée d'un an, utilisant la PANSS, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'olanzapine. Toutefois, dans le même essai, la différence de réduction du CGI entre l'amisulpride et l'olanzapine n'était pas significative (68).

Dans 3 essais, l'amisulpride était non-inférieur à l'olanzapine (72–74).

Kahn et al. étudiaient l'intérêt de l'amisulpride, de l'olanzapine et de la clozapine pour le traitement de patients diagnostiqués depuis moins de deux ans. Leur étude comportait 3 phases. Dans la première phase, les patients recevaient de l'amisulpride pendant 4 semaines : 56% des patients étaient en rémission à l'issue de cette première phase. Les patients qui n'étaient pas encore en rémission démarraient la phase 2 (pour une durée de 6 semaines). Ils étaient alors randomisés en double aveugle pour continuer à recevoir de l'amisulpride ou switcher vers l'olanzapine. Le switch vers l'olanzapine n'apportait pas de différence significative d'efficacité (45% et 44% des patients de la phase 2 obtiennent la rémission, réciproquement pour l'amisulpride et la l'olanzapine). Lors de la dernière phase, les patients qui n'étaient pas encore en rémission démarraient la phase 3 durant laquelle ils recevaient durant 12 semaines de la clozapine (28% de ce troisième groupe sera en rémission à l'issue des 12 semaines) (57).

Dans 1 essai en simple aveugle, portant sur 80 patients indiens, d'une durée 3 mois, l'olanzapine avait une efficacité significativement supérieure à l'amisulpride en termes de réduction de la BPRS et était sans différence significative d'efficacité en termes de réduction de la CGI (75).

Versus différents dosages d'amisulpride en efficacité globale

Lee et al. comparaient l'amisulpride 400 mg par jour à l'amisulpride 800 mg par jour en traitement de crise ("*acute exacerbation of schizophrenia*"). Il n'y avait pas de différence significative d'efficacité en termes de réduction de la PANSS ou d'amélioration de la CGI (76).

Puech et al. comparaient l'efficacité de l'amisulpride 100 mg/j à trois autres doses : 400 mg/j, 800 mg/j, 1200 mg/j. Seul l'amisulpride 800 mg/j avait une efficacité significativement supérieure à

l'amisulpride 100 mg en réduction du score à la BPRS ou la CGI (65).

2.1.2. Symptômes positifs

2.1.2.1. Méta-analyses

Versus placebo

Dans la seule méta-analyse comparant l'efficacité de l'amisulpride au placebo dans le traitement des symptômes positifs, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (39). Dans le traitement des symptômes positifs, 95% de l'effet maximal était obtenu à la dose de 537 mg/j d'amisulpride (77).

Versus antipsychotiques de première génération

Dans la seule méta-analyse comparant l'amisulpride aux antipsychotiques de première génération (analysés de façon groupée), l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (27).

Deux méta-analyses comparaient l'amisulpride à l'halopéridol dans le traitement des symptômes positifs. Dans l'une, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure et cette différence était cliniquement perceptible (amélioration du CGI-S) (46). Dans l'autre, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol dans l'analyse en réseau, différence non retrouvée dans l'analyse par paires (39).

Une méta-analyse comparait l'amisulpride à d'autres antipsychotiques de première génération (head-to-head) pour le traitement des symptômes positifs (39). Aucune différence significative d'efficacité n'a été trouvée avec la chlorpromazine, le flupenthixol, la lévomépromazine, la perphénazine, le zuclopenthixol (39).

Versus antipsychotiques de seconde génération

La méta-analyse de *Huhn et al.* comparait l'amisulpride à des antipsychotiques de seconde génération (head-to-head) pour le traitement des symptômes positifs (39). L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'aripiprazole (-0.31), au brexpiprazole (-0.52), à la cariprazine (-0.39), à l'ilopéridone (-0.40), au lurasidone (-0.36), à la quétiapine (-0.29), au sertindole (-0.29), au ziprasidone (-0.27). Les chiffres entre parenthèses correspondent aux différences moyennes standardisées (39). L'amisulpride n'avait pas d'efficacité significativement différente de l'asénapine, la clozapine, la rispéridone, l'olanzapine, la palipéridone, la zotépine (39).

2.1.2.2. Essais randomisés contrôlés

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol dans le traitement des symptômes positifs dans un (65) des quatre essais où les deux traitements étaient comparés (44,61,62,65).

Dans le seul essai comparant l'efficacité de l'amisulpride et du flupenthixol pour le traitement des symptômes négatifs, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente en réduction du score de la SAPS (67).

Versus antipsychotiques de seconde génération

L'amisulpride n'avait pas une efficacité pour le traitement des symptômes positifs significativement différente de l'aripiprazole à un an dans le seul essai où les deux traitements étaient comparés (68).

Dans les 3 essais comparant l'amisulpride et la rispéridone, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de la rispéridone en réduction du score de la PANSS positive subscale (69,70,78).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'olanzapine pour le traitement des symptômes positifs dans deux (59,68) des trois essais où les deux traitements étaient comparés (59,68,75), qu'il s'agisse de l'efficacité des symptômes positifs à un an (68) ou de l'efficacité sur les hallucinations à 12, 26, 39 et 52 semaines (résultats statistiquement significatifs à chacune de ces étapes de l'étude) (59).

Versus différents dosages d'amisulpride pour le traitement des symptômes positifs

Puech et al. comparaient l'efficacité de l'amisulpride 100 mg/j à trois autres doses : 400 mg/j, 800 mg/j, 1200 mg/j. Seul l'amisulpride 800 mg/j avait une efficacité significativement supérieure à l'amisulpride 100 mg en réduction du score de la PANSS positive subscale (65). *Lee et al.* concluaient à une absence de différence significative entre l'amisulpride 400 mg/j et 800 mg/j en termes de réduction de la PANSS positive subscale (76).

2.2. Amisulpride \leq 300 mg

2.2.1. Symptômes négatifs

2.2.1.1. Méta-analyses

Versus placebo

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au placebo dans les 5 méta-analyses les comparant (39,40,47–49). 95% de l'effet maximal était obtenu à la dose de 72 mg/j d'amisulpride (77). Il existait une corrélation significativement positive entre la diminution des symptômes négatifs à la fin de l'étude et leur sévérité à la base (40,49). *Storosum et al.*, retrouvaient une corrélation de 0,735 entre le score de base à la SANS et la diminution moyenne du score à la SANS fin de l'étude (40).

Krause et al. analysaient de façon distincte deux populations de patients avec des symptômes négatifs. Ils distinguaient d'une part les patients avec symptômes prédominants (c'est-à-dire avec peu ou pas de symptômes positifs) et d'autre part les patients avec symptômes négatifs proéminents

(c'est-à-dire avec un haut degré de symptômes négatifs). Pour les patients avec symptômes négatifs prédominants, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au placebo (47). L'amisulpride n'était pas comparé au placebo pour les patients avec symptômes négatifs proéminents.

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure aux antipsychotiques de première génération (analysés de façon groupée) dans 3 (27,45,50) des 4 méta-analyses comparant ces traitements (27,45,48,50). *Leucht et al.*, stratifiaient l'analyse de l'efficacité de l'amisulpride sur deux catégories de populations différentes. Pour les patients présentant des symptômes négatifs persistants et prédominants, il n'existait pas de différence significative d'efficacité entre l'amisulpride et les antipsychotiques de première génération. Pour les patients en crise ("*acute exacerbation*"), avec symptômes positifs francs, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure aux antipsychotiques de première génération pour le traitement des symptômes négatifs (48)

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol dans une (39) des trois méta-analyses où étaient comparés les deux traitements (39,46,47).

Dans la seule méta-analyse comparant l'amisulpride au flupenthixol, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (39).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de la chlorpromazine (39), la fluphénazine (47), la lévomépromazine, la perphénazine, le zuclopenthixol (39). La comparaison avec la fluphénazine a porté exclusivement sur des patients avec symptômes négatifs proéminents (47).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Deux méta-analyses comparaient l'amisulpride à d'autres antipsychotiques de seconde génération (head-to-head) dans le traitement des symptômes négatifs (39,47).

Dans la méta-analyse de *Huhn et al.*, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'aripiprazole (-0.18), au brexpiprazole (-0.25), à la cariprazine (-0.18), à l'ilopéridone (-0.28), au lurasidone (-0.22), à la quétiapine (-0.19), au ziprasidone (-0.17). Les chiffres entre parenthèses correspondent aux différences moyennes standardisées (39).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de l'asénapine, la clozapine (39), l'olanzapine (39,53), la palipéridone, la rispéridone, le sertindole, la zotépine (39). L'étude de *Krause et al.* comparait l'amisulpride et l'olanzapine pour les patients avec symptômes négatifs prédominants : il n'y avait pas de différence significative d'efficacité entre les deux molécules (47).

L'amisulpride était significativement supérieur au ziprasidone dans une (39) des deux méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (39,47).

2.2.1.2. Essais randomisés contrôlés

Versus placebo

Dans les 4 essais comparant l'amisulpride au placebo, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (43,79–81). Cette différence était également statistiquement significative dans chacun des 5 sous-domaines de la SANS, pris un à un : retrait ou pauvreté affective (79) ; alogie (79,80) ; avolition, apathie (43,79,80) ; anhédonie, retrait social (79) ; attention (43,79,80). Cette différence était cliniquement perceptible (amélioration du CGI) (79,81). Les doses qui ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des symptômes négatifs sont :

- 50 mg par jour (81)
- 100 mg par jour (79–81)
- 300 mg par jour (80)

La différence d'efficacité entre le groupe 50 mg et le groupe 100 mg n'était pas statistiquement significative (81). *Puech et al.* comparaient l'efficacité de l'amisulpride 100 mg/j à trois autres doses : 400 mg/j, 800 mg/j, 1200 mg/j. Aucune dose n'était significativement plus efficace que l'autre dans la réduction des symptômes négatifs (65).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol pour le traitement des symptômes négatifs dans trois (44,61,62) des cinq essais où les deux traitements étaient comparés (44,61,62,65,82).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride à la fluphenazine dans le traitement des symptômes négatifs, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure (83).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Dans le seul essai comparant l'amisulpride à l'aripiprazole dans le traitement des symptômes négatifs, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente à un an (68).

Dans les 4 essais comparant l'amisulpride et l'olanzapine dans le traitement des symptômes négatifs, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente (68,75,84,85), que soit en termes de diminution des scores aux échelles PANSS negative subscale (84,85), SANS (75,85) ou CGI (75,84), y compris à un an (68).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de la rispéridone sur les symptômes négatifs dans les quatre essais où ces traitements étaient comparés (69,70,78,86).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride au ziprasidone dans le traitement des symptômes négatifs, l'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente, que ce soit au regard de la PANSS negative subscale ou de la CGI (87).

2.2.2. Dépression

2.2.2.1. Méta-analyses

Versus placebo

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure dans les 3 méta-analyses où ils étaient comparés (39,40,47). La méta-analyse de *Krause et al.* était stratifiée sur les patients avec symptômes négatifs prédominants (c'est-à-dire avec peu ou pas de symptômes positifs) (47).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure aux antipsychotiques de première génération (analysés de façon groupée) dans la seule méta-analyse les comparant (27).

Trois méta-analyses comparaient l'amisulpride à un ou plusieurs autres antipsychotiques de première génération (head-to-head) dans le traitement de la dépression (39,46,47).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol (39,46), à la chlorpromazine, au flupenthixol (39). Pour les patients avec symptômes négatifs proéminents, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la fluphénazine (47).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente du clopenthixol, de la loxapine, du molindone, de la pérazine, du penfluridol, de la perphénazine, du pimozide, du sulpiride, du thiothixène, de la trifluopérazine, du zuclopenthixol (39).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Deux méta-analyses comparaient l'amisulpride à d'autres antipsychotiques de seconde génération (head-to-head) dans le traitement de la dépression du patient schizophrène (39,47). Dans la méta-analyse de *Huhn et al.*, l'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au brexpiprazole (-0.28), au lurasidone (-0.24), à la quétiapine (-0.21), au sertindole (-0.33), au ziprasidone (-0.23). Les chiffres entre parenthèses correspondent aux différences moyennes standardisées (39).

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la rispéridone dans l'analyse en réseau, différence non retrouvée dans l'analyse par paires (39).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de l'aripiprazole, l'asenapine, la cariprazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la zotépine (39).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de l'olanzapine pour les patients avec symptômes négatifs prédominants (47).

2.2.2.2. Essais randomisés contrôlés

Versus placebo

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure au placebo pour de traitement de la dépression dans les deux essais où ils étaient comparés (43,81). Cette amélioration était cliniquement perceptible (amélioration du CGI) (81). Les doses de 50 mg/j et 100 mg/j avaient fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la dépression du patient schizophrène (81).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à l'halopéridol sur les symptômes dépressifs dans les deux essais où étaient comparés ces deux traitements (44,63).

Une seule étude compare l'amisulpride au flupenthixol, celle de *Wetzel et al.* (67). Elle était consacrée au traitement des symptômes positifs avec 1000 mg/j d'amisulpride versus 25 mg/j de flupenthixol. Cette étude a été réanalysée par une autre équipe : *Müller et al.* en 2002 (88). Dans cette dernière étude, l'amisulpride est significativement supérieur au flupenthixol dans le traitement de la dépression du patient schizophrène présentant une symptomatologie positive prédominante (88)

Versus antipsychotiques de seconde génération

L'amisulpride avait une efficacité significativement supérieure à la rispéridone dans le traitement de la dépression du patient schizophrène dans un (86) des deux essais où ils étaient comparés (69,86).

L'amisulpride n'avait pas une efficacité significativement différente de l'olanzapine dans le traitement de la dépression du patient schizophrène, dans les deux essais où ils étaient comparés, que ce soit en termes de diminution des score aux échelles CDS (84), MADRS (74) ou CGI (84).

Tableau 1. Synthèse des résultats de comparaisons portant sur l'efficacité de l'amisulpride versus placebo et antipsychotiques de première génération dans le traitement de la schizophrénie

AMI vs	PBO	APG	HALO	CPX	CPZ	FLUPH	FPX	LEVO	LOXA	MOL	PEN	PER A	PERP H	PIMO	SUL	THIOR	THIOT	TRI	ZUC	
<i>Efficacité globale</i>																				
MA	2/2	6/6	5/5	0/1	2/2	1/1	1*/1	1/1	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/1	0/1
RCT	-	-	5+1*/8	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Symptômes positifs</i>																				
MA	1/1	1/1	1+1*/2	-	0/1	-	0/1	0/1	-	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	0/1
RCT	-	-	1/4	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Symptômes négatifs</i>																				
MA	5/5	3+1*/4	1/3	-	0/1	0/1	1/1	0/1	-	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	0/1
RCT	4/4	-	3/5	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Dépression</i>																				
MA	3/3	1/1	2/2	0/1	1/1	1/1	1/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	-	0/1	0/1	0/1	0/1
RCT	2/2	-	2/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Légende : AMI : amisulpride, APG : groupe "antipsychotiques de première génération", CPX : clopenthixol, CPZ : chlorpromazine, FLUPH : fluphénazine, FPX : flupenthixol, HALO : halopéridol, LEVO : lévomépromazine, LOXA : loxapine, MOL : molindone, PBO : placebo, PEN : penfluridol, PERA : Pérezazine, PERPH : perphénazine, PIMO : pimozide, SUL : sulpiride, THIOR : thioridazine, THIOT : thiothixène, TRI : trifluopérazine, ZUC : zuclopenthixol

	Désigne une comparaison où tous les résultats retrouvaient une supériorité significative de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où certains résultats retrouvaient une supériorité significative de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où aucun résultat ne retrouvait une différence significative d'efficacité

* : désigne une étude comportant à la fois des résultats retrouvant une efficacité significativement supérieure et des résultats retrouvant une absence de différence significative d'efficacité (e.g. supériorité en méta-analyse en réseau, absence de différence en méta-analyse par paires)

NB : Aucune méta-analyse, aucun essai randomisé contrôlé n'avait fait la preuve d'une efficacité significativement supérieure du placebo ou d'un antipsychotique de première génération comparé à l'amisulpride, sur aucun des critères de jugement d'efficacité. Donc, par exemple dans ce tableau, "0/1" signifie "la seule étude qui effectue cette comparaison n'a retrouvé aucune différence significative d'efficacité". De même, 3/5" signifie "3 études sur 5 ont retrouvé une efficacité significativement supérieure, les deux autres études n'ont retrouvé aucune différence significative d'efficacité"

Tableau 2. Synthèse des résultats de comparaisons portant sur l'efficacité de l'amisulpride versus antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie

AMI vs	ARI	ASE	BRE	CAR	CLO	ILO	LUR	OLA	PAL	QUE	RIS	SE R	ZIP	ZOT
<i>Efficacité globale</i>														
MA	3/3	2/2	1/1	1/1	<u>0/3 (1)</u>	2/2	2/2	0+1*/6	2/3	3+1*/5	1+1*/6	2/2	3/5	0/2
RCT	1*/1	-	-	-	-	-	-	1*+1**/5	-	-	1*/3	-	-	-
<i>Symptômes positifs</i>														
MA	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1
RCT	0/1	-	-	-	-	-	-	2/3	-	-	0/3	-	-	-
<i>Symptômes négatifs</i>														
MA	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/3	0/1	1/1	0/1	0/1	1/2	0/1
RCT	0/1	-	-	-	-	-	-	0/4	-	-	0/4	-	0/1	-
<i>Dépression</i>														
MA	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	-	1/1	0/2	0/1	1/1	1*/1	1/1	1/1	0/1
RCT	-	-	-	-	-	-	-	0/2	-	-	1/2	-	-	-

Légende : AMI : amisulpride, ARI : aripiprazole, ASE : asénapine, BRE : brexpiprazole, CAR : cariprazine, CLO : clozapine, ILO : ilopéridone, LUR : lurasidone, OLA : olanzapine, PAL : palipéridone, QUE : quétiapine, RIS : rispéridone, SER : sertindole, ZIP : ziprasidone, ZOT : zotépine.

	Désigne une comparaison où tous les résultats trouvaient une supériorité significative de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une supériorité significative de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où aucun résultat ne retrouvait une différence significative d'efficacité
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une supériorité significative du comparateur

- Les études ne trouvant pas de différence significative d'efficacité ne sont pas mentionnées. Donc, par exemple, 3/5 signifie "3 études sur 5 ont retrouvé une efficacité significativement supérieure, les deux autres études n'ont retrouvé aucune différence significative d'efficacité"
- * : désigne une étude comportant à la fois des résultats trouvant une efficacité significativement supérieure et des résultats trouvant une absence de différence significative d'efficacité (e.g. supériorité en méta-analyse en réseau, absence de différence en méta-analyse par paires)
- ** : désigne une étude comportant à la fois des résultats trouvant une infériorité significative et des résultats trouvant une absence de différence significative d'efficacité (e.g. supériorité en réduction du score à l'échelle BPRS, absence de différence de réduction du score à l'échelle CG).
- Le chiffre souligné désigne la présence d'une étude dans laquelle l'amisulpride est significativement inférieur. Pour la clozapine, en efficacité globale "0/3 (1)" signifie donc "une méta-analyse retrouve une supériorité significative de la clozapine et deux méta-analyses ne retrouvent aucune différence"
- Parmi les RCT comparant l'amisulpride versus l'olanzapine en efficacité globale, il y avait à la fois des études trouvant une supériorité significative de l'amisulpride et des études trouvant une supériorité significative de l'olanzapine. La case correspondante dans le tableau est donc bicolore orange / vert clair.

3. Tolérance

3.1. Symptômes extrapyramidaux

3.1.1. Méta-analyses

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets extrapyramidaux entre l'amisulpride et le placebo dans les 5 méta-analyses où ils étaient comparés (28,39,47,48,50). Selon *LIn, et al.*, la probabilité de symptômes extrapyramidaux à un an pour l'amisulpride était de 11% (95% CI 0.06 - 0.21) (89).

Versus antipsychotiques de première génération

Quatre méta-analyses comparaient l'amisulpride aux antipsychotiques de première génération (analysés de façon groupée) (27,48,50,56). Dans 3 méta-analyses, l'amisulpride était significativement moins pourvoyeur d'effets extrapyramidaux que les antipsychotiques de première génération (48,50,56). Dans une méta-analyse comparant l'amisulpride aux antipsychotiques de première génération de faible puissance ("*low-potency first generation antipsychotics*"), définis comme les antipsychotiques de première génération possédant une puissance équivalente ou inférieure à la chlorpromazine, l'amisulpride n'avait pas montré de différence significative en termes de symptômes extrapyramidaux. En ce qui concerne l'amisulpride, l'analyse statistique reposait sur une seule étude portant sur 30 patients, la molécule de comparaison n'étant pas précisée au-delà de son appartenance au groupe "*low-potency first generation antipsychotic*") (27).

Dans 3 méta-analyses sur 4, l'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux que l'halopéridol (27,28,39).

Dans la seule méta-analyse comparant l'amisulpride au clopenthixol, le flupenthixol, la loxapine, le pimozide, le thiothixène, le zuclopenthixol en termes d'effets extrapyramidaux, l'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux (39).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'utilisation de médicaments correcteurs des syndromes extrapyramidaux entre l'amisulpride et la chlorpromazine (28,39), la fluphénazine (39), la levopromazine (39), le penfluridol (39), la pérazine (39,41), la thioridazine (39), la trifluphénazine (39).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Six méta-analyses (27,28,39,41,51,90) comparaient l'amisulpride à d'autres antipsychotiques de seconde génération au regard de la tolérance extrapyramidale.

L'amisulpride générait significativement plus de symptômes extrapyramidaux que la clozapine dans les 3 méta-analyses qui comparaient ces deux traitements (28,39,51).

Six méta-analyses comparaient l'amisulpride à l'olanzapine. Dans 5 méta-analyses (dont celle de *Leucht et al.* qui porte sur 43049 patients), il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets

extrapyramidaux (28,39,53,54,90). Pour *Bai et al.*, dans une méta-analyse portant sur 6418 patients chinois, l'amisulpride générait significativement plus de symptômes extrapyramidaux que l'olanzapine (51).

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets extrapyramidaux entre l'amisulpride et l'aripiprazole (28,39,51), l'asénapine (28,39), le brexpiprazole (39), la cariprazine (39), l'ilopéridone (28,39), le lurasidone (28,39), la palipéridone (28,39,51), la quétiapine (28,39,51,54), la rispéridone (28,39,51,54,90), le sertindole (28,39), le ziprasidone (28,39,51,54,90), la zotépine (28,39).

3.1.2. Essais randomisés contrôlés

Aux doses de 50 mg/j (81), 100 mg/j (60,80,81) ou 300 mg/j (80), il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et le placebo en termes de symptômes extrapyramidaux.

Il n'y avait pas de différences significatives en termes de symptômes extrapyramidaux entre l'amisulpride 100 mg/j et l'amisulpride 400 mg/j, 800 mg/j ou 1200 mg/j (65). Il n'y avait pas de différences significatives en termes de symptômes extrapyramidaux entre l'amisulpride 400 mg/j et l'amisulpride 800 mg/j (76).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux que l'halopéridol dans cinq (44,61–63,65) des six essais où les deux traitements étaient comparés (44,61–63,65,82).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride au flupenthixol, l'amisulpride générait significativement moins de symptômes extrapyramidaux (88).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Il n'y avait pas de différence significative en termes de symptômes extrapyramidaux entre l'amisulpride et la rispéridone dans les 3 essais où les deux traitements étaient comparés (69,70,86).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride et l'olanzapine en termes de symptômes extrapyramidaux, il n'y avait pas de différence significative (84).

3.2. Syndrome métabolique

3.2.1. Méta-analyses

La méta-analyse de *Pilinger et al.* n'avait porté, en ce qui concerne l'amisulpride, que sur des doses \geq 400 mg (91).

Versus placebo

Cinq méta-analyses sur 6 mettaient en exergue une prise de poids significative pour les patients traités par amisulpride comparé au placebo (28,39,50,92,93). Une méta-analyse ne retrouvait pas de changement significatif pour les patients traités par amisulpride versus placebo que ce soit en termes de prise de poids, de cholestérol total, de LDL cholestérol, de triglycérides ou de glycémie (91).

Selon *Vancampfort et al.*, les patients traités par amisulpride avaient un risque significativement supérieur de développer un syndrome métabolique comparé aux patients n'ayant jamais pris d'antipsychotiques (94)

Versus antipsychotiques de première génération

Une méta-analyse était consacrée au risque de développer un syndrome métabolique. Il n'y avait pas de différence significative de risque de développer un syndrome métabolique pour les patients traités par amisulpride comparé aux antipsychotiques de première génération (94). Dans une méta-analyse comparant l'amisulpride aux antipsychotiques de première génération de faible puissance ("*low-potency first generation antipsychotics*"), l'amisulpride n'avait pas montré de différence significative en termes de prise de poids (27).

L'amisulpride faisait prendre significativement plus de poids que l'halopéridol dans deux (27,50) des six méta-analyses où ces traitements étaient comparés (27,28,39,46,50,91) .

Il n'y avait pas de différence significative en termes de cholestérol total ou de glycémie entre l'amisulpride et l'halopéridol (46,91). L'amisulpride faisait augmenter significativement plus le taux de triglycérides que l'halopéridol dans une (46) des deux méta-analyses où ces traitements étaient comparés (46,91).

L'amisulpride faisait prendre significativement moins de poids que la chlorpromazine dans les deux méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39).

Deux méta-analyses comparaient l'amisulpride à plusieurs antipsychotiques de première génération en termes de prise de poids : il n'y avait pas de différence significative en termes de prise de poids avec le clopenthixol (39), le flupenthixol (39,91), la fluphénazine (91), la levopromazine, la loxapine, le molindone, la pérazine, le sulpiride, la trifluopérazine, le zuclopenthixol (39).

Versus antipsychotiques de seconde génération

La méta-analyse de *Vancampfort et al.* (94) comparait le risque de syndrome métabolique de six antipsychotiques de seconde génération (amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone). Les patients traités par amisulpride avaient un risque significativement inférieur de développer un syndrome métabolique par rapport aux patients traités par clozapine et olanzapine. Aucune différence significative de risque de développer un syndrome métabolique n'avait pu être mise en exergue pour les patients traités par amisulpride versus aripiprazole, rispéridone ou quétiapine (94).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que l'olanzapine dans 7 (28,39,51,53,54,91,94) des 8 méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,51–

54,91,94). Dans une méta-analyse, les résultats dépendaient de la durée des études. *Rummel-Kluge et al.*, distinguaient d'une part les études ≤ 12 semaines où on ne retrouve pas de différence significative en termes de prise de poids entre l'amisulpride et l'olanzapine ; et d'autre part, les études > 12 semaines dans lesquelles l'amisulpride fait significativement prendre moins de poids que l'olanzapine (52).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que le sertindole et la zotépine dans les 3 méta-analyses où ces traitements étaient comparés à l'amisulpride (28,39,91).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que la clozapine dans deux (28,91) des quatre méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39,51,91). Dans une méta-analyse, l'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids dans l'analyse par paires, différence non retrouvée dans l'analyse en réseau (51)

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que l'iloperidone dans deux (28,39) des trois méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39,91).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que la quétiapine dans deux (28,39) des cinq méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39,51,54,91).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que la rispéridone dans deux (28,54) des six méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,51,52,54,91). Dans 1 méta-analyse, les résultats dépendaient de la durée des études. *Rummel-Kluge et al.*, distinguent d'une part les études ≤ 12 semaines dans lesquelles l'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que la rispéridone et d'autre part, les études > 12 semaines où on ne retrouvait pas de différence significative en termes de prise de poids entre l'amisulpride et la rispéridone (52).

L'amisulpride faisait significativement prendre moins de poids que la palipéridone dans une (28) des quatre méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,51,91).

L'amisulpride faisait significativement prendre plus de poids que le ziprasidone dans une (39) des cinq méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,51,54,91).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de prise de poids avec l'aripiprazole (28,39,51,91), l'asenapine (28,39,91), le brexpiprazole (39,91), la cariprazine (39,91), le lurasidone (28,39,91).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de cholestérol total entre l'amisulpride et l'aripiprazole, le brexpiprazole, la cariprazine, la clozapine, l'iloperidone, le lurasidone, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone, le sertindole et le ziprasidone (91).

Les patients traités par amisulpride avaient un taux de cholestérol significativement inférieur aux patients traités par olanzapine dans une (53) des trois méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (52,53,91).

Il n'existait pas de différence significative en termes de HDL cholestérol entre l'amisulpride et l'aripiprazole, le brexpiprazole, la cariprazine, le lurasidone, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et le ziprasidone (91).

Il n'y avait pas de différence significative en termes de triglycérides entre l'amisulpride et l'aripiprazole, le brexpiprazole, la cariprazine, l'iloperidone, le lurasidone, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone, le sertindole, le ziprasidone et la zotépine (91).

Le taux de triglycérides était significativement inférieur pour les patients traités par amisulpride versus ceux qui sont traités par clozapine (91).

Il n'existait pas de différence significative en termes de glycémie entre l'amisulpride et l'aripiprazole, l'asenapine, le brexpiprazole, la cariprazine, l'iloperidone, le lurasidone, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone, le sertindole et le ziprasidone (91).

Les patients traités par amisulpride avaient un taux de glycémie significativement inférieur aux patients traités par olanzapine dans une (53) des trois méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (52,53,91).

La glycémie était significativement inférieure pour les patients traités par amisulpride versus ceux qui sont traités par clozapine ou zotépine (91).

Les résultats *supra* concernant les taux de cholestérol, de triglycérides ou de glycémie sont tirés de la méta-analyse de *Pillinger et al.* 2019 (91) consacrée à la question du risque de syndrome métabolique pour le patient schizophrène. Ils ont inclus plus de 25.000 patients. Nous reproduisons ci-dessous le tableau qui résume leurs conclusions.

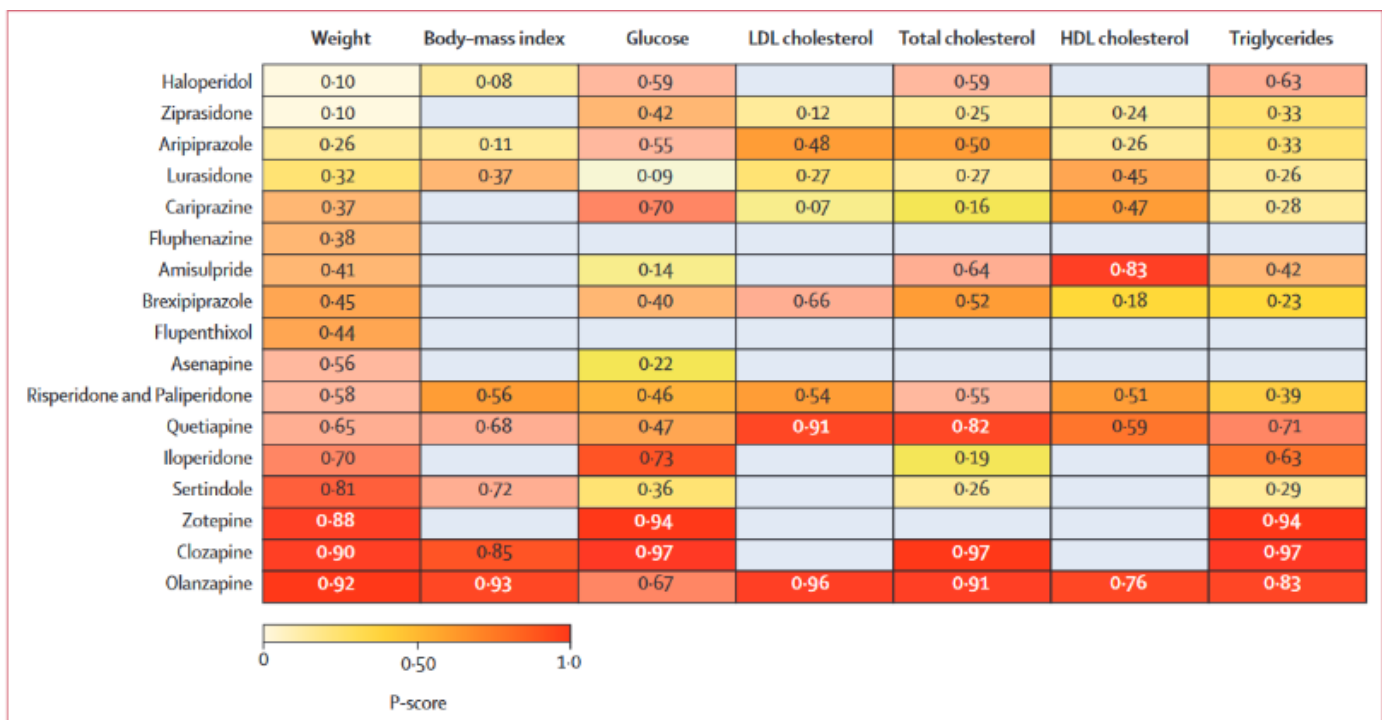


Figure 3: Heat map of antipsychotic drugs ranked according to associated degree of alteration in bodyweight, body-mass index, and metabolic parameters. Numbers reflect P-score, which rank antipsychotics on a continuous scale from 0 to 1. A higher P-score indicates a greater increase in the metabolic parameter, with the exception of HDL cholesterol, for which a higher P-score indicates a smaller increase. Grey squares indicate that data were not available.

Figure 4. Syndrome métabolique dans la schizophrénie en fonction du traitement, selon Pillinger et al.

Autres informations

La prise de poids sous amisulpride à 10 semaines était en moyenne de 0.8 kg versus 1.08, 2.1, 4.15 et 4.45 (respectivement pour l'halopéridol, la rispéridone, l'olanzapine et la clozapine) (50). Selon *Leucht et al.*, cette prise de poids était peu dépendante de la dose. Ils l'estimaient à 1,40 kg en moyenne à 6 mois et en moyenne 2,15 kg à un an (quelle que soit la dose) ou 2,29 kg (en excluant toutes les doses inférieures à 400 mg/j) (92).

Selon *Lin et al.*, la probabilité annuelle de prise de poids ou de développer un diabète pour les patients schizophrènes traités par amisulpride était respectivement de 0.22 (95% CI 0.08 - 0.48) et 0.04 (95% CI 0.01 - 0.16) (89).

Deux méta-analyses portaient sur la question de savoir si le fait de changer d'antipsychotique au profit de l'amisulpride permet une perte de poids (93,95).

Selon *Siskind et al.*, le fait de changer d'antipsychotique au profit de l'amisulpride ne générait pas de changement significatif de poids (95). Pour *Bak et al.*, si l'amisulpride était introduit en relais d'un autre traitement antipsychotique, il engendrait à court terme une faible prise de poids et, à long terme (16 à 38 semaines), une perte de poids (93).

3.2.2. Essais randomisés contrôlés

Versus placebo

L'amisulpride générait significativement plus de prise de poids que le placebo dans le seul essai où ils étaient comparés (79).

La prise de poids n'était pas dose dépendante dans les deux essais qui comparaient la prise de poids en fonction de la dose. Selon *Puech et al.*, il n'y avait pas de différence significative de prise de poids entre l'amisulpride 100 mg/j et l'amisulpride 400 mg/j, 800 mg/j ou 1200 mg/j (65). Selon *Lee et al.*, il n'y avait pas de différence significative de prise de poids entre l'amisulpride 400 mg/j et l'amisulpride 800 mg/j (76).

Selon *Kahn et al.*, dans une étude ayant duré un an, les patients traités par amisulpride prenaient en moyenne 1.3 kg par mois (versus 1.0, 1.7, 1.5, 0.8 pour les patients traités par halopéridol, olanzapine, quétiapine et ziprasidone respectivement) (42).

Versus antipsychotiques de première génération

L'amisulpride ne générait pas significativement plus de prise de poids que l'halopéridol dans les 2 essais où les deux traitements étaient comparés (62,65).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride au flupenthixol, il n'y avait pas de différence significative de prise de poids (67).

Versus antipsychotiques de seconde génération

Dans le seul essai comparant l'amisulpride et l'aripiprazole en termes de syndrome métabolique, il n'y avait pas de différence significative à un an, que ce soit en termes de poids, IMC, tour de taille, tour de hanche, glycémie, cholestérol total, LDL cholestérol ou triglycérides (68).

L'amisulpride générait significativement moins de prise de poids que l'olanzapine dans cinq (72–75,85) des sept essais où les deux traitements étaient comparés (68,72–75,84,85).

Il y avait significativement moins de patients qui ont une prise de poids > 7% de leur poids de base pour les patients traités par amisulpride versus olanzapine au bout de 6 mois de traitement (72–74).

Il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine, en termes d'IMC (68,74).

Il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine, en termes de tour de taille (68), tour de hanche (68), LDL cholestérol (68), HDL cholestérol (84).

Il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine, en termes de glycémie (68,84), cholestérol total (68,84) ou triglycérides (68,84). L'étude de *Johnsen et al.* a duré un an (68).

Le risque de développer une glycémie au-delà des normes internationales (glycémie > 1,26 g/L) était significativement inférieur pour l'amisulpride comparé à l'olanzapine (73).

L'amisulpride générait significativement moins de prise de poids que la rispéridone dans deux (69,86) des trois essais où les deux traitements étaient comparés (69,70,86). Dans l'étude de *Sechter et al.*, il n'y avait pas de différence significative de prise de poids à 6 mois entre les patients traités par amisulpride et ceux traités par rispéridone. Toutefois, le nombre de patients ayant une prise de poids \geq 7% de leur poids de base à 6 mois était significativement inférieur pour les patients traités par amisulpride versus ceux traités par rispéridone (70).

3.3. QTc

3.3.1. Méta-analyses

Quatre méta-analyses comparaient l'amisulpride à un ou plusieurs autres antipsychotiques au regard de l'allongement du QTc (28,39,53,96).

L'amisulpride générait significativement plus d'augmentation du QTc que le placebo, l'aripiprazole, l'halopéridol, l'iloperidone, la lurasidone dans les deux méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39).

Comparé au placebo, l'amisulpride allongeait le QTc d'en moyenne de 14,1 ms comparé au placebo (différence moyenne standardisée) (39).

Dans la seule méta-analyse comparant l'amisulpride au brexpiprazole et à la cariprazine, l'amisulpride générait significativement plus d'augmentation du QTc (39).

L'amisulpride générait significativement plus d'augmentation du QTc que la rispéridone dans deux (28,39) des trois méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,96) .

L'amisulpride générait significativement plus d'augmentation du QTc que l'olanzapine dans deux (28,39) des trois méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39,53). Selon *Men et al.*, l'amisulpride ne générait pas significativement plus de QTc anormaux que l'olanzapine (53).

Selon *Leucht et al.*, l'amisulpride ne générait pas de différence significative d'augmentation du QTc comparé à la palipéridone ou quétiapine (28). Selon *Huhn et al.*, l'amisulpride générait significativement plus d'augmentation du QTc que la palipéridone ou la quétiapine (39).

L'augmentation du QTc n'était pas significativement différente entre les patients traités par amisulpride et ceux traités par asenapine ou ziprasidone dans les deux méta-analyses où les deux traitements étaient comparés (28,39).

L'amisulpride générait significativement moins d'augmentation du QTc que le sertindole dans une (39) des deux méta-analyses où ces traitements étaient comparés (28,39).

3.3.2. Essais randomisés contrôlés

Dans le seul essai comparant l'amisulpride et l'aripiprazole en termes d'augmentation du QTc, il n'y avait pas de différence significative à un an (68).

Il n'y avait pas de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine en termes de QTc dans les trois essais où les deux traitements étaient comparés (68,75,84), y compris à un an (68).

Dans le seul essai comparant l'amisulpride et la rispéridone en termes d'augmentation du QTc, il n'y avait pas de différence significative à un an (69).

Tableau 3. Synthèse des résultats de comparaisons portant sur la tolérance de l'amisulpride versus placebo et antipsychotiques de première génération dans le traitement de la schizophrénie

AMI vs	PBO	APG	HALO	CPX	CPZ	FLUPH	FPX	LEVO	LOXA	MOL	PEN	PERA	PIMO	SUL	THIOR	THIOT	TRI	ZUC
<i>Symptômes extrapyramidaux</i>																		
MA	0/5	3/4	3/4	1/1	0/1	0/1	1/1	0/1	1/1	-	0/1	0/2	1/1	-	0/1	1/1	0/1	1/1
RCT	0/3	-	5/6	-	-	-	1/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Prise de poids</i>																		
MA	<u>0/6 (5)</u>	0/2	<u>0/6 (2)</u>	0/1	2/2	0/1	0/2	0/1	0/1	0/1	-	0/1	-	0/1	-	-	0/1	0/1
RCT	<u>0/1 (1)</u>	-	0/2	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>QTc</i>																		
MA	<u>0/2 (2)</u>	-	<u>0/2 (2)</u>	-	-	-	0/1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RCT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Légende : AMI : amisulpride, APG : groupe "antipsychotiques de première génération", CPX : clopenthixol, CPZ : chlorpromazine, FLUPH : fluphénazine, FPX : flupenthixol, HALO : halopéridol, LEVO : lévomépromazine, LOXA : loxapine, MOL : molindone, PBO : placebo, PEN : penfluridol, PERA : pérazine, PIMO : pimozide, SUL : sulpiride, THIOR : thioridazine, THIOT : thiothixène, TRI : trifluopérazine, ZUC : zuclopenthixol

	Désigne une comparaison où tous les résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où aucun résultat ne trouvait une différence significative de tolérance
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure du comparateur
	Désigne une comparaison où tous les résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure du comparateur

- Les études ne trouvant pas de différence significative de tolérance ne sont pas mentionnées. Donc, par exemple, 3/4 signifie "3 études sur 4 ont retrouvé une tolérance significativement supérieure, la quatrième n'a retrouvé aucune différence significative de tolérance"
- Les chiffres soulignés indiquent qu'ils comportent des résultats dans lesquels la tolérance de l'amisulpride est significativement inférieure. Par exemple, "0/6 (5)" signifie "l'amisulpride n'a été supérieur dans aucune des 6 études consacrées à ce sujet. Il est significativement inférieur dans 5 des études et sans différence significative pour la 6ème étude"

Tableau 4. Synthèse des résultats de comparaisons portant sur la tolérance de l'amisulpride versus antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie

AMI vs	ARI	ASE	BRE	CAR	CLO	ILO	LUR	OLA	PAL	QUE	RIS	SER	ZIP	ZOT
<i>Symptômes extrapyramidaux</i>														
MA	0/3	0/2	0/1	0/1	0/3 (3)	0/2	0/2	0/6 (1)	0/3	0/4	0/5	0/2	0/5	0/2
RCT	-	-	-	-	-	-	-	0/1	-	-	0/3	-	-	-
<i>Prise de poids</i>														
MA	0/4	0/3	0/2	0/2	2+1*/4	2/3	0/3	7+1*/8	1/4	2/5	2+1*/6	3/3	0/5 (1)	3/3
RCT	0/1	-	-	-	-	-	-	5/7	-	-	2+1*/3	-	-	-
<i>QTc</i>														
MA	0/2 (2)	0/2	0/1 (1)	0/1 (1)	-	0/2 (2)	0/2 (2)	0/3 (2)	0/2 (1)	0/2 (1)	0/3 (2)	1/2	0/2	-
RCT	0/1	-	-	-	-	-	-	0/3	-	-	0/1	-	-	-

Légende : AMI : amisulpride, ARI : aripiprazole, ASE : asénapine, BRE : brexpiprazole, CAR : cariprazine, CLO : clozapine, ILO : iloperidone, LUR : lurasidone, OLA : olanzapine, PAL : palipéridone, QUE : quétiapine, RIS : rispéridone, SER : sertindole, ZIP : ziprasidone, ZOT : zotépine

	Désigne une comparaison où tous les résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure de l'amisulpride
	Désigne une comparaison où aucun résultat ne trouvait une différence significative de tolérance
	Désigne une comparaison où certains résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure du comparateur
	Désigne une comparaison où tous les résultats trouvaient une tolérance significativement supérieure du comparateur

- Les études ne trouvant pas de différence significative de tolérance ne sont pas mentionnées. Donc, par exemple, 5/7 signifie "5 études sur 7 ont retrouvé une tolérance significativement supérieure, les 2 autres n'ont retrouvé aucune différence significative de tolérance"
- * : désigne une étude comportant à la fois des résultats trouvant une tolérance significativement supérieure et des résultats trouvant une absence de différence (e.g. tolérance supérieure en méta-analyse en réseau, absence de différence en méta-analyse par paires).
- Les chiffres soulignés indiquent qu'ils comportent des résultats dans lesquels la tolérance de l'amisulpride est significativement inférieure. Par exemple, "0/3 (2)" signifie "la tolérance de l'amisulpride n'a été supérieure dans aucune des 3 études consacrées à ce sujet. Elle est significativement inférieure dans 2 des études et sans différence significative pour 1 étude".

QUATRIÈME PARTIE : DISCUSSION

1. Discussion de la revue systématique

Notre travail consistait à évaluer à évaluer l'état de l'art sur l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans le traitement de la schizophrénie. Nous avons effectué une revue systématique de la littérature des essais cliniques randomisés et des méta-analyses évaluant ces paramètres en fonction de critères d'évaluation précis (pour l'efficacité : évaluation globale, efficacité sur les symptômes positifs, les symptômes négatifs, la dépression ; pour la tolérance : symptômes extrapyramidaux, syndrome métabolique, augmentation du QTc).

1.1. Résumé des résultats principaux

1.1.1. Efficacité globale

En efficacité globale, qui est le critère le plus évalué, l'amisulpride s'est montré significativement supérieur, dans la majorité des comparaisons, versus les APG (antipsychotiques de première génération) et à 11 des 14 ASG (antipsychotiques de seconde génération) auxquels il a été comparé. Les comparaisons entre l'amisulpride et l'olanzapine ne mettent pas en évidence de différence significative. L'amisulpride est supérieur à la rispéridone dans 2 MA. Ces données permettent de penser que l'amisulpride est un des antipsychotiques les plus efficaces parmi les molécules actuellement disponibles en première et deuxième ligne du traitement médicamenteux de la schizophrénie. L'amisulpride ne surclasse en revanche jamais la clozapine en termes d'efficacité. Ces résultats sont cohérents avec la récente et exhaustive méta-analyse de Huhn, où l'on voit tout de même que l'amisulpride tient une place singulière (cf *Figure 5 infra*), semblant se positionner juste derrière la clozapine et se démarquant d'un certain nombre d'autres antipsychotiques. L'étude des sous-dimensions va dans le même sens que les résultats d'efficacité globale avec des points intéressants quant aux symptômes négatifs (versus ASG) et la dépression (versus APG).

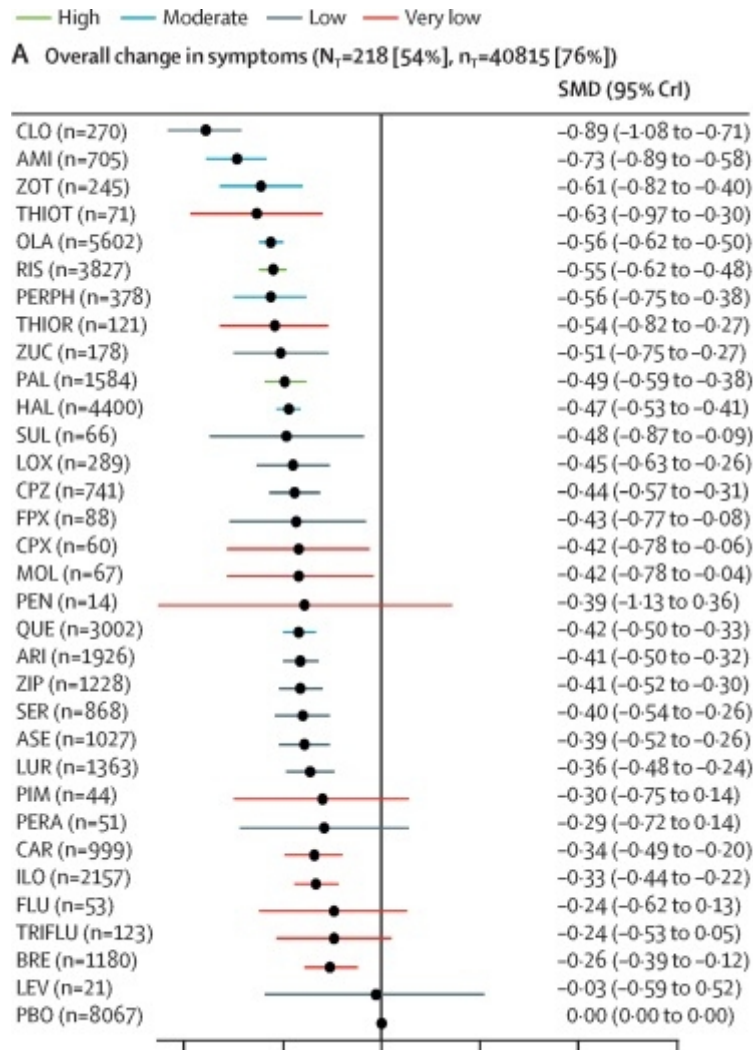


Figure 5. Efficacité globale des antipsychotiques dans la schizophrénie selon Huhn et al. (39)

1.1.2. Tolérance

Cette question a fourni moins de données que l'efficacité et avec des résultats plus mitigés.

Sur le plan des symptômes extrapyramidaux, des résultats en faveur de l'amisulpride sont retrouvés quand comparés aux APG (considérés comme un groupe) et certains APG parmi les plus prescrits en pratique courante (HALO, ZUC, LOXA). Comparé aux ASG, il n'y a pas de différence significative avec la plupart des molécules et une différence en défaveur de l'amisulpride quand comparé à la clozapine. La faible affinité de l'amisulpride pour les récepteurs du système nigro-strié concorde avec son profil de tolérance extrapyramidale.

Les résultats sont globalement en faveur de l'amisulpride quand comparé aux ASG sur la question métabolique. Son absence d'affinité pour les récepteurs histaminergiques et 5-HT_{2C} concorde avec ce profil de tolérance métabolique (cf figure 4 dans la partie résultats supra). Quantitativement, l'amisulpride est un des antipsychotiques de seconde génération générant le moins de prise de poids (prise de poids moyenne de 0,5 kg en 3 ans selon Haro et al. (97)), ce qui est crucial pour le confort de vie, la capacité du patient à pouvoir s'intégrer socialement. Le syndrome métabolique contribue à

détériorer significativement la qualité de vie, il augmente la stigmatisation, diminue l'adhésion au traitement, et péjore nettement l'espérance de vie (on considère l'espérance de vie du patient schizophrène diminuée de vingt à trente ans par rapport à la population générale (98)), notamment en raison de l'augmentation associée du risque de complications cardiovasculaires. La prévalence du surpoids chez les patients schizophrènes est 1,5 fois plus élevée (99) et le risque de diabète chez les patients schizophrènes est presque le double de celui de la population générale (100). Il est particulièrement intéressant de mettre en parallèle les données d'efficacité et de tolérance. Si l'on ne conserve que le trio de tête, en termes d'efficacité, que formerait clozapine - olanzapine - amisulpride et que l'on compare leur profil de tolérance métabolique, l'amisulpride se positionne nettement comme une molécule à part, ayant à la fois une grande efficacité et un très bon profil de tolérance métabolique.

Reste la question du risque torsadogène, vis-à-vis duquel peu de données sont disponibles. Si l'amisulpride génère une augmentation significative du QTc comparé à la plupart de ses comparateurs, il reste à déterminer si cet allongement du QTc aura un impact clinique. La comparaison avec l'olanzapine est à cet égard illustrative : dans les deux méta-analyses où les deux traitements sont comparés, l'amisulpride génère significativement plus d'augmentation du QTc que l'olanzapine (28,39). En revanche, dans la méta-analyse de *Men et al.*, où sont comparées les fréquences respectives de mesures du QTc au-delà de la norme, il n'y a pas de différence significative entre les deux molécules (53).

1.2. Mise en perspective des résultats principaux

L'amisulpride a des effets procognitifs (101). Il reste une molécule intéressante dans le traitement des symptômes négatifs. Signalons ici que ce traitement a l'AIC (*Autorizzazione all'Immissione in Commercio*, équivalent de l'AMM français pour la dépression en Italie). A noter que la distinction entre l'amisulpride à petite dose pour les symptômes négatifs versus l'amisulpride à forte dose pour les symptômes positifs n'est pas si nette. L'amisulpride conserve un côté procognitif même à forte dose : si l'on utilise la PANSS, l'amisulpride se positionne mieux vis-à-vis des autres antipsychotiques que si l'on utilise la BREF. Cela a pu être mis en exergue, dans notre travail notamment au regard de la comparaison avec l'olanzapine. Cela pourrait être lié au fait que la PANSS a plus d'items sur les symptômes négatifs (102).

Nous avons par ailleurs été confrontés à une difficulté dans l'analyse des données concernant le syndrome métabolique. En pratique clinique, la question de la prise de poids se pose dans le contexte d'un accompagnement médical à long terme, pendant des années voire des décennies. Or, dans de nombreuses études, la prise de poids est évaluée sur des durées très courtes. La méta-analyse de *Rummel et al.* (52) est à cet égard édifiante : si on ne garde que les études \leq 12 semaines, il n'y a pas de différence significative entre l'amisulpride et l'olanzapine en termes de prise de poids. La différence ne devient significative que si elle est stratifiée sur les études $>$ 12 semaines.

Un autre aspect à prendre en compte dans le choix du traitement pharmacologique de la

schizophrénie est le métabolisme entièrement rénal de l'amisulpride (103). N'ayant pas de métabolisme hépatique, il n'est pas sujet aux polymorphismes génétiques des cytochromes P450 2C19 (comme la clozapine) et 2D6 (comme l'aripiprazole ou la rispéridone) (104). Il n'est donc pas susceptible de subir les interactions pharmacocinétiques entre ces cytochromes et d'autres molécules (par exemple interaction entre les goudrons de tabac et le cytochrome 1A2 (clozapine, olanzapine) (104), interactions entre le 1A2 ou le 2D6 et les antirétroviraux, interactions entre certains antibiotiques et le 3A4 (rispéridone, quétiapine, clozapine) ou entre les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le 2C19 (clozapine)) (104). Il y a des interactions pharmacocinétiques avec l'élimination rénale mais elles sont beaucoup moins fréquentes. A contrario, les polymorphismes génétiques pour le 2D6 et 2C19 sont possiblement impactants pour 10 à 20% de la population caucasienne (105) et, étant donné la fréquence de la consommation de tabac (106), de l'usage d'IPP (107) et le surrisque infectieux (108) chez les patients schizophrènes, l'amisulpride est une plus-value potentielle.

1.3. Forces de cette revue

Une des forces de cette revue est de ne pas s'être fixé de limite de temps dans le recueil des articles. Nous avons également investigué efficacité et tolérance sur des critères cliniques essentiels, utiles en pratique clinique courante.

1.4. Faiblesses de cette revue

Cette revue comporte plusieurs faiblesses méthodologiques, notamment concernant le choix des études :

- Un seul reviewer a été mobilisé
- Une seule base de données a été consultée (Pubmed)

Concernant les données disponibles, une première difficulté à laquelle nous avons été confrontés est le peu de résultats disponibles et leur trop grand emploi. Par exemple, les méta-analyses de *Kishimoto et al.* (54), *Zang et al.* (46), *Zhu et al.* (45), les données analysées par *Boter et al.* (66) ne reposent, en ce qui concerne l'amisulpride, que sur un seul essai randomisé contrôlé (42), or il s'agit d'un essai en ouvert et les essais en ouvert favorisent systématiquement les antipsychotiques de seconde génération (27). De même, si l'on regarde de près la méta-analyse de *Leucht et al.* (méta-analyse de 31 RCT), on s'aperçoit qu'elle n'inclut pour l'amisulpride qu'un seul RCT portant sur 30 patients (41).

Le peu de données disponibles limitent considérablement les données issues de méta-analyses, à plus forte raison quand le nombre de sujets étudiés avec l'amisulpride est inférieur aux autres antipsychotiques comme la rispéridone, l'olanzapine ou l'halopéridol, ce qui est potentiellement biaisant.

Nous avons également fait face à une autre difficulté : plusieurs données concernant l'efficacité de

l'amisulpride dans la dépression du patient schizophrène sont issues d'études dans lesquelles l'amisulpride était donné à des doses ≥ 400 mg/j ou dans lesquelles l'analyse n'était pas stratifiée sur la dose. Dans une moindre mesure, cela était aussi vrai pour les données d'efficacité sur les symptômes négatifs. L'absence d'analyse stratifiée sur la dose est particulièrement problématique lorsqu'il s'agit d'en tirer des conséquences pour la pratique clinique. Cela pose particulièrement la question de savoir si l'amélioration des symptômes négatifs et de la dépression est primaire ou si elle est secondaire à l'amélioration des symptômes positifs.

Le choix de ne pas avoir intégré les études sur l'amisulpride utilisé en traitement adjuvant d'un autre antipsychotique peut être discutable car les résultats publiés en ce sens sont très encourageants (109). Plusieurs études mettent d'ailleurs en exergue un gain d'efficacité par l'adjonction d'un agoniste partiel, tel que l'aripiprazole, à un antagoniste tel que la clozapine (110). Or, rappelons-nous que, selon Stahl, l'amisulpride est un agoniste partiel. L'effet prodopaminergique de l'amisulpride est probablement le rationnel à l'origine d'un certain nombre d'effets secondaires (agitation (111), insomnie (53)), voire de réactions paradoxales ("*exacerbation of psychotic symptoms*" (57)) isolées et rares. C'est probablement également cet effet prodopaminergique qui est à l'origine de l'efficacité de l'amisulpride sur les symptômes négatifs et de son effet procognitif (101). Par exemple, l'association clozapine et amisulpride pourrait être intéressante en cas de résistance à une monothérapie par clozapine. Selon les données de la littérature, si la clozapine peut être considérée comme mal tolérée sur le plan de la sédation et de la prise de poids, l'amisulpride est très bien toléré à ces égards (28,39). C'est également l'antipsychotique plébiscité en association avec la clozapine en cas de schizophrénie résistante avec symptômes positifs prédominants (112).

Une autre limite est de ne pas avoir inclus les données de tolérance concernant la sédation où, là aussi, l'amisulpride se positionne particulièrement bien au regard de l'olanzapine et de la clozapine (39).

2. Discussion du cas clinique

Reprenons le cas clinique évoqué au début de notre travail. Aurait-il été intéressant d'introduire rapidement de l'amisulpride en relais de la rispéridone ? Oui, la rémission n'ayant pas été atteinte, il fallait chercher un traitement plus efficace. La clozapine ne pouvait être introduite qu'après "*absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, [...] prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante*" (113). Or, seule la rispéridone avait été essayée à ce stade. Il fallait donc rechercher un autre antipsychotique.

La recherche d'efficacité a amené le prescripteur à privilégier un antipsychotique de première génération. Pourtant, selon les données de la littérature, l'amisulpride a une efficacité souvent retrouvée supérieure aux antipsychotiques de première génération.

Rappelons également que ce patient a très rapidement présenté des symptômes extrapyramidaux. La prescription d'un traitement de première génération n'était pas susceptible d'améliorer la tolérance du

patient sur ce plan, ce que nous retrouvons dans nos données. De plus, lorsqu'il prenait du zuclopenthixol, le patient s'est plaint à de nombreuses reprises de la sédation majeure induite par ce traitement, au point que cela ne lui permettait pas de poursuivre une activité professionnelle. L'amisulpride est au contraire un des traitements les mieux tolérés au regard de la sédation (39). Liés à son efficacité et à son bon profil de tolérance extrapyramidal, cela permet aux patients traités par amisulpride une meilleure qualité de vie comparé aux antipsychotiques de première génération (27). Rappelons que sa galénique (comprimé sécable, gouttes buvables ou injection intramusculaire) en fait un traitement particulièrement accessible en cas d'exacerbation aiguë / crise.

3. Perspectives

L'olanzapine commence à ne plus faire partie de certaines recommandations en raison de son mauvais profil de tolérance métabolique (22), ce qui va nous amener à accorder plus d'importance aux médicaments de première intention comme l'amisulpride. Si j'en juge par mes échanges avec mes camarades internes et les seniors de mes lieux de stage en Pays de la Loire, l'amisulpride est presque inconnu des jeunes générations et ne fait plus partie des pratiques de prescriptions des générations plus anciennes. Cela concorde avec son absence dans plusieurs recommandations. Néanmoins son profil "atypique" et son efficacité singulière à certains égards (plus efficace que certains antipsychotiques, efficacité sur les symptômes négatifs et la dépression) plaident pour une meilleure reconnaissance des intérêts potentiels de l'amisulpride.

Selon le *Psychiatric News* de l'*American Psychiatric Association*, une nouvelle forme d'amisulpride méthylé est en développement aux Etats-Unis (LB-102) (114). Les essais de phase 1 ont déjà eu lieu, les essais de phase 2 sont en cours (115). Sur le plan pharmacologique, cette molécule passerait plus facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui permettrait d'avoir une même efficacité avec un dosage inférieur et des effets secondaires réduits. Rappelons d'ailleurs que les effets secondaires sont à mettre en balance avec le fait que les concentrations plasmatiques d'amisulpride sont très variables d'un patient à l'autre et sont souvent au-dessus des normes (116). Selon *Moons et al.*, cela pourrait être lié à des polymorphismes interindividuels concernant le transporteur transmembranaire P-gp (17). Surtout, si ce traitement recevait un jour une autorisation de mise sur le marché par la FDA, on peut penser que le nombre d'études qui lui sont consacrées serait exponentiel, ce qui pourrait nettement faciliter la diffusion de l'amisulpride dans la communauté scientifique et médicale.

A un échelon plus pratique, plusieurs actions pourraient être entreprises pour encourager la prescription et le bon usage de l'amisulpride :

- Effectuer des campagnes de sensibilisation pour informer les patients et le public sur les bienfaits de l'amisulpride et comment il peut aider à soulager les symptômes négatifs et la dépression du patient schizophrène.
- Participer à des conférences et à des congrès médicaux pour discuter des avantages de l'amisulpride et partager des informations sur le bon usage de ce médicament.
- Lancer des programmes de formation pour les professionnels de santé et les patients sur l'utilisation et la gestion des dangers éventuels liés à l'amisulpride.

- Promouvoir des études et des recherches pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride.
- Encourager les professionnels de santé à prescrire l'amisulpride aux patients qui en ont besoin. L'enseignement local et national, les staffs de psychiatrie et pharmacologie, comme le staff de psychiatrie, addictologie et pharmacologie à Nantes peuvent y contribuer. Gageons que ce travail puisse fournir une contribution modeste à cet effort.

CONCLUSION

Dans le traitement de la schizophrénie, l'amisulpride est bien souvent plus efficace que les antipsychotiques de première génération, que ce soit sur l'efficacité globale ou certaines sous-dimensions de la schizophrénie. Les résultats sont plus partagés pour les antipsychotiques de seconde génération disponibles en France. Hormis la quétiapine et dans une moindre mesure l'aripiprazole, les données comparant l'efficacité de l'amisulpride à l'olanzapine, la rispéridone et la palipéridone ne sont pas univoques. L'amisulpride ne surclasse en revanche jamais la clozapine qui est un traitement de troisième ligne.

La tolérance extrapyramidale est meilleure que les antipsychotiques de première génération. Elle n'est pas nettement différente des autres antipsychotiques de seconde génération et moins bonne comparée à la clozapine.

Comparé aux antipsychotiques de première génération, à la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone, les résultats concernant la prise de poids ne sont pas univoques. L'amisulpride ne fait pas prendre plus de poids que l'aripiprazole. Il fait prendre moins de poids que la clozapine et l'olanzapine. Les données sur le QTc placent l'amisulpride à un niveau notable quant au risque d'allongement du QTc.

Les données de la littérature non seulement ne permettent pas d'expliquer la perte d'usage de l'amisulpride, mais positionnent même plutôt l'amisulpride comme une molécule d'intérêt dans le traitement des patients schizophrènes.

Bibliographie

1. Hany M, Rehman B, Azhar Y, Chapman J. Schizophrenia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
2. Organisation Mondiale de la Santé. Principaux repères sur la schizophrénie [Internet]. [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
3. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentify%2f1683919430>
4. Jacobsen E. The early history of psychotherapeutic drugs. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;89(2):138-44.
5. López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. sept 2005;17(3):113-35.
6. Granger B. [The discovery of haloperidol]. *Encephale*. févr 1999;25(1):59-66.
7. Deniker P. Psychopharmacologie et modifications par les traitements biologiques en psychopathologie. *Bulletin de psychologie*. 1962;15(201):427-32.
8. Congrès mondial de psychiatrie (03 ; 1961 ; Montréal, Canada) [Internet]. data.bnf.fr. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://data.bnf.fr/fr/12157660/congres_mondial_de_psychiatrie/
9. Académie française. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9N0346>
10. Académie Nationale de Pharmacie. Neuroleptique [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Neuroleptique>
11. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 26 juin 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/>
12. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull*. 1989;25(3):390-2.
13. Stahl SM, Muntner N. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4. ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 608 p. (Cambridge medicine).
14. 2016 - Commission de la transparence SOLIAN (amisulpride) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2016 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2733866/fr/solian-amisulpride
15. Lako IM, van den Heuvel ER, Knegtering H, Bruggeman R, Taxis K. Estimating dopamine D₂ receptor occupancy for doses of 8 antipsychotics: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2013;33(5):675-81.
16. 2022 - Résumé des caractéristiques du produit - AMISULPRIDE ZENTIVA 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2022 [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62932591&typedoc=R>
17. Moons T, de Roo M, Claes S, Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics. *Pharmacogenomics*. août 2011;12(8):1193-211.
18. Linde O, Mammelle H, Stripp L. Offene Studie mit DAN2613. *Psycho* 1982.
19. Borenstein P. Vorläufiger Bericht über einen klinischen Versuch mit DAN 2163. Delagrangé, Shürholz DAN 2163-Rapport d'audit (non publié).
20. Mann K, Bartels M, Bauer H, Gaertner HJ. Amisulpride--an open clinical study of a new benzamide in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. juill 1984;17(4):111-5.
21. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. janv 2020;34(1):3-78.
22. Schizophrenia CPG and associated resources | RANZCP [Internet]. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ranzcp.org/practice-education/guidelines-and-resources-for-practice/schizophrenia-cpg-and-associated-resources>
23. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. juill 2012;13(5):318-78.
24. 2009 - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2009 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0163727.htm>
25. Haute Autorité de Santé. ALD n° 23 - Schizophrénies - 2007 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2007 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: http://www.cercle-d-excellence-psy.org/fileadmin/cep_files/ANAES2007_guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf
26. 2013 - Commission de la transparence SOLIAN (amisulpride) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013

- [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241692/fr/solian-amisulpride
27. 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*. 3 janv 2009;373(9657):31-41.
 28. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 14 sept 2013;382(9896):951-62.
 29. Haute Autorité de Santé. ALD n° 23 - Schizophrénies - 2017 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_565630/fr/ald-n-23-schizophrenies
 30. Research C for DE and. Drug Trials Snapshots: BARHEMSYS. FDA [Internet]. 3 oct 2020 [cité 11 sept 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-trials-snapshots-barhemsys>
 31. Australia H. Amisulpride (Apo) [Internet]. Healthdirect Australia; [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.healthdirect.gov.au/medicines/brand/amt,11071000168105/amisulpride-apo>
 32. European Medicines Agency | [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en>
 33. Medica RCP [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://medicarcp.com/>
 34. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2010;121(1):4-10.
 35. Bégaud, Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. vie-publique.fr. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/33483-rapport-sur-la-surveillance-et-la-promotion-du-bon-usage-du-medicament-e>
 36. 2002 - Commission de la transparence SOLIAN (amisulpride) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2002 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_399516/fr/solian-amisulpride
 37. Gallini A, Donohue JM, Huskamp HA. Diffusion of antipsychotics in the US And French markets, 1998-2008. *Psychiatr Serv*. 1 juill 2013;64(7):680-7.
 38. Rolland B, Dalon F, Gauthier N, Nourredine M, Bérard M, Carton L, et al. Antipsychotic prescribing practices in real-life (APPREAL study): Findings from the French National Healthcare System Database (2007–2017). *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2022 [cité 15 mars 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1021780>
 39. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 14 sept 2019;394(10202):939-51.
 40. Storum JG, Elferink AJA, van Zwieten BJ, van Strik R, Hoogendijk WJG, Broekmans AW. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull*. 2002;28(2):193-201.
 41. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 10 mai 2003;361(9369):1581-9.
 42. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 29 mars 2008;371(9618):1085-97.
 43. Paillère-Martino ML, Lecrubier Y, Martino JL, Aubin F. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry*. janv 1995;152(1):130-4.
 44. Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W. Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. janv 2000;15(1):13-22.
 45. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *Lancet Psychiatry*. sept 2017;4(9):694-705.
 46. Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. juill 2013;16(6):1205-18.
 47. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Nikolakopoulou A, et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. oct 2018;268(7):625-39.
 48. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual « atypical » antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. févr 2002;159(2):180-90.
 49. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg Y, Samara M, Davis JM, et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics: participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry*. janv 2015;72(1):14-21.

50. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* mars 2004;7 Suppl 1:S15-20.
51. Bai Z, Wang G, Cai S, Ding X, Liu W, Huang D, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of 8 atypical antipsychotics in Chinese patients with acute schizophrenia: A network meta-analysis. *Schizophr Res.* juill 2017;185:73-9.
52. 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.* nov 2010;123(2-3):225-33.
53. Men P, Yi Z, Li C, Qu S, Xiong T, Yu X, et al. Comparative efficacy and safety between amisulpride and olanzapine in schizophrenia treatment and a cost analysis in China: a systematic review, meta-analysis, and cost-minimization analysis. *BMC Psychiatry.* 5 sept 2018;18(1):286.
54. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Kane JM, Correll CU. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. *World Psychiatry.* juin 2019;18(2):208-24.
55. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* juin 2003;60(6):553-64.
56. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2 déc 2000;321(7273):1371-6.
57. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTIMISE): a three-phase switching study. *The Lancet Psychiatry.* oct 2018;5(10):797-807.
58. Koutsouleris N, Kahn RS, Chekroud AM, Leucht S, Falkai P, Wobrock T, et al. Multisite prediction of 4-week and 52-week treatment outcomes in patients with first-episode psychosis: a machine learning approach. *Lancet Psychiatry.* oct 2016;3(10):935-46.
59. Sinkeviciute I, Hugdahl K, Bartz-Johannessen C, Kroken RA, Løberg EM, Kjelby E, et al. Differential Effectiveness of Atypical Antipsychotics on Hallucinations: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 1 août 2021;41(4):389-96.
60. Howard R, Cort E, Bradley R, Harper E, Kelly L, Bentham P, et al. Amisulpride for very late-onset schizophrenia-like psychosis: the ATLAS three-arm RCT. *Health Technol Assess.* nov 2018;22(67):1-62.
61. Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. *PROD-ASLP Study Group. Psychopharmacology (Berl).* août 1997;132(4):396-401.
62. Carrière P, Bonhomme D, Lempérière T. Amisulpride has a superior benefit/risk profile to haloperidol in schizophrenia: results of a multicentre, double-blind study (the Amisulpride Study Group). *Eur Psychiatry.* août 2000;15(5):321-9.
63. Delcker A, Schoon ML, Oczkowski B, Gaertner HJ. Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients--results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry.* mai 1990;23(3):125-30.
64. Müller MJ, Wetzel H, Eich FX, Rein W, Puech A, Benkert O, et al. Dose-related effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2002;22(6):554-60.
65. Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. *The Amisulpride Study Group. Acta Psychiatr Scand.* juill 1998;98(1):65-72.
66. Boter H, Peuskens J, Libiger J, Fleischhacker WW, Davidson M, Galderisi S, et al. Effectiveness of antipsychotics in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder on response and remission: an open randomized clinical trial (EUFEST). *Schizophr Res.* déc 2009;115(2-3):97-103.
67. Wetzel H, Gründer G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF, Sauer H, et al. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -- a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. *The Amisulpride Study Group. Psychopharmacology (Berl).* juin 1998;137(3):223-32.
68. Johnsen E, Kroken RA, Løberg EM, Rettenbacher M, Joa I, Larsen TK, et al. Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial. *The Lancet Psychiatry.* nov 2020;7(11):945-54.
69. Peuskens J, Bech P, Möller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisulpride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. *Amisulpride study group. Psychiatry Res.* 8 nov 1999;88(2):107-17.
70. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y, Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology.* déc 2002;27(6):1071-81.
71. Riedel M, Eich FX, Möller HJ. A pilot study of the safety and efficacy of amisulpride and risperidone in

- elderly psychotic patients. *Eur Psychiatry*. avr 2009;24(3):149-53.
72. Mortimer A, Martin S, L o H, Peuskens J, SOLIANOL Study Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. mars 2004;19(2):63-9.
 73. Peuskens J, De Hert M, Mortimer A, SOLIANOL Study Group. Metabolic control in patients with schizophrenia treated with amisulpride or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. mai 2007;22(3):145-52.
 74. Martin S, L o H, Peuskens J, Thirumalai S, Giudicelli A, Fleurot O, et al. A double-blind, randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia: short-term results at two months. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(6):355-62.
 75. Bhowmick S, Hazra A, Ghosh M. Amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia in Indian patients: randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. mars 2010;44(3):237-42.
 76. Lee SJ, Lee JH, Jung SW, Koo BH, Choi TY, Lee KH. A 6-week, randomized, multicentre, open-label study comparing efficacy and tolerability of amisulpride at a starting dose of 400 mg/day versus 800 mg/day in patients with acute exacerbations of schizophrenia. *Clin Drug Investig*. nov 2012;32(11):735-45.
 77. Leucht S, Crippa A, Siasis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1 avr 2020;177(4):342-53.
 78. Hwang TJ, Lee SM, Sun HJ, Lin HN, Tsai SJ, Lee YC, et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of schizophrenic patients: a double-blind pilot study in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. janv 2003;102(1):30-6.
 79. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M, Rein W, Fleurot O. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry*. janv 1997;170:18-22.
 80. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ, Dewailly J, Aubin F. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry*. janv 1995;166(1):68-72.
 81. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry*. avr 1999;156(4):610-6.
 82. Speller JC, Barnes TR, Curson DA, Pantelis C, Alberts JL. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol. *Br J Psychiatry*. d c 1997;171:564-8.
 83. Saletu B, K ufferle B, Gr unberger J, F ldes P, Topitz A, Anderer P. Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine. *Neuropsychobiology*. 1994;29(3):125-35.
 84. Vanelle JM, Douki S. A double-blind randomised comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 2 months in the treatment of subjects with schizophrenia and comorbid depression. *Eur Psychiatry*. d c 2006;21(8):523-30.
 85. Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand*. nov 2006;114(5):319-27.
 86. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Yoon BH, et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 oct 2007;31(7):1504-9.
 87. Oli  JP, Spina E, Murray S, Yang R. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. mai 2006;21(3):143-51.
 88. M ller MJ, Wetzel H, Benkert O. Differential effects of high-dose amisulpride versus flupentixol on latent dimensions of depressive and negative symptomatology in acute schizophrenia: an evaluation using confirmatory factor analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. sept 2002;17(5):249-61.
 89. Lin L, Zhao YJ, Zhou HJ, Khoo AL, Teng M, Soh LB, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. mars 2016;31(2):84-92.
 90. 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*. janv 2012;38(1):167-77.
 91. Pillinger, McCutcheon M, Vano, Mizuno, Arumham, Hindley, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. janv 2020 [cit  15 mars 2022];7(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860457/>
 92. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an « atypical » antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2004;173(1-2):112-5.
 93. Bak M, Drukker M, Cortenraad S, Vandenberk E, Guloksuz S. Antipsychotics result in more weight gain in

- antipsychotic naive patients than in patients after antipsychotic switch and weight gain is irrespective of psychiatric diagnosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0244944.
94. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. oct 2015;14(3):339-47.
 95. Siskind D, Gallagher E, Winckel K, Hollingworth S, Kisely S, Firth J, et al. Does Switching Antipsychotics Ameliorate Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness? A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 8 juill 2021;47(4):948-58.
 96. Chung AKK, Chua S eng. Effects on prolongation of Bazett's corrected QT interval of seven second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *J Psychopharmacol*. mai 2011;25(5):646-66.
 97. Haro JM, Suarez D, Novick D, Brown J, Usall J, Naber D, et al. Three-year antipsychotic effectiveness in the outpatient care of schizophrenia: observational versus randomized studies results. *Eur Neuropsychopharmacol*. mars 2007;17(4):235-44.
 98. Pissot L. Effets indésirables des antipsychotiques: cas particuliers du syndrome métabolique. 2014;194.
 99. Hasnain M, Fredrickson SK, Vieweg WVR, Pandurangi AK. Metabolic syndrome associated with schizophrenia and atypical antipsychotics. *Curr Diab Rep*. juin 2010;10(3):209-16.
 100. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapicchio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry*. févr 1996;37(1):68-73.
 101. Baldez DP, Biazus TB, Rabelo-da-Ponte FD, Nogaro GP, Martins DS, Kunz M, et al. The effect of antipsychotics on the cognitive performance of individuals with psychotic disorders: Network meta-analyses of randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. juill 2021;126:265-75.
 102. Lepping P, Sambhi RS, Whittington R, Lane S, Poole R. Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *Br J Psychiatry*. mai 2011;198(5):341-5.
 103. Résumé des caractéristiques du produit - AMISULPRIDE VIATRIS 400 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60600156&typedoc=R>
 104. Hopitaux Universitaire de Genève. Pharma-Flash volume 29 [Internet]. 2002 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/pharma-flash>
 105. Hopitaux Universitaire de Genève. Pharma-Flash volume 33 [Internet]. 2006 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/pharmacologie-toxicologie-cliniques/pharma-flash>
 106. de Leon J, Diaz FJ, Rogers T, Browne D, Dinsmore L. Initiation of daily smoking and nicotine dependence in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res*. 1 juill 2002;56(1-2):47-54.
 107. ANSM. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France [Internet]. 2021 [cité 23 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
 108. Pankiewicz-Dulacz M, Stenager E, Chen M, Stenager E. Incidence Rates and Risk of Hospital Registered Infections among Schizophrenia Patients before and after Onset of Illness: A Population-Based Nationwide Register Study. *J Clin Med*. 27 nov 2018;7(12):485.
 109. Barnes TR, Leeson VC, Paton C, Marston L, Davies L, Whittaker W, et al. Amisulpride augmentation in clozapine-unresponsive schizophrenia (AMICUS): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. sept 2017;21(49):1-56.
 110. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, et al. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. août 2018;52(8):751-67.
 111. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2):CD001357.
 112. Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, et al. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia — Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull*. 18 mai 2020;46(6):1459-70.
 113. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64814983&typedoc=R>
 114. Zagorski N. Amisulpride: What's Old Can Be New in the United States. *Psychiatric News* [Internet]. 17 juin 2021 [cité 27 mars 2023]; Disponible sur: <https://psychnews.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.pn.2021.4.11>
 115. Biernat L, Grattan VT, Hixon MS, Prenskey Z, Vaino AR. A randomized, double-blind, placebo controlled,

- phase 1 study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LB-102, a selective dopamine D2/3/5-HT7 inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)*. sept 2022;239(9):3009-18.
116. Li L, Li L, Shang DW, Wen YG, Ning YP. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2020;86(4):668-78.

Annexe 1 : liste des articles inclus dans la revue systématique

Méta-analyses

1. Huhn, 2019 (39)
2. Leucht, 2013 (28)
3. Leucht, 2020 (77)
4. Pillinger, 2009 (91)
5. Zang, 2013 (46)
6. Leucht, 2009 (27)
7. Krause, 2018 (47)
8. Men, 2018 (53)
9. Leucht, 2004 (92)
10. Leucht, 2004 (50)
11. Leucht, 2002 (48)
12. Zhu, 2017 (45)
13. Storosum, 2002 (40)
14. Vancampfort, 2015 (94)
15. Bai, 2017 (51)
16. Rummel-Kluge, 2012 (90)
17. Rummel-Kluge, 2010 (52)
18. Geddes, 2000 (56)
19. Leucht, 2003 (41)
20. Furukawa, 2015 (49)
21. Siskind, 2021 (95)
22. Davis, 2003 (55)
23. Kishimoto, 2019 (54)
24. Bak, 2021 (93)
25. Lin, 2016 (89)
26. Chung, 2011 (96)

RCT

1. Johnsen, 2020 (68)
2. Kahn, 2018 (57)
3. Howard, 2018 (60)
4. Hwang, 2003 (78)
5. Bhowmick, 2010 (75)
6. Kim, 2007 (86)
7. Loo, 1997 (79)
8. Riedel, 2009 (71)
9. Sechter, 2002 (70)
10. Kahn, 2008 (42)
11. Peuskens, 2007 (73)
12. Delcker, 1990 (63)
13. Boyer, 1995 (80)
14. Mortimer, 2004 (72)
15. Colonna, 2000 (44)
16. Olié, 2006 (87)
17. Möller, 1997 (61)
18. Peuskens, 1999 (69)
19. Puech, 1998 (65)
20. Danion, 1999 (81)
21. Vanelle, 2006 (84)
22. Lee, 2012 (76)
23. Martin, 2002 (74)
24. Paillère-Martinot, 1995 (43)
25. Carrière, 2000 (62)
26. Speller, 1997 (82)
27. Lecrubier, 2006 (85)
28. Müller, 2002 (64)
29. Müller, 2002 (88)
30. Wetzel, 1998 (67)
31. Sinkeviciute, 2021 (59)
32. Saletu, 1994 (83)
33. Boter, 2009 (66)

Annexe 2 : détail des 149 études non-retenues

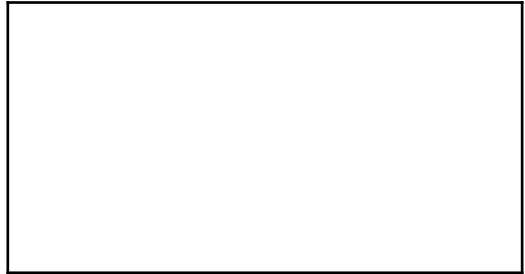
Parmi les 150 études non-retenues : 66 concernaient d'autres pathologies, 62 étaient non-informatifs et 22 portaient sur des sujets sains.

	N	
Autres pathologies (66)	dysthymie / épisode dépressif caractérisé	19
	nausées et vomissements	11
	personnalité schizotypique ou symptomatologie prémorbide	6
	syndrome confusionnel	5
	addictions	4
	autisme	3
	inclusion sans considération de la pathologie	3
	état maniaque	2
	alzheimer	2
	trouble obsessionnel compulsif	2
	anorexie mentale	1
	dépression induite par les interférons	1
	effet de la différence de genre sur les attitudes prosociales	1
	impulsivité / trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité	1
	infectiologie	1
	renouvellement des cellules osseuses	1
	syndrome de Gilles de la Tourette	1
syndrome de fatigue chronique	1	
trouble somatoforme	1	

Articles non-informatifs (61)	aucune analyse portant sur l'efficacité ou la tolérance de l'amisulpride au regard des critères de jugement définis dans notre revue	48
	doublons	12
	étude évoquant l'amisulpride mais amisulpride exclu de l'analyse statistique	1

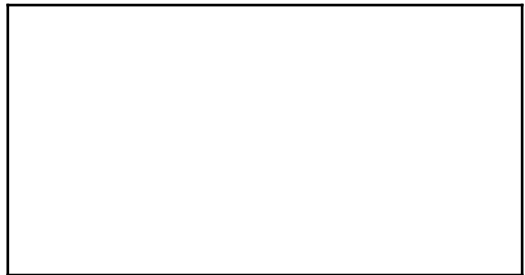
Sujets sains (22)

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)




Titre Prénom NOM

Vu, les Directeurs de Thèse,
(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

(tampon et signature)



Titre Prénom NOM

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

REVUE SYSTÉMATIQUE DES ESSAIS ET MÉTA-ANALYSES SUR L'EFFICACITÉ ET LA TOLÉRANCE DE L'AMISULPRIDE DANS LA SCHIZOPHRÉNIE

RÉSUMÉ

Contexte : Malgré sa présence comme traitement de première intention de la schizophrénie dans de nombreuses recommandations, l'amisulpride est un antipsychotique qui reste peu prescrit. Nous avons mené une revue systématique de la littérature pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amisulpride dans la schizophrénie.

Méthode : Une requête a été faite avec le mot "*amisulpride*" sur PubMed, sans limite de date, en sélectionnant comme filtres : *Meta-Analysis* et *Randomized Controlled Trial* afin d'effectuer une revue systématique de la littérature sur différents critères d'efficacité (efficacité globale, symptômes positifs, symptômes négatifs, dépression) et de tolérance (métabolique, extrapyramidale, ECG).

Résultats : Une efficacité toujours supérieure au placebo, très souvent supérieure aux antipsychotiques de premières générations est retrouvée. Les données sont plus partagées quant aux antipsychotiques de seconde génération.

Une tolérance extrapyramidale meilleure que les antipsychotiques de première génération, peu différente des autres antipsychotiques de seconde génération et moins bonne que la clozapine. Une prise de poids pas différente de l'aripiprazole, moindre qu'avec la clozapine et l'olanzapine, les données sont plus partagées comparé aux antipsychotiques de première génération, à la quétiapine, la rispéridone et la palipéridone. Un niveau notable quant au risque d'allongement du QTc.

Conclusion : L'amisulpride est un antipsychotique avec un profil "atypique", tant en termes d'efficacité (plus efficace que certains antipsychotiques, efficacité sur les symptômes négatifs et la dépression), que de tolérance (bien toléré sur le plan métabolique), ce qui plaide pour une meilleure reconnaissance des intérêts de ce traitement.

MOTS-CLÉS : Amisulpride, schizophrénie