**Les doses optimales des antipsychotiques spécifiques pour la prévention des rechutes dans une cohorte nationale de patients atteints de schizophrénie**



**INTRODUCTION :**

La plupart des patients atteints de schizophrénie répondent bien au traitement antipsychotique dans la phase aiguë de la maladie, et le principal défi consiste à prévenir les rechutes en utilisant un traitement d'entretien. La dose optimale a été étudiée dans plusieurs revues et méta-analyses, concluant qu'aucun bénéfice supplémentaire ne peut être obtenu au-delà des doses standard (correspondant à 1 dose quotidienne définie [DDD]/jour), mais des doses inférieures à la dose standard sont associées à un risque accru de rechute. Une étude récente sur les doses antipsychotiques optimales dans une cohorte d'incidents à l'échelle nationale a montré qu'une dose standard correspondant à 0,9 –1,1 DDD/jour était associée au risque le plus faible de réhospitalisation.

Cependant, aucune étude n'a examiné les différentes catégories de doses d'antipsychotiques spécifiques dans différentes formulations, ce qui constitue un besoin non satisfait important car les doses optimales peuvent différer selon les antipsychotiques et les formulations. L’objectif était d'étudier les risques de rechute sévère indiqués par une réhospitalisation pour différentes catégories de doses des 15 antipsychotiques les plus fréquemment utilisés, en utilisant des données recueillies de manière prospective incluant tous les patients atteints de schizophrénie en Finlande.

L'analyse primaire a été menée dans une conception intra-individuelle où chaque patient sert de son propre contrôle pour éliminer le biais de sélection. Nous avons émis l'hypothèse que la dose standard de chaque antipsychotique est associée au meilleur résultat.

**MÉTHODE :**

La cohorte a été identifiée à partir du registre national des sorties d'hôpital et comprenait toutes les personnes hospitalisées pour schizophrénie entre 1972 et 2014 en Finlande et qui étaient en vie au 1er janvier 1996 (N = 61 889).

 La schizophrénie a été définie par les codes F20 et F25 de la version 10 de la Classification internationale des maladies (CIM) (correspondant aux codes 295\* de la CIM-9 et de la CIM-8). Les données ont été liées via des numéros d'identification personnels sur tous les séjours d'hospitalisation (dates et diagnostics 1972, du registre des sorties d'hôpital), les médicaments délivrés (du registre des ordonnances 1995-2017) et les décès (registre des causes de décès 1972-2017). Le temps d'observation pour l'utilisation des médicaments a commencé le 1er janvier 1995 lorsque le registre des prescriptions a été établi.

Les auteurs ont identifié la cohorte de premier épisode de schizophrénie comme les personnes qui avaient reçu leur premier diagnostic de schizophrénie entre 1996 et 2014, sans diagnostic antérieur et qui n'avaient pas utilisé d'antipsychotiques au cours de l'année précédant leur premier diagnostic (pour s'assurer qu'il s'agissait de cas incidents). Concernant les patients présentant un premier épisode de schizophrénie, le suivi a commencé le 1er janvier 1996 pour ceux diagnostiqués avant cette date, et à la date du diagnostic pour ceux diagnostiqués plus tard, et s'est terminé au décès ou au 31 décembre 2017. Les patients décédés entre Les années 1972 et 1996 n'ont pas été incluses, car les auteurs n’ont pas pu suivre leur consommation de médicaments.

La rechute a été définie comme une réhospitalisation basée sur le diagnostic principal de F20-F29. La rechute était traitée comme un événement récurrent, c'est-à-dire qu'elle pouvait se produire plusieurs fois pour la même personne.

L'utilisation d'antipsychotiques a été définie comme le code de classification anatomique thérapeutique chimique (ATC) N05A excluant le lithium. Les distributions d'antipsychotiques ont été dérivées du registre des ordonnances et comprenaient le code ATC, la date de distribution, les informations sur le produit (nom du médicament, concentration, taille de l'emballage), le nombre d'emballages distribués et la quantité distribuée en doses quotidiennes définies (DDD) telles que définies. par l'OMS (WHO DDD).

 Les doses prescrites ne sont pas disponibles dans le registre des prescriptions. Les épisodes de début et de fin d'utilisation d'antipsychotiques ont été modélisés avec la méthode PRE2DUP. La méthode est basée sur la modélisation mathématique de comportement d'achat à partir des données de distribution. En utilisant des informations sur les dates et les quantités de distribution dans les DDD, ainsi que des informations au niveau de l'emballage du médicament et des paramètres de contrôle dérivés de l'opinion d'experts, la méthode construit des épisodes d'utilisation d'antipsychotiques avec des dates de début et de fin. Les irrégularités dans les événements de dispensation, causées par exemple par le stockage et les périodes passées en soins hospitaliers lorsque les médicaments sont fournis par l'unité traitante et non enregistrés dans le registre des prescriptions, sont prises en compte.

**RÉSULTATS :**

L'âge moyen de la cohorte était de 46,7 ans (ET 16,0) au début du suivi. Ils avaient passé en moyenne 8,8 ans (ET 9,0) depuis leur premier diagnostic de schizophrénie, et 50,3 % (N = 31 104) étaient des hommes.

 L'olanzapine orale était l'antipsychotique le plus couramment utilisé (16 131 utilisateurs), suivie de la rispéridone (N = 13 083), de la clozapine (N = 11 828) et de la quétiapine (N = 10 838).

 Parmi les catégories de doses spécifiques de monothérapies antipsychotiques spécifiques, l'antipsychotique le plus couramment utilisé était l'olanzapine orale ≥ 1,6 DDD/jour, suivie de la rispéridone < 0,6 DDD/jour.

La distribution des doses utilisées variait entre les antipsychotiques spécifiques. Toutes les catégories de doses de clozapine ont été fréquemment utilisées. L'olanzapine orale était plus couramment utilisée avec une dose ≥1,6 DDD/jour (N = 11 351 utilisateurs vs N = 7365 utilisateurs de la dose standard) tandis que la quétiapine et la rispéridone étaient plus couramment utilisées <0,6 DDD/jour dose qu'en dose standard.

Toutes les doses d'olanzapine LAI supérieures à 0,9 DDD/jour ont été associées à d'excellents résultats. La dose de rispéridone orale de 0,6 à 0,9 DDD/jour était associée à un risque d'hospitalisation réduit de 21 % par rapport à la dose standard de 0,9 à 1,1 DDD/jour.

Les fortes doses (>1,6 DDD/jour, correspondant à >48 mg/jour) de perphénazine orale (aHR=3,35, IC à 95 % = 2,37–4,73), rispéridone LAI (>60 mg/2 semaines ; aHR 1,41, IC à 95 % = 1,25 à 1,59) et la rispéridone orale (> 8 mg/jour ; aHR = 1,34, IC à 95 % = 1,22 à 1,47) étaient associées à un risque sensiblement plus élevé de réhospitalisation pour schizophrénie que la non-utilisation d'antipsychotiques.

 Concernant la perphénazine orale, même la dose standard (0,9–<1,1 DDD/jour) était associée à un risque plus élevé de rechute (aHR = 1,32, IC à 95 % = 1,09–1,61) que la non-utilisation d'antipsychotiques. Les analyses de sensibilité censurant les 30 premiers jours de toutes les catégories de dose ont montré des courbes dose-réponse de forme similaire.

En comparaison directe (incluant uniquement les patients ayant utilisé la dose standard) en utilisant la dose standard de chaque antipsychotique comme référence, des résultats similaires ont été observés. Tous les antipsychotiques avec une dose ≥ 1,6 DDD/jour étaient associés à un risque de rechute plus élevé que la dose standard du même médicament.

 **Pour la plupart des antipsychotiques oraux courants, une faible dose (<0,6 DDD/jour) de la clozapine, de l'olanzapine et de la quétiapine étaient associées à un risque plus élevé de rechute alors qu'aucune différence n'a été trouvée pour la rispéridone à faible dose par rapport à la dose standard du même médicament**.

 Un résultat supérieur statistiquement significatif a été observé pour les doses les plus faibles de perphénazine (37 % à 46 % de risque de réhospitalisation en moins par rapport à la dose standard) et 0,6 à 0,9 DDD/jour pour la rispéridone (20 % de risque en moins). De plus, la comparaison directe avec l'antipsychotique le plus couramment utilisé et la dose d'olanzapine orale > 1,6 DDD (c'est-à-dire, incluant uniquement les patients qui avaient utilisé de l'olanzapine orale à forte dose), a montré des résultats très similaires à ceux de l'analyse primaire.

Le résultat supérieur pour l'olanzapine LAI 1,4–<1,6 DDD/jour a été confirmé dans les analyses interindividuelles secondaires par rapport à l'antipsychotique/ combinaison de catégories de dose olanzapine orale> 1,6 DDD / jour.

**DISCUSSION :**

À la connaissance des auteurs, il s'agit de la première étude dans le monde réel examinant les risques de rechute pour différents dosages et formulations de traitement d'entretien avec des antipsychotiques chez les personnes atteintes de schizophrénie. Dans l'ensemble, les résultats de cette étude indiquent que les meilleurs résultats étaient associés à des doses standard (0,9 à < 1,1 DDD/jour) pour neuf des 15 antipsychotiques, et à la dose inférieure suivante (0,6 à < 0,9 DDD/jour) pour 4 des 15 antipsychotiques. Cependant, de nombreuses doses faibles (<0,6 DDD/jour) et toutes les doses élevées (≥1,6 DDD/jour) ont montré un risque de rechute plus élevé que la dose standard. Conformément aux méta-analyses antérieures d'essais contrôlés randomisés, des doses plus faibles que ces deux niveaux de dose (0,6–<0,9 et surtout 0,9–<1,1) se sont avérées globalement associées à de moins bons résultats de rechute.

**Deux exceptions à ces conclusions ont été détectées, c'est-à-dire de meilleurs résultats pour la perphénazine orale à dose relativement faible et pour l'olanzapine LAI à forte dose**. Par rapport à tous les autres antipsychotiques, l'olanzapine LAI à DDD of 1.4–<1.6 (équivalent à 405 mg/4 semaines) était associée aux meilleurs résultats dans les analyses primaires et secondaires.

La découverte la plus frappante de cette étude était que deux antipsychotiques largement utilisés avec un puissant blocage D2, la rispéridone et la perphénazine, à > 1,6 DDD/jour, étaient associés à un risque de réhospitalisation de 34 % à 235 % supérieur à celui du non usage d'antipsychotiques.

Concernant la perphénazine, même la dose standard de 0,9–1,1 DDD/jour, correspondant à 30 mg/jour, était associée à un risque de réhospitalisation significativement plus élevé que la non-utilisation d'antipsychotiques.

Il est possible que pour certains patients, le risque accru de rechute lors d'un traitement à forte dose soit attribuable à des symptômes exceptionnellement graves ou à une augmentation récente de la dose pour contrôler les symptômes. L'approche intra-sujet contrôle beaucoup mieux une telle « confusion par indication » que les analyses inter-sujets conventionnelles, mais une certaine confusion résiduelle peut exister.

 Cependant, cette explication est peu probable, car cette observation était plutôt spécifique pour la perphénazine et la rispéridone (formulations orales et LAI), alors que pour les antagonistes D2 plus faibles (p. ex., olanzapine, clozapine, quétiapine ou aripriprazole), nous n'avons pas trouvé cette association.

Ces résultats pourraient également être en partie attribuables à des percées psychotiques pendant l'utilisation continue, ou à un rebond de psychose après un arrêt brutal en raison d'effets extrapyramidaux ou d'autres effets secondaires.

Leucht et al ont constaté que dans les essaies contrôlés randomisés (ECR), des doses plus élevées qu'une DDD sont associées à plus d’effets indésirables. Ainsi, les patients qui reçoivent des doses élevées peuvent ne pas les tolérer, et donc interrompre l'utilisation et par conséquent ils augmentent le risque de rechute.

Étant donné que la grande majorité des ordonnances en Finlande sont exécutées pendant 90 jours, les hospitalisations sont étiquetées comme ayant eu lieu pendant l'utilisation du médicament dans de nombreux cas où le médicament a été interrompu brusquement au cours de cette période de 90 jours.

Cependant, une relation dose-réponse similaire a été observée pour les formulations orales et LAI, ce qui implique que l'arrêt brutal peut ne pas être le seul ou le principal facteur contributif. Une autre explication possible des résultats plus médiocres dans les strates à dose plus élevée est l'hypersensibilité à la dopamine, ainsi que le fait que la valeur DDD de référence actuelle de 30 mg pour la perphénazine et de 5 mg pour la rispéridone peut être trop élevée. Sur la base des résultats de cette étude, la dose standard appropriée en tant que DDD serait de 18 mg ou moins pour la perphénazine et de 3 à 4,5 mg pour la rispéridone.

 La perphénazine est un antipsychotique très ancien et sa DDD a été définie à une époque où des doses plus élevées étaient d'usage. En effet, une tendance similaire a été trouvée pour le zuclopenthixol, pour lequel 0,6 < 0,9 DDD étaient aussi bons que 0,9–<1,1.

 L'un des principaux objectifs du système de classification DDD de l'OMS est de fournir une méthode pour étudier la consommation de médicaments, et il n'est pas destiné à des recommandations d'utilisation ou à des jugements sur l'efficacité relative des médicaments - bien qu'il soit possible qu'il puisse avoir des implications non intentionnelles liées à ces questions chez les prescripteurs. S'il existe un écart important entre la DDD d'un médicament et la dose réelle couramment utilisée, il peut être raisonnable d'ajuster la valeur de la DDD.

**Ces résultats ont montré que la catégorie de dose la plus fréquemment utilisée pour la rispéridone était <0,6 DDD (moins de 3 mg/jour), et dans notre étude précédente sur cette cohorte nationale, la dose médiane de rispéridone était de 2,8 mg. Si ces résultats étaient reproduits dans d'autres pays, cela impliquerait que la DDD de la rispéridone devrait être de 3 mg au lieu de 5 mg.**

Certaines doses de rispéridone et de perphénazine inférieures à 0,9 DDD/jour étaient associées à 21 % à 45 % de risque de réhospitalisation en moins (P < 0,001) par rapport à la dose standard de 0,9 à 1,1 DDD/jour. Lorsque les 30 premiers jours ont été omis depuis le début de toutes les périodes d'utilisation et de non-utilisation d'antipsychotiques, ces résultats sont restés les mêmes (différence de 23 % à 45 %), indiquant que l'augmentation récente de la dose à la dose standard en raison d'une aggravation putative des symptômes n'explique pas les résultats. Des analyses directes supplémentaires comparant les doses de chaque antipsychotique avec sa propre dose standard comme référence (incluant uniquement les patients qui avaient utilisé la dose standard), ainsi qu'une comparaison directe avec l'olanzapine à forte dose comme référence (incluant uniquement les patients qui avaient utilisé de l'olanzapine à forte dose) correspondaient bien à l'analyse primaire, indiquant la robustesse des résultats.

**Une autre découverte majeure était qu'une dose relativement élevée de 1,4 à 1,6 DDD/jour (équivalant à 405 mg une fois en 4 semaines) d'olanzapine LAI était associée à un risque de réhospitalisation sensiblement (> 50 %) plus faible que n'importe quelle dose de tout autre antipsychotique. Cette découverte suggère que l'olanzapine LAI utilisée à ces doses est relativement plus efficace pour réduire les réhospitalisations que les autres antipsychotiques et, encore plus prononcé, chez les patients en premier épisode**.

De plus, la seule étude randomisée contrôlée de détermination de la dose d'olanzapine LAI a également suggéré qu'à la dose la plus élevée examinée, 300 mg toutes les deux semaines, un plateau de la courbe dose-réponse n'avait pas encore été atteint. Cependant, l'efficacité supérieure de l'olanzapine LAI pour la prévention des rechutes doit être mise en balance avec les effets indésirables bien connus de ce médicament, y compris le syndrome post-injection et les effets indésirables métaboliques.

 Et parmi les composés oraux, la clozapine et l'olanzapine étaient les plus efficaces aux doses standard. La polymédication antipsychotique est assez courante et est récemment devenue une option plus acceptable mais, en raison de l'énorme complexité des analyses DDD sur un grand nombre de combinaisons antipsychotiques spécifiques, les auteurs n’ont pas étudié cette question.

Les antipsychotiques couramment utilisés ont été utilisés avec des gammes de doses très différentes dans cette cohorte réelle de patients atteints de schizophrénie. L'olanzapine orale était couramment utilisée à forte dose (>1,6 DDD/jour), tandis que la rispéridone et la quétiapine étaient utilisées à faible dose (<0,6 DDD/jour). De nombreux antipsychotiques étaient relativement rarement utilisés à raison de 1 DDD/jour (correspondant à la catégorie 0,9–1,1 dans cette étude). Cela a été constaté pour les antipsychotiques oraux les plus couramment utilisés, l'olanzapine, qui était plus souvent utilisée à une dose plus élevée, et pour la rispéridone et la quétiapine, qui étaient utilisées à faible dose plus souvent qu'à la dose standard. Cela démontre que l'hypothèse générale d'une utilisation de 1 DDD/jour appliquée dans certaines études précédentes n'est pas une hypothèse valable pour tous les patients dans la modélisation de l'utilisation d'antipsychotiques à partir de données basées sur des registres, et que la modélisation doit être basée sur des méthodes plus sophistiquées.

Il est important de noter que les estimations de cette étude sur les doses utilisées ne sont pas basées sur ce qui a été prescrit mais sur ce que les patients avaient réellement à leur disposition en fonction de quoi et quand ils ont récupéré les médicaments antipsychotiques en pharmacie.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés dans ses limites. Premièrement, ces résultats sont basés sur une cohorte nationale finlandaise comprenant tous les patients hospitalisés avec un diagnostic de schizophrénie. Ainsi, la généralisabilité n'est pas un problème concernant la Finlande - et probablement aussi d'autres pays à revenu élevé dotés d'un système de santé similaire - mais les résultats peuvent ne pas s'appliquer aux pays à revenu intermédiaire et faible sans remboursement intégral des coûts des médicaments pour les patients atteints de schizophrénie.

Deuxièmement, les analyses de cette étude étaient basées sur les prescriptions d'antipsychotiques délivrées par les pharmacies, et il n'a pas été possible d'évaluer la quantité de médicaments délivrés qui avait été réellement utilisée. Cependant, les analyses de la concentration sanguine ont montré que la méthode de modélisation de l'utilisation des médicaments détermine l'utilisation réelle des médicaments de manière assez précise.

Troisièmement, la méthodologie DDD dérive simplement les DDD des LAI à partir des doses orales recommandées moyennes divisées par l'intervalle de dosage, qui peut ne pas toujours être approprié comme cela a été démontré par exemple pour la palipéridone, qui n'a pas été incluse ici. De plus, les DDD actuels peuvent être principalement adaptés aux personnes moyennes, c'est-à-dire pesant 70 kg.

Quatrièmement, les auteurs se sont concentrés uniquement sur les 15 antipsychotiques les plus couramment utilisés en Finlande. Par conséquent, les données manquent dans cette étude sur d'autres antipsychotiques qui pourraient être d'intérêt. L'amisulpride n'a pas été inclus dans l'analyse car il n'a pas d'autorisation de commercialisation en Finlande. Cinquièmement, étant donné que les études observationnelles sont sujettes à des biais de sélection, les auteurs ont utilisé une analyse intra-individuelle pour éliminer les biais de sélection liés aux caractéristiques des patients, telles que le sexe, la génétique et la gravité initiale de la maladie. La durée de la maladie, l'ordre temporel des traitements, ainsi que l'utilisation concomitante des antidépresseurs et les benzodiazépines ont été ajustés. Cependant, les auteurs n’ont pas pu exclure la confusion résiduelle dans cette conception d'étude non randomisée. Étant donné que l'analyse intra-individuelle n'inclut que les patients présentant un résultat et une variation de l'exposition (pas le même traitement tout le temps), les auteurs ont également effectué une analyse inter-individuelle dans laquelle tous les patients ont été inclus. Les résultats de ces deux analyses complémentaires étaient très cohérents les uns avec les autres, renforçant leurs conclusions.

 Sixièmement, étant donné que la base de données de cette étude ne comprend pas de données sur les raisons de l'arrêt du médicament, il n'a pas été possible de les inclure dans les analyses. Septièmement, malgré la pertinence clinique de la polypharmacie antipsychotique, les analyses très complexes de DDD sur un grand nombre de combinaisons antipsychotiques spécifiques dépassaient le cadre de l'étude. Les analyses futures devraient se concentrer spécifiquement sur cette question. Néanmoins, malgré ces limitations, ces analyses fournissent des informations pertinentes sur les doses cliniquement les plus efficaces de la plupart des antipsychotiques pour le traitement d'entretien de la schizophrénie survenant dans des contextes de traitement réels.

**CONCLUSIONS :**

Ces résultats indiquent qu'en général, les courbes dose-réponse des antipsychotiques suivaient une courbe en forme de J ou de U et que le risque de rechute augmentait en particulier à de faibles doses <0,6 DDD/jour ou supérieures à ≥1,6 DDD/jour. Les exceptions à cette règle générale étaient la perphénazine et la rispéridone, les résultats indiquant que les doses standard actuelles de l'OMS sont clairement trop élevées pour la perphénazine et un peu trop élevées pour la rispéridone pour un traitement d'entretien optimal dans la prévention des rechutes. L'olanzapine LAI à des doses relativement élevées semble avoir une efficacité nettement plus élevée dans la prévention des rechutes que n'importe quelle dose de tout autre antipsychotique. Enfin, dans l'ensemble, les LAI avaient une efficacité supérieure pour la prévention des rechutes dans cette étude de base de données nationale que les formulations antipsychotiques orales, à l'exclusion de la clozapine.

Dr. Mohammed EL ABBANI

Service de psychiatrie CHU – Agadir

Mai 2022