

**Prédire le délai de rechute chez les patients atteints de schizophrénie en fonction des antécédents de rechute des patients : une étude de cohorte rétrospective**

**Introduction et contexte**

La schizophrénie est un trouble mental chronique et récurrent qui malgré une prévalence mondiale relativement faible, s'est avérée être la 15e cause d'invalidité dans le monde. La rechute est une caractéristique récurrente de l’évolution de la schizophrénie et est associée à des impacts négatifs importants sur l'individu, tels que l’aggravation des symptômes, la détérioration des fonctions cognitives et la diminution globale de la qualité de vie. Le facteur le plus influent qui augmente le risque de rechute d'un patient est la mauvaise observance des médicaments antipsychotiques (AP). Identifier et encourager l'utilisation d'interventions pharmacologiques tolérables, dans le but d'augmenter l'observance du traitement, est nécessaire pour réduire le risque de rechute chez les patients atteints de schizophrénie.

 Il a également été démontré qu'une rechute antérieure est un bon prédicteur d'une rechute future. D'autres facteurs qui augmentent le risque de rechute comprennent les antécédents de dépression, de toxicomanie et/ou d'hospitalisation psychiatrique antérieure.

 En revanche, de solides compétences sociales et des réseaux de soutien familial peuvent réduire le risque de rechute pour un individu. Les études utilisant des données du monde réel (**RWD**) sont importantes pour comprendre les schémas de rechute chez les patients atteints de schizophrénie sous soins cliniques de routine.

Bien que la prévention des rechutes chez les patients atteints de schizophrénie soit un objectif principal des soins cliniques et de la recherche, aucun critère standard n'est utilisé pour identifier une rechute de schizophrénie. La rechute est fréquemment identifiée chez les patients suite à l'aggravation des symptômes, conduisant souvent à une hospitalisation, bien que les symptômes puissent varier d'un individu à l'autre. La majorité des études rétrospectives n'ont pas accès aux informations cliniques concernant les symptômes d'un patient et, par conséquent, les études de bases de données reposent souvent sur l'utilisation de proxys pour identifier les rechutes.

L'objectif principal de cette étude était d'utiliser RWD d'une cohorte de patients diagnostiqués avec la schizophrénie en Suède pour quantifier la relation entre le temps de rechute dans la schizophrénie et les antécédents de rechutes d'un patient.

**Méthodes**

**Registres nationaux suédois**

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective basée sur les données de deux registres nationaux d'informations sur les soins de santé en Suède. Il s'agit du :

* **Registre national suédois des patients** : données concernant les diagnostics de schizophrénie, les hospitalisations et les visites de spécialistes psychiatriques ambulatoires pour la population étudiée
* **Registre suédois des médicaments prescrits** : données liées au traitement AP

L'étude est basée sur les données du registre. Le consentement éclairé à la participation n'est donc pas applicable. Toutes les méthodes ont été réalisées conformément aux directives et réglementations en vigueur.

**Population étudiée et période de suivi**

Les extraits de registre comprenaient tous les patients ayant au moins un diagnostic de schizophrénie entre 1987 et 2015 et avec au moins une prescription de médicament AP remplie entre 2005 et 2015.

* **Critères d’inclusion** : au moins deux enregistrements d'un diagnostic de schizophrénie (qui pouvaient inclure des diagnostics primaires ou secondaires, ou des enregistrements de diagnostic d'hospitalisation, en tant que patient hospitalisé ou ambulatoire), au moins une ordonnance de médicament AP remplie et au moins une sortie d'hospitalisation psychiatrique.
* **Critères d’exclusion** : si les patients avaient reçu leur premier diagnostic de schizophrénie ou avaient obtenu leur première sortie d'une hospitalisation psychiatrique avant 2006, ou s'ils avaient > 60 ans au moment de leur premier diagnostic de schizophrénie.
* **Période de suivi** : Le début du suivi était la date de sortie de sa première hospitalisation psychiatrique avec ≥ 1 nuitée pendant la période d'étude. La fin du suivi était la fin de la période d'étude ou la date du décès.

**Procédures d'étude et évaluations**

La donnée d'intérêt principale dans cette étude était le nombre et le moment des épisodes de rechute. Cependant, les signes cliniques de rechute, tels que l'aggravation des symptômes de la schizophrénie, ne sont pas directement enregistrés dans les registres nationaux suédois. Par conséquent, un ensemble de critères intermédiaires ont été utilisé pour identifier les épisodes de rechute de schizophrénie :

* **Critère intermédiaire (Proxy) principal** : hospitalisation psychiatrique d'une durée d'au moins 7 jours
* **Proxy secondaire 1** : des épisodes de rechute identifiés par une hospitalisation psychiatrique avec ≥1 nuitée, suivie d'un changement de traitement AP.
* **Proxy secondaire 2** : des épisodes de rechute qui ont été définis sur la base d'un modèle «à haute fréquence» de visites psychiatriques ambulatoires.

**Résultats**

Au total, 31 544 patients ont eu au moins un diagnostic de schizophrénie et une prescription de médicament AP entre le 1er janvier 2006 et le 31 décembre 2015. Parmi eux, 2 994 patients remplissaient les critères d'inclusion de l'étude sans répondre à aucun critère d'exclusion. Les patients avaient un âge moyen (± écart-type [ET]) de 33,3 (± 11,5) ans au premier diagnostic et un âge moyen de 32,4 (± 12,0) ans au début du suivi. La durée moyenne (±ET) du suivi était de 5,9 (±2,6) ans. Environ les deux tiers de la population étudiée étaient des hommes (66,4 %) au cours de la période d'étude, il y a eu 117 décès (3,9 %).

Le proxy primaire a permis d’identifier 5 820 épisodes de rechute. Sur les 2 994 patients de la population étudiée, 2 027 (67,7 %) ont connu au moins un épisode de rechute tel que défini par cette procuration, lors de l'identification des événements de rechute au cours de la période d'étude. Il y’ eu une réduction globale du temps estimé jusqu'à la prochaine rechute avec l'augmentation du nombre de rechutes précédentes. Dans les 1,52 ans de suivi, 50 % des patients sans antécédent de rechute (depuis l'hospitalisation index) ont été estimés avoir subi leur premier épisode de rechute.

 Par la suite, il y avait une tendance générale à la diminution du temps estimé entre les rechutes. On estime que 50 % des patients avec un épisode de rechute antérieur ont eu une deuxième rechute après 1,23 ans, et ce temps jusqu'à la prochaine rechute a encore diminué à 0,22 ans pour les patients avec dix épisodes antérieurs.

 Par rapport aux patients sans antécédent de rechute (après l'hospitalisation initiale), le RR de rechute (IC à 95 %) était de 1,84 (1,71-1,99) pour les patients avec un épisode de rechute antérieur et de 2,77 (2,53-3,03) pour les patients avec deux épisodes antérieurs de rechute.

 Lors de l'analyse du proxy primaire redéfini (date de fin de rechute à la fin des 30 premiers jours consécutifs sans ré-hospitalisation), un total de 5 125 épisodes de rechute a été identifié (contre 5 820 pour le proxy primaire original). 1 984 patients (66,4 %) ont connu au moins un épisode de rechute tel que défini par cette procuration (n = 2 990), lors de l'identification des événements de rechute au cours de la période d'étude. Comparativement aux patients qui n'avaient pas eu de rechute, le RR de rechute (IC à 95 %) était de 1,75 (1,62-1,89) pour les patients ayant déjà fait une rechute et de 2,58 (2,35-2,84) pour les patients ayant déjà eu deux rechutes.

Des analyses supplémentaires utilisant différents critères d'inclusion/exclusion pour la population de l'étude et des proxys de rechute redéfinis reflétaient le schéma observé avec les analyses primaires d'un nombre plus élevé de rechutes antérieures liées à un risque accru/réduit le temps estimé jusqu'à la prochaine rechute.

**Discussion**

Les antécédents de rechutes se sont avérés être un puissant prédicteur des rechutes ultérieures chez les patients atteints de schizophrénie, bien que la relation temporelle entre les rechutes récurrentes n'ait pas été bien documentée. Cette étude de cohorte rétrospective, basée sur des données extraites des registres nationaux suédois, suggère qu'il existe une corrélation entre le délai avant la prochaine rechute de schizophrénie d'un patient et le nombre de rechutes précédentes qu'il a eues.

Les résultats ont montré qu'à mesure que le nombre de rechutes antérieures augmentait, le risque d'une rechute ultérieure (quantifié à l'aide des RR) augmentait également, parallèlement à la diminution du temps estimé avant la rechute. Les résultats indiquent un schéma d'accélération de la progression de la maladie dans la schizophrénie, où chaque épisode de rechute supplémentaire prédispose un individu au suivant. De plus, ce schéma d'augmentation du risque et de diminution du temps jusqu'à une rechute ultérieure a continué d'être observé chez les patients ayant un nombre croissant de rechutes antérieures.

 Pour les patients avec cinq rechutes antérieures, on estime que 50 % des individus auront leur prochaine rechute dans un délai de 0,46 ans (environ cinq mois et demi), et le délai estimé avant la prochaine rechute a diminué à 0,22 ans (environ deux mois et demi) pour patients avec dix rechutes antérieures.

 De même, le RR (IC à 95 %) de rechute est passé de 6,38 (5,53 à 7,37) à 18,65 (15,42 à 22,56) pour les patients ayant respectivement cinq ou dix rechutes antérieures.

 En plus de la définition de proxy primaire pour la rechute, le proxy secondaire 1 a été utilisé pour identifier les épisodes de rechute dans la population étudiée, définissant la rechute comme ≥ 1 nuit d'hospitalisation psychiatrique et un changement de traitement AP.

Cette analyse a été menée pour comparer comment différentes définitions indirectes de la rechute (hospitalisation ≥7 jours versus ≥1 hospitalisation suivie d'un changement de traitement AP) peuvent affecter le schéma observé de rechute dans la même population d'étude.

 Les analyses utilisant le proxy primaire et le proxy secondaire 1 ont produit des valeurs différentes pour le temps estimé entre les rechutes. Cependant, un schéma similaire de rechute a été observé en utilisant les deux définitions indirectes : un nombre plus élevé de rechutes antérieures était lié à un risque accru de rechute ultérieure et à une réduction du temps estimé jusqu'à la prochaine rechute.

 La comparabilité de ces résultats, malgré les différents critères utilisés pour définir la rechute pour chaque proxy, est importante pour la validité des résultats globaux et les implications futures de cette étude. Les résultats de cette étude fournissent des preuves à l'appui qu'au début de la progression de la maladie de la schizophrénie, il y a, en moyenne, un temps plus long entre les épisodes de rechute. Par conséquent, l'accès précoce à un traitement qui est à la fois efficace et tolérable peut avoir un avantage proportionnellement plus important dans la promotion d'une rémission soutenue par rapport à un traitement fourni plus tard dans la progression de la maladie. Les résultats de cette étude appuient des recherches antérieures qui ont montré que la prévention des rechutes au début de la progression de la maladie schizophrène d'un patient est cruciale pour maintenir des résultats positifs à long terme.

**Conclusion**

Comprendre la trajectoire probable des rechutes futures pourrait faciliter la planification des soins et soutenir les décisions de traitement afin de réduire le fardeau de la maladie pour les patients atteints de schizophrénie. Cette étude a montré qu'il existe une relation claire entre les antécédents de rechute d'un patient et les rechutes ultérieures, dans lesquelles les patients ont un risque plus élevé et un délai estimé plus court jusqu'à la prochaine rechute avec un nombre plus élevé de rechutes antérieures. Cela a été confirmé dans plusieurs analyses supplémentaires testant diverses définitions de la rechute et des critères d'inclusion des patients, ainsi qu’après ajustement des facteurs de confusion importants tels que l'âge au moment du diagnostic et le sexe. Cette étude fournit des preuves supplémentaires de la nature progressive de la schizophrénie et souligne l'importance de fournir des options de traitement précoces, efficaces et tolérables qui répondent mieux aux besoins individuels d'un patient, pour permettre l'observance du traitement, la récupération et prévenir les rechutes futures, ce qui est concordant avec les précédentes recherches.

**Dr Hicham Laaraj**

**Service de psychiatrie**

**CHU Agadir**

**Février 2022**