

# **Doses des antipsychotiques dans la schizophrénie aiguë :**

## **Une méta-analyse :**

Schizophrenia Bulletin

doi:10.1093/schbul/sbaa063

### **INTRODUCTION :**

Bien que l'efficacité des antipsychotiques pour les symptômes aigus de la schizophrénie est bien établie, on sait peu de choses sur les doses optimales d'antipsychotiques dans la phase aiguë de la schizophrénie.

Une récente méta-analyse examinant la relation dose-réponse entre chaque antipsychotique a démontré qu'en général, l'efficacité des antipsychotiques a augmenté proportionnellement jusqu'à l'équivalent en rispéridone de 3-5 mg/j, et a ensuite atteint un plateau; toutefois, cette méta-analyse a porté sur l'efficacité et n'a examiné aucun résultat en matière de sécurité.

Les antipsychotiques peuvent induire divers effets secondaires indésirables, dont au moins une partie dépend de la dose, donc l'équilibre entre l'efficacité et la sécurité est cliniquement pertinent lors du choix de la dose d'antipsychotique.

### **METHODES :**

Les études ont été sélectionnées à partir d'une récente méta-analyse examinant la relation dose-réponse des antipsychotiques de deuxième génération et de l'halopéridol. Nous avons identifié des essais randomisés en double aveugle contre placebo qui impliquaient une monothérapie à dose fixe d'antipsychotiques chez des patients adultes en phase aiguë de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif, et nous avons comparé la MED (La dose efficace minimale) identifiée avec des doses plus élevées du même antipsychotique oral. Nous avons exclu les études portant sur des gammes de doses fixes.

Les méta-analyses ont été réalisées à l'aide de Review Manager (RevMan) version 5.3. Les données sur les résultats ont été combinées et comparées entre la MED et le double ou le triple du MED groupes. Pour des résultats dichotomiques et continus, des estimations groupées des ratios de risque (RR) et des différences moyennes (SMD) ont été calculées avec des Intervalles de confiance (IC) à 95% utilisant un effet aléatoire respectivement. Les hétérogénéités de l'étude ont été

quantifiées en utilisant la statistique I<sup>2</sup> avec un  $I^2 \geq 50\%$ , indiquant une hétérogénéité. Toutes les tailles d'effet avec un  $P \leq 0,05$  ont été considérées comme significatives.

## **RESULTATS :**

**Psychopathologie :** Il y avait des différences significatives dans les scores totaux et positifs des symptômes du PANSS/BPRS, et les scores du CGI-S entre les deux MED1&2 et le double MED1&2, ainsi que les MED1&2 et le triple MED1&2 (figure 2). D'autre part, aucune différence significative n'a été constatée dans les scores de symptômes négatifs du PANSS/SANS entre MED et 2 fois MED1&2, ou MED1&2 et 3 fois MED1&2. Aucun biais de publication évident n'a été observé.

**Symptômes extrapyramidaux :** La seule différence significative entre MED1&2 et les doses plus élevées a été constatée dans les scores SAS, en faveur de MED1&2 par rapport à MED1&2 multiplié par 2 ( $N = 6$ ,  $n = 1316$ ,  $SMD = -0,15$ ,  $IC\ 95\% = -0,26$  à  $-0,04$ ,  $P = 0,05$ ,  $I^2 = 30\%$ ).

**Traitement - Événements indésirables émergents :** Parmi les 22 TEAE qui ont fait l'objet de comparaisons sur  $\geq 2$ , Le doublement de MED1&2 s'est avéré nettement inférieur à MED1&2 pour diarrhée ( $N = 3$ ,  $n = 792$ ,  $RR = 0,36$ ,  $95\% IC = 0,16-0,82$ ,  $P = 0,01$ ,  $I^2 = 0\%$ ). D'autre part, parmi les 17 TEAE qui ont été signalés dans les études de  $\geq 2$ , Le triple de MED1&2 était inférieur pour l'akathisie ( $N = 4$ ,  $n = 675$ ,  $RR = 0,53$ ,  $95\% IC = 0,36-0,77$ ,  $P = 0,01$ ,  $I^2 = 0\%$ ), somnolence ( $N = 6$ ,  $n = 1053$ ,  $RR = 0,65$ ,  $95\% IC = 0,45- 0,95$ ,  $P = 0,03$ ,  $I^2 = 0\%$ ), et les vomissements ( $N = 7$ ,  $n = 1345$ ,  $RR = 0,51$ ,  $95\% IC = 0,31-0,84$ ,  $P < 0,01$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Aucun biais de publication évident n'a été observé.

## **DISCUSSION:**

La présente étude est la première méta-analyse pour examiner la relation entre les antipsychotiques et divers effets secondaires spécifiques. Le résultat actuel a révélé que le doublement de la MED était inférieur à MED pour le parkinsonisme et la diarrhée, alors que le triple MED était inférieur pour l'akathisie, la somnolence, et des vomissements. Ces résultats suggèrent que non seulement les symptômes extrapyramidaux se produisent de manière dose-dépendante, mais la somnolence et les symptômes digestifs également. Comme indiqué, les cliniciens sont tenus de trouver un équilibre entre l'apparition ou l'exacerbation des effets

secondaires et l'amélioration des symptômes lorsqu'on envisage une augmentation de dose d'antipsychotique.

Les résultats de la méta-analyse actuelle doivent être interprétés avec prudence pour plusieurs raisons. Premièrement, étant donné les différences de profils pharmacologiques entre les antipsychotiques, on peut se demander si la combinaison des résultats des différents antipsychotiques représente la stratégie optimale, bien qu'il soit utile de souligner qu'aucune hétérogénéité significative n'a été constatée dans les résultats d'efficacité/efficience.

La récente méta-analyse a révélé des différences substantielles dans la relation entre les doses et l'efficacité de divers antipsychotiques, qui peuvent s'appliquer également aux effets secondaires ; en effet, les antipsychotiques ont tendance à manifester des différences plus importantes en matière d'effets secondaires par rapport avec efficacité. En outre, certains antipsychotiques tels que l'amisulpride, la zotépine et les antipsychotiques de première génération autres que l'halopéridol n'ont pas été inclus dans la méta-analyse actuelle car les MED de ces médicaments n'étaient pas disponibles. En outre, l'ilopéridone et l'olanzapine n'ont été pas inclus parce qu'aucune étude ne répondait aux critères d'éligibilité, même si les MED de ces médicaments étaient disponibles. une seule étude était disponible pour la cariprazine, la clozapine, l'halopéridol, la quétiapine et sertindole. D'autres ECR à dose fixe avec des antipsychotiques couramment utilisés, tels que l'amisulpride, la cariprazine, la clozapine, ilopéridone, olanzapine, palipéridone, quétiapine, et la zotépine, sont nécessaires pour identifier les MED et développer les résultats de la méta-analyse actuelle.

## **CONCLUSION :**

En conclusion, la méta-analyse actuelle a montré que l'efficience des antipsychotiques, l'efficacité et certains effets secondaires augmentaient de façon proportionnelle à la dose. Les résultats suggèrent que les cliniciens peuvent administrer un antipsychotique à une dose deux ou trois fois supérieure à la dose moyenne pour les patients souffrant de schizophrénie aiguë, mais qu'ils doivent surveiller de près les effets secondaires.