

**Traitement de la phase aigüe et traitement de maintenance de la schizophrénie en pratique clinique : Revue systématique**

**Systematic literature review of schizophrenia clinical practice
guidelines on acute and maintenance management with
antipsychotics.**

**INTRODUCTION :**

La prise en charge standard de la schizophrénie comprend l'utilisation de médicaments antipsychotiques pour aider à contrôler les épisodes psychotiques aigus et à prévenir les rechutes à long terme après que les patients ont été stabilisés. Deux grandes classes de médicaments, les antipsychotiques de première et deuxième génération (FGA et SGA) sont utilisées pour traiter la schizophrénie. Cependant, le traitement pharmacologique reste complexe car la non-observance est prévalente et constitue un facteur de risque majeur de rechute.

Les voies et les choix de traitement des patients sont déterminés en fonction de la gravité de la maladie, de la réponse et de la tolérance aux traitements antérieurs, ainsi que l'équilibre entre l'efficacité des médicaments dans le contexte des préférences du patient.

 Les guides de pratique clinique (GPC) servent à informer les cliniciens avec des recommandations qui reflètent les preuves actuelles. Malgré qu’ils soient un outil important pour les professionnels de la santé mentale, ils n'ont pas été mis à jour de façon régulière comme dans d'autres domaines de la médecine. De ce fait, les systèmes de soins de santé et les hôpitaux ont développé leurs propres guidelines.

Il est donc important d'évaluer les directives les plus récentes afin de prendre connaissance des changements résultant de la prise en compte de données actualisées qui ont servi de base aux recommandations.

Cette revue systématique de littérature vise à fournir une vue d'ensemble actualisée des directives nationales des États-Unis (US) et des directives internationales en langue anglaise pour la prise en charge de la schizophrénie.

**RESULTATS :**

Au total, le processus de recherche a permis d'identifier 32 documents à inclure dans la revue systématique de littérature.

Parmi ces 32 sources, 19 GPC primaires, publiés/émis entre 2004 et 2020, ont été sélectionnés pour l'extraction. Sur les 19 GPC inclus, trois avaient une portée international (provenant des organisations suivantes ; Collège international de neuropsychopharmacologie [CINP], le Haut Commissariat des Nations Unies pour les réfugiés [HCR], et la Fédération mondiale des sociétés de psychiatrie biologique [WFSBP] ; sept provenaient des États-Unis ; trois provenaient du Royaume-Uni (British Association for Psychopharmacology [BAP], le National Institute for Health and Care Excellence [NICE], et le Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN] ) ; et une à Singapour, de l'Association polonaise de psychiatrie (PPA), l'Association des psychiatres du Canada (APC), le Collège royal australien et néo-zélandais de psychiatrie (RANZCP), de l'Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsyopharmacologie (AFPBN) de France et d'Italie.

**Traitement en phase aigu**

Dix-sept GPC (89,5 %) fournissaient des recommandations de traitement pour les patients présentant un premier épisode de schizophrénie. Dans certains guidelines, les informations sur le traitement d'un premier épisode de schizophrénie étaient limitées au traitement de tout épisode aigu, comme dans les CPG du CINP, de l'AFPBN, les services de santé mentale du New Jersey (NJDMHS), de l'APA et de la PPA, tandis que les autres ont fourni des informations plus détaillées spécifiques aux patients un premier épisode de schizophrénie. L’American Association of Community Psychiatrists (AACP) n'a pas fourni d'informations sur le traitement des patients schizophrènes présentant un premier épisode.

Il y avait peu d'accord entre les GPC concernant l'antipsychotique à privilégier pour un premier épisode de schizophrénie. Cependant, il y a un fort consensus sur la monothérapie antipsychotique et sur le fait que des doses plus faibles sont généralement recommandées.

Certaines lignes directrices recommandent les antipsychotiques 2ème génération plutôt que les classiques dans le traitement d'un patient atteint d'un premier épisode de schizophrénie (RANZCP, Texas Medication Algorithm Project [TMAP]. Les anglais de la BAP et la fédération mondiale de la psychiatrie biologique WFBSP ont noté que, bien qu'il n'y ait probablement pas de différence entre les premières et secondes générations de neuroleptiques en termes d'efficacité, certains SGA (olanzapine, amisulpride et rispéridone) peuvent avoir une meilleure efficacité que certains FGA. Les recommandations de Schizophrenia PORT ont noté que bien qu'il ne semble pas y avoir de différences dans les études à court terme (≤12 semaines), les études à plus long terme (un à deux ans) suggéraient que les SGA pouvaient présenter des avantages en termes de délais plus longs jusqu'à la rechute et taux d'abandon du traitement.

Les directives de l'AFPBN et les directives du Florida Medicaid Program, qui mettent toutes deux l'accent sur l'utilisation des antipsychotiques longues durée d’action (LAI), recommandent une combinaison seconde génération et longue durée d’action de neuroleptiques (SGA-LAI) pour les patients présentant un premier épisode de schizophrénie.

Une mise en garde dans la plupart des GPC était que les médecins et leurs patients devaient discuter des décisions concernant le choix de l'antipsychotique tenant compte de différents facteurs. La plupart des GPC recommandaient de passer à une autre monothérapie si l'antipsychotique initial à dose et durée adéquates n'était pas efficace ou mal toléré. Pour les patients initialement traités avec un FGA, le HCR a recommandé de passer à un SGA (olanzapine ou rispéridone).

Les directives sur la réponse au traitement variaient selon les mesures utilisées, mais exigeaient généralement au moins une amélioration d'au moins 20% des symptômes par rapport aux niveaux de pré-traitement.

Les directives recommandent différentes durée de traitement, allant de 9 mois à 2 ans au maximum. Certaines comme l’APA et le TMAP recommandent de poursuive le traitement jusqu’après résoultion des symptômes sans durée spécifique.

Pour les patients présentant des signes négatifs, il n'y avait pas de bénéfice clair pour une stratégie donnée, mais envisageaient les SGA (en particulier l'amisulpride) plutôt que les FGA en addition à un antidépresseur, (WFSBP, UNHCR, SIGN,NJDMHS) ou la lamotrigine, ou un switch à un autre antipsychotique, ou la clozapine.

Quinze GPC (78,9 %) traitent de la schizophrénie résistante au traitement; tous la définissent comme des symptômes persistants, principalement positifs, après deux essais antipsychotiques adéquats. La clozapine était le premier choix unanime mais seulement avec une supervision biologique et spécialisée. Il a été noté des alternatives à la résistance à la clozapine comme le passage à l'olanzapine ou à la rispéridone (WFSBP , TMAP), l'ajout d'un deuxième antipsychotique à la clozapine (CINP, NICE, TMAP, BAP, Florida Medicaid Program, Oregon Health Authority, RANZCP), l'ajout de la lamotrigine ou du topiramate à la clozapine (CINP, Florida Medicaid Program), une thérapie combinée avec deux antipsychotiques non clozapine (Florida Medicaid Program, NJDMHS ), et une thérapie combinée avec deux antipsychotiques non clozapines (Florida Medicaid Program , NJDMHS 32 ) et haute dose de théarapie non clozapinique (BAP, SIGN). La thérapie électroconvulsive est considérée comme une solution de dernier recours.

**Traitement d’entretien :**

Quinze GPC (78,9 %) abordent la thérapie d'entretien à divers degrés. Le CINP, le WFSBP, le RANZCP et le Schizophrenia PORT recommandent de garder les patients sous le même antipsychotique et à la même dose que celui avec lequel ils avaient rémission. Plusieurs GPC recommandaient le maintien d'entretien à la dose efficace la plus faible (NJDMHS , APA, lignes directrices de Singapour et TMAP ). TMAP a déclaré qu'étant donné la nature récurrente de la schizophrénie, la dose d'entretien devrait souvent être proche de la dose initiale.

Les lignes directrices ont également déclaré que le maintien avec de l'amisulpride, de l'olanzapine ou de la rispéridone était préférable, et que la chlorpromazine était plus efficace, d'autres FGA de faible puissance étaient également appropriés. Plusieurs GPC ont recommandé les IAL (longue durée) comme une option pour le traitement d'entretien.

Au total, 10/18 (55,5 %) GPC n'ont formulé aucune recommandation sur la durée appropriée du traitement d'entretien, notant plutôt que chaque patient doit être considéré individuellement

Les durées recommandées varient d’un minimum de 2 ans jusqu’à 5 ans pour les rechutes multiples, parfois jusqu’à 6 ans. Le TMAP est le seul guideline à recommande une poursuite de traitement de façon indéfinie.

**Recommandations sur les neuroleptiques de longue durée :**

Tous les GPC, à l'exception de celui de l'Italie (94,7 %), ont discuté dans une certaine mesure de l'utilisation des IAL (neuroleptiques de longue durée) chez les patients atteints de schizophrénie, principalement recommandés dans 14 GPC (77,8 %) pour les patients qui ne respectent pas d'autres voies d'administration des antipsychotiques. Treize GPC (72,2 %) recommandent les IAL comme traitement d'entretien. Alors que cinq GPC (27,8 %), recommandaient les IAL spécifiquement pour les patients connaissant un premier épisode. L'AFPBN indiquent également que les IAL (SGA en première intention et FGA comme traitement de seconde ligne) devraient être plus fréquemment envisagés pour le traitement d'entretien de la schizophrénie. Les lignes directrices de l'AACP qui n'ont évalué que les IAL, recommandent d'étendre leur utilisation au-delà du traitement de la non-observance.

**Avantages et inconvénients**

La nécessité de trouver un équilibre entre l'efficacité et la sécurité des antipsychotiques a été mentionnés par tous les GPC comme un paradigme de base du traitement. Ces GPC ainsi que ceux du NICE et de la SCP déclarent que ces effets du traitement peuvent également conduire à des améliorations de la qualité de vie, une amélioration du fonctionnement, et une réduction du handicap. Les lignes directrices de la CPA et de l'APA ont noté les diminutions des hospitalisations avec le traitement antipsychotique, et les directives de l'APA indiquent que le traitement antipsychotique à long terme peut également réduire la mortalité La prévention des rechutes est un avantage du traitement continu/maintenu.

Le risque réduit d'effets indésirables extrapyramidaux et l'arrêt du traitement sont des avantages potentiels des SGA par rapport aux FGA.

Les effets secondaires (métaboliques, cardiovasculaires et hormonaux, sédation et syndrome malin neurologique) a été noté par tous les GPC comme étant le principal danger potentiel du traitement antipsychotique.

**DISCUSSION :**

Cette revue systématique des GPC pour le traitement de la schizophrénie a permis d'obtenir des versions les plus actualisées des guidelines individuels, publiées entre 2004 et 2020. En structurant l’examen comparatif selon la phase de la maladie, le type d'antipsychotique et la formulation, la réponse au traitement antipsychotique ainsi que les avantages et les inconvénients, plusieurs domaines de recommandations cohérentes ont émergé de cette revue.

Plusieurs points ont été soulevés en accord avec des essais cliniques randomisés, comme **l’utilisaiton de la monothérapie comme traitement de choix dans le premier épisode**, **l’essai d’un autre antipsychotique si le premier s’avère inefficace** ou mal toléré. Egalement il y avait un large consensus concernant la **prise en considération des effets secondaires** des antipsychotiques lors de la prescription. Aussi concernant **la durée d’entretien** des neuroleptiques. Les différents guidelines se rejoignaient aussi dans les recommandations concernant les cas **de schizophrénie résistante**.

Seulement 7 guidelines avaient inclus des algorithmes pour guider les stratégies thérapeutiques. Puisque les algorithmes et les organigrammes facilitent la réception, l'adoption et la mise en œuvre des directives, les futurs GPC devraient les inclure en tant qu'outils de diffusion, mais ils doivent refléter les données et être suffisamment spécifiques pour être exploitables.

Les directives étaient **parfois contradictoires**, certaines recommandant l'utilisation des IAL plus tôt dans l'évolution de la maladie (p. ex., premier épisode) et d'autres suggérant qu'ils soient réservés à un stade plus avancé de la maladie Cette incohérence n'était pas due à un manque de données probantes sur l'efficacité des IAL dans le premier épisode de la schizophrénie ou au moment de l'élaboration du CPG, de sorte que d'autres raisons pourraient être responsables, y compris peut-être le biais et la stigmatisation associés à cette voie d'administration du traitement.

Enfin, des lacunes existaient dans les directives concernant les recommandations sur la durée du traitement d'entretien, le traitement des signes négatifs, ainsi que l'élaboration et l'utilisation d'algorithmes de traitement lorsque les preuves sont suffisantes pour fournir un résumé simplifié indiquer leur pertinence pour la prise de décision clinique. Tous ces éléments devant être pris en compte dans l'élaboration et la révision des lignes directrices.

Dr Salehddine Zineb.

CHU Souss Massa. Agadir

Avril 2022