**Associations entre l'utilisation d'antipsychotiques, la consommation de substances et le risque de rechute chez les patients atteints de schizophrénie : données probantes du monde réel provenant de deux cohortes nationales**

**Associations between antipsychotic use, substance use and relapse risk in patients with schizophrenia: real-world evidence from two national cohorts**

**Introduction**

La schizophrénie est un trouble mental courant qui représente un énorme fardeau pour les soins de santé et est fréquemment comorbide avec des troubles liés à l'utilisation de substances (TUS).

La consommation de substances augmente non seulement le risque de développer des symptômes psychotiques, mais affecte également négativement l'évolution de la maladie.

Les patients atteints de schizophrénie et de TUS comorbide présentent également une utilisation accrue des services médicaux et une mortalité prématurée.

Bien que la schizophrénie et les TUS soient associés à des décès prématurés, leur comorbidité montre des effets additifs sur la mortalité. Généralement, les patients atteints de schizophrénie et de TUD concomitants sont considérés comme relativement difficiles à traiter en raison de symptômes positifs graves, de rechutes plus fréquentes et d'une non-observance médicamenteuse fréquemment observée.

Les recherches sur l'efficacité des pharmacothérapies pour la schizophrénie et les TUS comorbides sont très rares et, plus important encore, inexistantes sur la prévention du développement des TUS chez les patients atteints de schizophrénie.

**L’objectif de ce travail est de c**omparer l'efficacité réelle des antipsychotiques dans la schizophrénie pour réduire le risque de développer un TUS initial, et l’hospitalisation liée au TUS chez les patients atteints d'un TUS.

**Méthodes**

Deux cohortes nationales de personnes atteintes de schizophrénie à partir des registres nationaux finlandais et suédois. La cohorte finlandaise comprenait toutes les personnes traitées pour la schizophrénie en soins hospitaliers entre 1972 et 2014 en Finlande, qui sont entrées dans la cohorte à l'âge de moins de 46 ans. La période de suivi a commencé le 1er janvier 1996 pour les personnes diagnostiquées avant cette date et à la première sortie de soins hospitaliers pour les personnes diagnostiquées entre 1996 et 2014. La période de suivi s'est terminée au décès ou au 31 décembre 2017, selon la première éventualité. Cette cohorte finlandaise comprenait 30 860 personnes atteintes de schizophrénie.

Au total, les deux cohortes nationales indépendantes incluant les personnes diagnostiquées schizophrènes ( *N* = 45 476) ont été suivies pendant 22ans (Finlande : 1996-2017) et 11ans (Suède : 2006-2016) ans. Le risque de développer un TUS a été calculé avec des modèles interindividuels, et les risques d'hospitalisation psychiatrique et liée au TUS ont été calculés avec des modèles intra-individuels, en utilisant la régression de Cox et les rapports de risque ajustés pour l'utilisation ou la non-utilisation de certains antipsychotiques.

**Résultats**

Les critères de jugement étaient l'apparition d'un TUS pour les patients atteints de schizophrénie mais sans antécédent de TUS ; et l’hospitalisation psychiatrique et l’admission à l'hôpital liée à un TUS pour les patients atteints de schizophrénie et de TUS comorbide.

Dans la cohorte finlandaise, un total de 30 860 personnes atteintes de schizophrénie ont été incluses, dont 8 110 (26 %) avaient un diagnostic de TUS (groupe TUS : âge moyen 32,9 ans, 71,9 % d'hommes ; groupe non SUD : moyenne 33,8 ans, 52,5 % d'hommes). La cohorte suédoise (n = 14 616) a suivi un modèle similaire, bien que la prévalence du TUS soit légèrement plus élevée (31 %, n = 4 514) et qu'elle soit légèrement plus âgée (groupe TUS : âge moyen 34,3, 70,4 % d'hommes ; groupe non TUS : âge moyen 35,2, 58,2 % hommes) que dans la cohorte finlandaise.

Les personnes sans TUS avaient une proportion légèrement plus élevée de leur temps de consultation externe consacré aux antipsychotiques (80,3 % dans la cohorte finlandaise, 78,7 % dans la cohorte suédoise) que les personnes avec un TUS (75,7 % dans la cohorte finlandaise, 73,3 % dans la cohorte suédoise).

Pour les patients atteints de schizophrénie sans TUS, l'utilisation de la clozapine était associée au risque le plus faible de développer un premier TUS dans les deux pays. La polythérapie antipsychotique était associée au deuxième risque le plus faible en Suède et au troisième risque le plus faible en Finlande. Le risque de rechute était le plus faible pour la clozapine, la polythérapie antipsychotique et les injectables à action prolongée dans les deux pays. Les résultats étaient constants dans les deux pays.

Pendant le suivi, 11,1 % de la cohorte finlandaise non TUS et 9,4% de la cohorte suédoise non TUS ont reçu un diagnostic de leur premier TUS. Les personnes qui ont développé un TUS étaient plus susceptibles être des hommes, plus jeunes et avoir déjà tenté de se suicider que ceux qui n'ont pas développé de TUS.

Dans la cohorte suédoise, la proportion de bénéficiaires d'une pension d'invalidité était similaire (57,1 % TUS, 58,2 % non TUS). Parmi les personnes sans TUS, l'utilisation de la clozapine était associée au risque le plus faible de développer un TUS initial dans les deux pays.

Dans les deux pays, utilisation d'aripiprazole, polythérapie antipsychotique, olanzapine étaient également associés à un risque plus faible de développer un TUS initial, tandis que la rispéridone, la quétiapine et d'autres antipsychotiques oraux ont montré des associations avec un risque réduit dans la cohorte finlandaise, mais pas dans la cohorte suédoise.

De toutes les monothérapies spécifiques, l'utilisation de la quétiapine était associée au risque le plus élevé de TUS.

L’utilisation de la clozapine était également associée au risque le plus faible de développement d'un TUS initial par rapport à l'antipsychotique le plus courant, l'olanzapine, dans la cohorte finlandaise et la cohorte suédoise. Dans cette analyse comparative, la clozapine et la polythérapie et les injectables à action prolongée étaient les seuls traitements surpassant systématiquement l'olanzapine dans les deux pays.

Par rapport à la non-utilisation d'antipsychotiques, l'utilisation de tout antipsychotique était associée à une réduction de 40 % du risque d'admission en hôpital psychiatrique chez les patients atteints de schizophrénie et de TUS comorbide.

L'utilisation de tout traitement antipsychotique spécifique était associée à un risque réduit d'hospitalisation psychiatrique dans les deux pays, mais l'utilisation de la quétiapine était associée à la moindre réduction du risque.

**Discussion**

Cette étude en situation réelle fournit, pour la première fois, des preuves cohérentes provenant de deux cohortes indépendantes que l'utilisation de la clozapine est associée à un risque plus faible de développer un TUS chez les patients atteints de schizophrénie, par rapport à l'absence d'utilisation ou à l'utilisation d'autres antipsychotiques. Les auteurs ont montré également que chez les patients atteints de schizophrénie et d'un TUS comorbide, la clozapine, la polythérapie antipsychotique sont systématiquement associés aux risques les plus faibles d'hospitalisation psychiatrique et d'hospitalisation liée au TUS. Ainsi, les résultats sont positifs pour le traitement de la schizophrénie, car les traitements antipsychotiques se sont maintenant avérés efficaces pour les personnes atteintes de TUS comorbide.

Une méta-analyse récente montrant l’efficacité supérieure de la clozapine dans la schizophrénie et les comorbidités TUS, et d'autres études pointant vers la supériorité de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques dans le traitement des personnes atteintes de schizophrénie et TUS comorbide.

Il a été démontré que la clozapine réduit les effets subjectifs de la cocaïne, bien qu'elle puisse augmenter les taux sériques de cocaïne, ce qui indique qu'elle peut être utile dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

D'autres ont constaté que les patients atteints de schizophrénie sont plus susceptibles de se remettre de la consommation d'alcool lorsqu'ils utilisent ou non de la clozapine, et lorsqu'ils utilisent de la clozapine plutôt que de la rispéridone.

Bien que peu étudiées, les preuves suggèrent que la clozapine réduit le besoin impérieux, alors que d'autres agents antipsychotiques ont moins d'effet sur l'envie.

Il est possible que les effets additifs des antipsychotiques chez les personnes à qui on prescrit une polythérapie antipsychotique augmentent les effets bénéfiques des antipsychotiques.

Les patients atteints de schizophrénie et de TUS comorbide ont été ont déclaré avoir une adhésion aux antipsychotiques plus faible que les autres patients atteints de schizophrénie.

Chez les patients atteints de schizophrénie en général, les injectables à action prolongée ont été associés à une meilleure observance et à un risque d'hospitalisation plus faible que leurs homologues oraux, en particulier dans les études observationnelles.

Cependant, seules quelques études antérieures examinant l'utilisation du injectables à action prolongée chez les personnes atteintes de schizophrénie et de TUS comorbide existent et cette littérature est cohérente.

**Conclusion**

La clozapine et la polythérapie antipsychotique sont les plus fortement associées à un risque réduit de développer des TUS chez les patients atteints de schizophrénie et à des taux de rechute plus faibles chez les patients présentant les deux diagnostics.

**Dr MINA OUHAMOU**

**Résidente en psychiatrie**

**CHU Agadir**

**Octobre 2022**