**Efficacité des antipsychotiques chez 1 011 patients hospitalisés ayant une schizophrénie: une étude de suivi d'un an**

**Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in 1,011 acutely hospitalized patients with schizophrenia: A one-year follow-up study**

**Introduction :**

Comme stratégie de traitement de la schizophrénie par antipsychotiques, la monothérapie est clairement optimale lorsqu'elle est à la fois efficace et tolérée. Lorsqu'il y a une mauvaise réponse à un traitement initial, le passage à un autre antipsychotique est recommandé. Pour les patients qui ne répondent pas à un premier ou à un deuxième antipsychotique, la clozapine est la seule option thérapeutique d’efficacité bien démontrée.

 Par contre, elle est moins gérable que les autres antipsychotiques car elle est accompagnée d'une fréquence relativement élevée d'agranulocytose induite. De plus, un bon nombre de patients atteints de schizophrénie résistante au traitement sont résistants même à la clozapine.

 Par ailleurs, les essais cliniques randomisés (ECR), qui sont généralement la base de méta-analyses ou directives cliniques, posent un problème majeur en ce qui concerne la sélection des patients. Jusqu'à 80% à 90 % des patients sont exclus des ECR en raison du refus, de conduites addictives, de pensées suicidaires, de comportement antisocial ou bien d’une comorbidité mentale ou physique selon Hofer et al. De plus, les taux d'abandon des patients sont d'environ 50 à 60 % dans les ECR précédents.

**Méthode et objectifs :**

Cette étude prospective a été menée sur une période de 19 mois dans 12 établissements psychiatriques d'urgence au Japon. Les patients nouvellement admis en psychiatrie aux urgences entre septembre 2019 et mars 2020 en raison d'un début aigu ou exacerbation de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques tels que définis par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition, ont été inclus. Tous les patients ont été suivis pendant un an après leur sortie ou jusqu'au 31 mars 2021.

Le critère de jugement principal était le risque d'échec du traitement défini comme étant la ré-hospitalisation psychiatrique, l'arrêt du traitement, le décès ou la poursuite d’hospitalisation d'un an.

L'objectif de l'étude visait à déterminer l'efficacité des traitements antipsychotiques en se concentrant sur les antipsychotiques injectables à long durée d’action (LAI) et polythérapie antipsychotique sans clozapine (APEC) pour la prévention des échecs thérapeutiques chez les patients avec la schizophrénie.

**Principaux résultats :**

Un total de 1 011 patients a été inclu (femmes, 53,7 % ; âge moyen [ET] : 47,5 [14,8] ans). Au cours du suivi, 588 patients (58,2 %) ont connu un échec thérapeutique, y compris la ré-hospitalisation (513 patients), l’arrêt du traitement (17 patients), le décès (11 patients), et poursuite de l'hospitalisation pendant un an (47 patients). Le Passage à LAI (rapport de risque [HR] 0,810, IC à 95 % 0,659-0,996) et à l’APEC (HR 0,829, IC à 95 % 0,695-0,990) étaient significativement associés à un faible taux d'échec du traitement.

**Discussion :**

Dans la présente étude, le passage aux LAI et l'APEC à la sortie étaient associés à l'échec du traitement (HR 0,810, IC à 95 % 0,659-0,996 et 0,829, 0,695-0,990, respectivement), mais le passage à la clozapine ne l'était pas.

 Ces résultats suggèrent que le risque d'échec du traitement est environ 19 % de moins chez les patients avec des traitements LAI par rapport aux patients sans eux et environ 17 % de moins chez les patients sous APEC par rapport aux patients sans APEC.

 Ainsi, l’efficacité réelle des traitements antipsychotiques tels que le passage aux LAI et L'APEC pour les patients d'urgence psychiatrique atteints de schizophrénie semble évidente.

La conclusion actuelle selon laquelle le passage aux LAI a entraîné un risque significativement plus faible de l'échec du traitement est cohérente avec les résultats rapportés à l'échelle nationale de bases de données en Suède selon Tiihonen et al.

Dans une récente méta-analyse menée par Kishimoto et al, traitant des ECR et des études de cohorte, un avantage significatif des LAI par rapport à la voie orale a été signalé dans la prévention des hospitalisations ou des rechutes.

La présente étude a montré un avantage significatif des LAI même dans les patients hospitalisés atteints de schizophrénie, et ceci n'a jamais été étudié.

Une autre découverte actuelle est que l'APEC a entraîné un risque significativement plus faible d'échec thérapeutique. Hatta et al ont déjà signalé un léger avantage de l'ajout de la rispéridone chez les patients schizophrènes hospitalisés en phase aiguë avec une non-réponse précoce à l'olanzapine dans un ECR.

La raison du petit nombre de prescriptions de clozapine doit être discutée. On ne peut prescrire la clozapine qu'aux patients qui ne répondent pas à au moins deux types d’antipsychotiques administrés pendant quatre semaines chacun. Cependant, les patients de la présente étude ont été admis dans des hôpitaux psychiatriques d'urgence en raison d'un début aigu ou en exacerbation. Dans un tel contexte clinique, la clozapine n'était pas prioritaire.

La raison du petit nombre de personnes sous clozapine peut être due aux règles japonaises strictes, comme la nécessité d'un contrat de coopération avec le service d'hématologie, séjour à l'hôpital de 18 semaines pour instauration de la clozapine, et analyses de sang et de biochimie chaque semaine jusqu'à 26 semaines après l'initiation.

Par conséquent, la prévalence de l'utilisation de la clozapine était la plus basse dans la cohorte japonaise (0,6/100 000) en 2014. Bien que la pandémie aurait pu avoir un impact sur les schémas de prescription des antipsychotiques et une préférence plus faible pour la clozapine, elle aurait pu être beaucoup plus faible que l'impact des règles strictes.

Comme pour les associations spécifiques d'antipsychotiques, seule l'association olanzapine et palipéridone était significativement associée à un risque d'échec thérapeutique plus faible que monothérapie (HR 0,515, IC à 95 % 0,290-0,917, tableau 3). Ce résultat suggère que le risque d'échec du traitement est inférieur d'environ 48 % chez les patients recevant l'association par rapport à aux patients sous monothérapie. Près de la moitié des patients avec la combinaison ont reçu de la palipéridone, suggérant à nouveau le bénéfice des LAI.

La combinaison de l'aripiprazole et la clozapine auraient été associés au plus faible risque de réhospitalisation selon Tiihonen et al, mais l’association de n’importe quel antipsychotique avec la clozapine n'est pas autorisée au Japon.

Dans la présente étude, il y avait une tendance à faire le lien entre la combinaison de l’olanzapine et la rispéridone à un faible risque d’échec thérapeutique par rapport à la monothérapie. A partir des conclusions de bases de données nationales, la combinaison de la rispéridone et de l'olanzapine aurait été associée avec un risque de réhospitalisation plus faible que la monothérapie. Une similaire conclusion aurait pu être obtenue dans la présente étude s'il y avait eu plus de cas.

Il y’avait aussi une tendance à faire le lien entre l’association d'aripiprazole et de brexpiprazole à un risque plus faible d'échec du traitement par rapport à la monothérapie, mais d'autres types d'associations n'ont pas été bénéfiques dans la présente étude.

**Conclusion :**

Le passage aux LAI et à l'APEC chez les premiers patients non-répondants semble être bénéfique pour la prévention de l'échec du traitement chez les patients hospitalisés en phase aiguë de schizophrénie. Le risque d'échec du traitement était d'environ 19 % et 17 % plus faible chez les patients traités par LAI et APEC, respectivement, que chez les patients traités sans ces deux types de traitement.

Dr. Mohammed EL ABBANI

Service de psychiatrie CHU – Agadir

Décembre 2021