
Schizophrénie résistante

Etat des lieux

PM Llorca

Université Clermont Auvergne
CHU Clermont-Ferrand



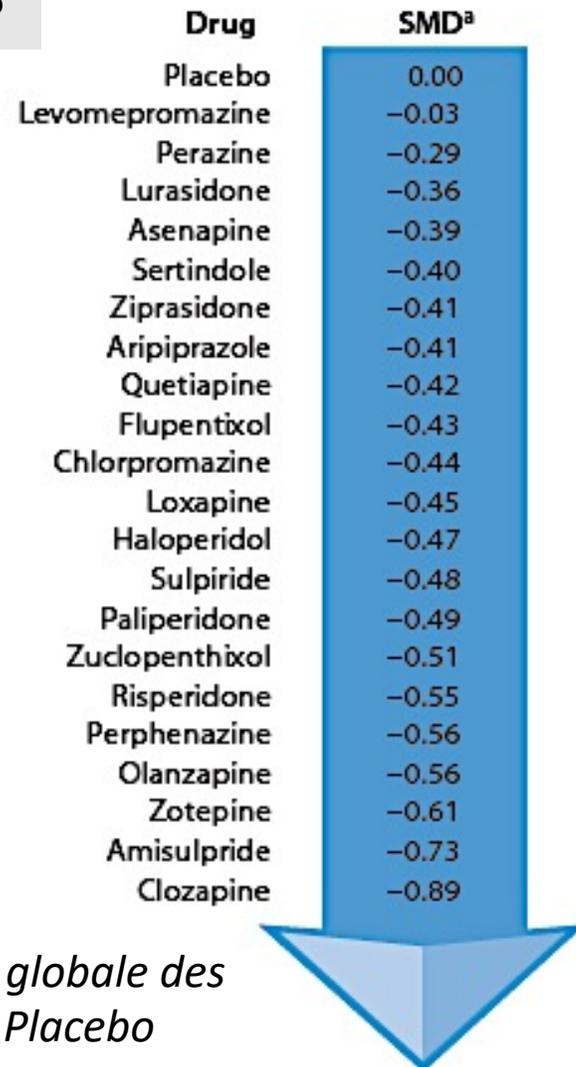
Déclaration d'intérêts

- Groupes d'experts : Eisai, Ethypharm, Janssen, Lundbeck, MSD, Otsuka, Sanofi, Teva
- Coordination d'études cliniques : Janssen, Teva
- Financements de projets de recherche, honoraires, financement de déplacements et hébergements lors de congrès, consultant, orateur dans des symposium : Abbvie, Eisai, Janssen, Lundbeck, MSD, Otsuka, Sanofi, Teva

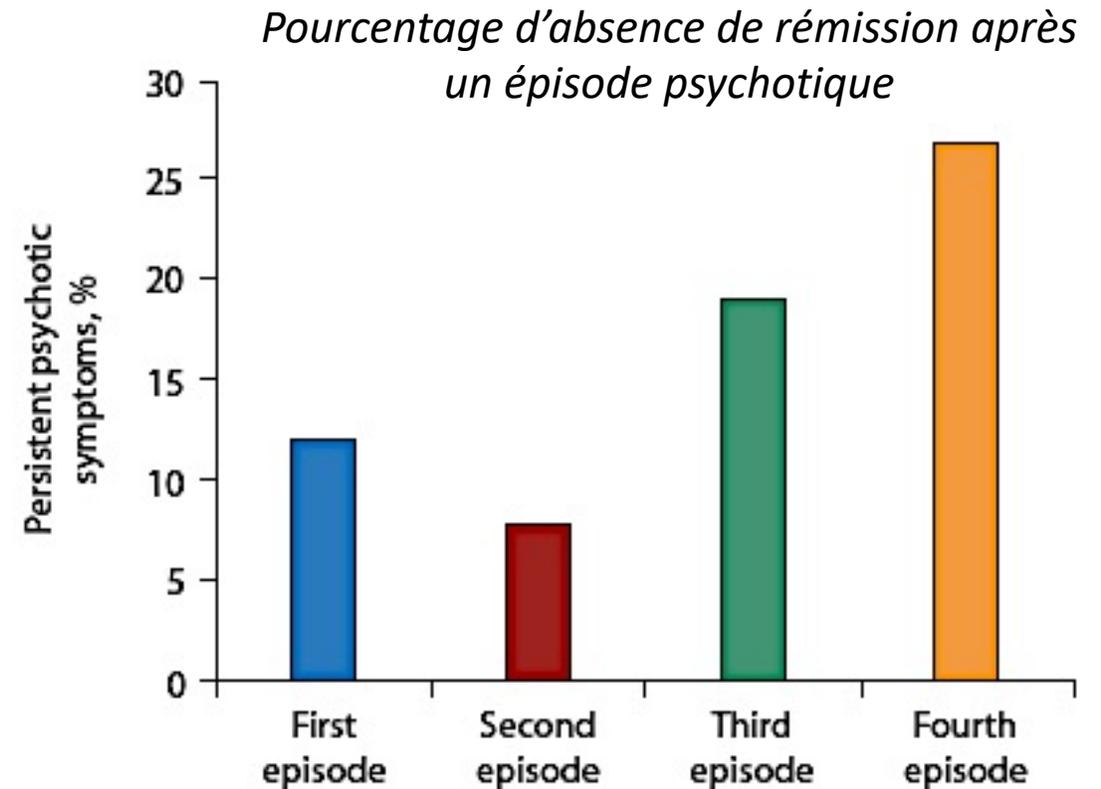
Réponse au traitement dans la schizophrénie

Quels outils, quelles réponses ...?

Quels outils?



Quelles réponses?



Les AP permettent une réponse et une rémission symptomatique mais la réponse obtenue diminue dans le temps

Epidémiologie

- Développement d'un modèle incidence-prévalence-mortalité pour estimer la prévalence de la Scz Résistante aux Etats-Unis, alimenté avec des données provenant d'agences de santé publique et la littérature publiée.
- La prévalence en 2014 a été modélisée à l'aide d'un modèle de Markov pour chaque cohorte de naissance entre 1930 et 2014
- La définition de la résistance comprend les patients recevant de la Clozapine ou étant éligibles à un traitement par Clozapine

**22 % des personnes atteintes de schizophrénie sont considérées
comme résistantes au traitement**

La prévalence de la Scz résistante serait inférieure aux 30 %
souvent rapportés

Définitions de la schizophrénie résistante

Kane et al (1988)

1. Le patient doit ne pas avoir répondu à **au moins 3 essais adéquats** d'antipsychotique dans les **5 dernières années**, y compris des médicaments de 2 classes distinctes avec des doses d'au moins 1000 mg par jour d'équivalent-chlorpromazine.
2. Le patient doit présenter des **symptômes continus** au moins **modérément sévères** (désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire et pensée inhabituelle teneur).
3. Il doit présenter des symptômes actuels substantiels malgré le traitement optimisé actuel auquel le patient est adhérent (**score BPRS supérieur ou égal à 45** ou **score PANSS supérieur ou égal à 90**)

Suzuki et al (2012)

1. **Echec d'au moins deux essais adéquats de différents antipsychotiques** (à des doses **d'équivalent-chlorpromazine ≥ 600 mg/jour pendant ≥ 6 semaines consécutives**). Evaluation rétrospective possible ou prospective
2. À la fois un **score ≥ 4 sur l'Impression globale clinique-Sévérité (CGI-S)** et un **score de ≤ 49 sur l'évaluation fonctionnelle (FACT-Sz)** ou **≤ 50 sur l'échelle globale de fonctionnement (GAF)**

Howes et al (2017)

1. **Intensité modérée des symptômes pendant 12 semaines** (échelle standardisée)
2. **Déficit fonctionnel** au moins **modéré** (échelle validée).
3. Au moins **deux traitements antérieurs avec différents antipsychotiques pendant au moins 6 semaines avec une posologie de 600 mg d'équivalent-chlorpromazine par jour**
4. Prise d'au moins **80% des doses prescrites. Taux plasmatiques** d'antipsychotiques surveillés à au moins une occasion.
5. Si possible **au moins un essai prospectif d'antipsychotique** pour confirmer la résistance au traitement

Schizophrénie résistante : approche diachronique

Etude **longitudinale** de la réponse au traitement dans un échantillon de 323 patients présentant un **premier épisode psychotique**, évalués pendant 10 ans :

- 66% des patients sont considérés comme répondeurs
- 11% n'ont jamais été traités de façon adéquate (dose, durée)
- **23 % des patients sont considérés comme résistants** au traitement
- **84 % étaient résistants au traitement dès le début de la maladie.**

Analyse de régression multivariée

Facteurs de prédiction précoce (dès le début de la maladie) de la résistance au traitement :

- **diagnostic de schizophrénie**
- **symptômes négatifs**
- **jeune âge au début (début en moyenne 4 ans plus tôt)**
- **plus longue durée de psychose non traitée**

Schizophrénie résistante : approche diachronique

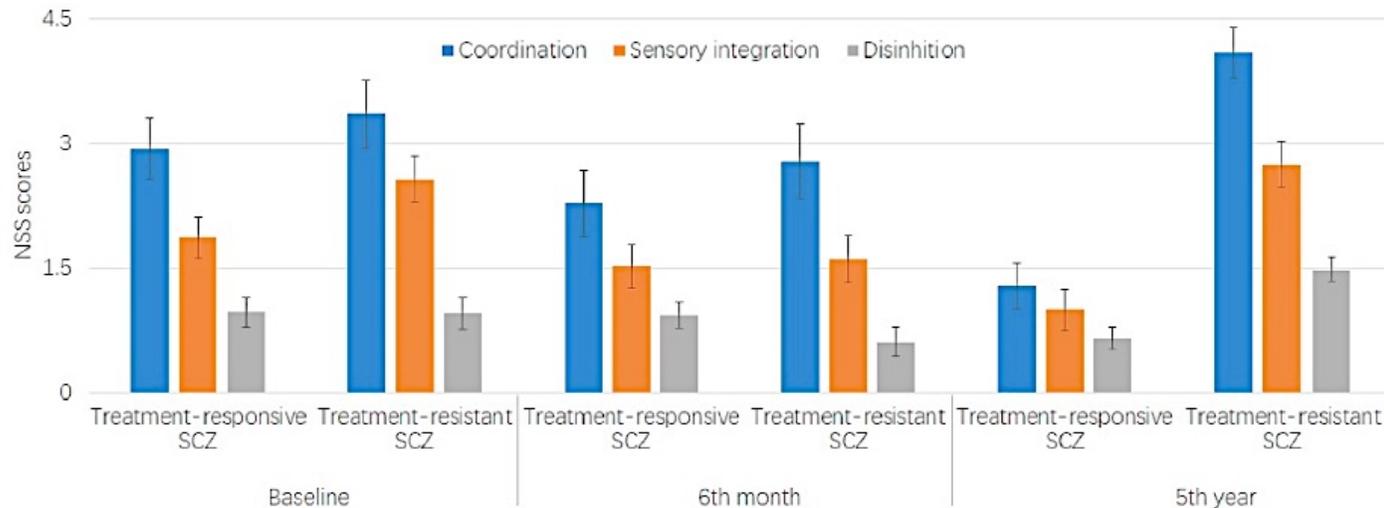
- Les patients résistants **ont dans la grande majorité des cas une réponse partielle au traitement dès le premier épisode** (intérêt de la clozapine précocement ?)
- Une pourcentage non négligeable (11%) **ne reçoit pas un traitement adéquat**
- Il existe un groupe de patients (20 à 25%) traités adéquatement chez lequel, **la résistance apparaît au cours de l'évolution** (importance de la notion de psychose d'hypersensibilité...)
- Mais existence probable d'un groupe de patients présentant une **amélioration spontanée** au cours de l'évolution de la maladie qui nécessite une observation prolongée pour être identifié et caractérisé
- Développement de modèles de prédiction qui restent à valider

Autres facteurs prédictifs de résistance

“Soft signs”

- Les patients atteints de schizophrénie présentent des anomalies neurologiques subtiles et non localisées, appelées « Soft Signs », qui varient au cours de l'évolution du trouble
- Les Soft Signs reflèteraient la neuropathologie sous-jacente au développement dans la schizophrénie et il existerait une corrélation entre évolution de ces signes cliniques et réponse au traitement

- Etude longitudinale sur 52 patients présentant un premier épisode de schizophrénie, évalués au départ, au sixième mois et à la cinquième année en utilisant le Cambridge Neurological Inventory.
- Les trajectoires de « soft signs » ont été comparés à l'aide d'un modèle mixte ANOVA (modèle mixte ANCOVA pour contrôler l'effet de l'âge et du QI estimé) entre :
 - 29 répondants au traitement patients (avec une rémission symptomatique complète)
 - 23 patients résistants au traitement (qui ont reçu de la clozapine),
- Les deux groupes de schizophrénie ont un profil comparable de « soft signs » au départ, les trajectoires diffèrent considérablement.



- **Les patients résistants au traitement présentent une aggravation des « soft signs » au fil du temps.**
- **Utilisation potentielle de l'identification des « softs signs » pour la détection de la résistance au traitement dans le premier épisode de schizophrénie.**

Autres facteurs prédicteurs de résistance

CRP et schizophrénie résistante

Echantillon de 609 patients souffrant de Scz¹ (base FACE-SZ)
 Identification des sujets traités par CLZ, non répondeurs (PANSS>70)

	Whole Sample	Ultra-Resistant Schizophrenia		P [*]	Multivariate analysis	
		No (n=549)	Yes (n=60)		OR (95% CI)	P [*]
		90.1%	9.9%			
<i>Demographic characteristics</i>						
Gender						
Male	444 (73.6)	403 (73.4)	46 (76.7)	0.59	1 (ref) 0.8 (0.4-1.7)	0.53
Female	159 (26.4)	146 (26.6)	14 (23.3)			
Age, mean (SD)	32.5 (9.8)	32.3 (9.5)	33.7 (9.1)	0.29	1.0 (0.9-1.1)	0.35
<i>Disease characteristics</i>						
Depressive symptoms (CDRS score), mean (sd)	4.0 (4.3)	4.0 (4.3)	4.3 (4.7)	0.62		
Manic symptoms (YMRS score), mean (sd)	2.3 (3.9)	2.3 (4.0)	2.7 (4.1)	0.45		
Global functioning (GAF), mean (sd)	48.7 (13.0)	49.6 (13.0)	40.4 (9.7)	<0.0001	0.9 (0.91-0.97)	<0.0001
<i>Comorbidities</i>						
Current daily tobacco smoking, n(%)	321(55.5)	296 (56.4)	26 (44.1)	0.07	0.5 (0.2-0.9)	0.04
Metabolic syndrome, n(%)	121 (23.3)	102 (21.7)	19 (40.4)	0.004	1.7 (0.8-3.5)	0.17
Abnormal CRP, n(%)	141 (32.8)	110 (29.1)	19 (46.3)	0.02	2.0 (1.0-4.1)	0.04
<i>Treatments at baseline</i>						
First Generation Antipsychotic, n(%)	158 (26.2)	148 (27.0)	12 (20.0)	0.25		
Antidepressant, n(%)	189 (31.3)	167 (30.4)	25 (41.7)	0.08	1.4 (0.7-2.9)	0.32
Mood stabilizer, n(%)	109 (18.1)	100 (18.2)	11 (18.3)	0.98		

Significant associations (p<0.05) are in bold.

Population pour laquelle on retrouve :

- **une CRP élevée**
- **un tabagisme actif**
- une altération du fonctionnement

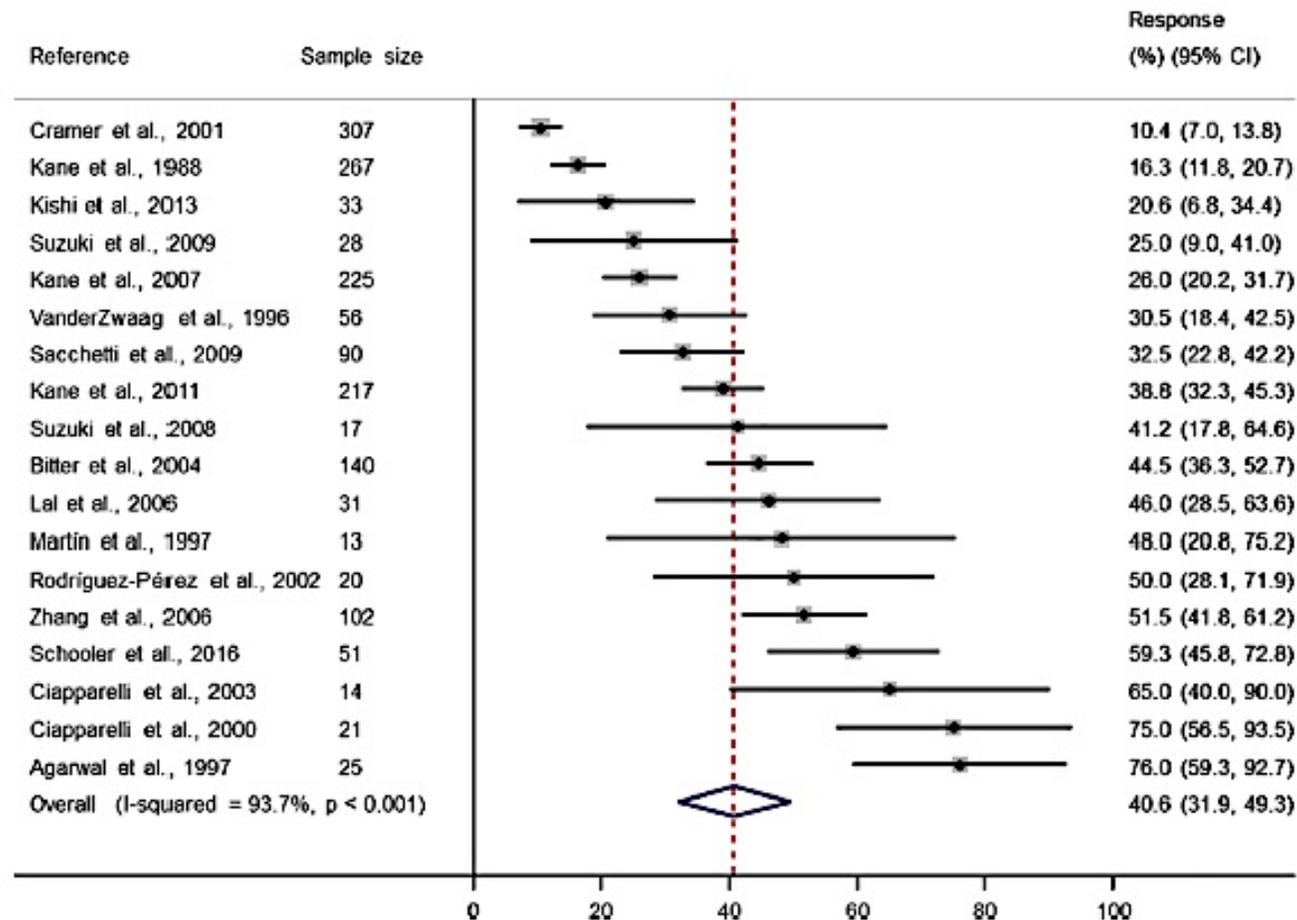
Approche thérapeutique

Réponse au traitement chez les patients présentant une Scz Résistante

- Revue systématique
- 77 études
- 7546 patients,
- 41 % ont montré une réponse.
- **Facteur prédictif de réponse : Niveau de symptômes positifs plus élevés au départ**
- Réponse plus élevée chez les patients traités par Clozapine

Pas de facteur spécifique prédictif de la réponse identifié

Pourcentage de réponse dans les études utilisant 30 % de diminution des symptômes comme critère de réponse



Recommandations et algorithmes

- 17 algorithmes pour la prise en charge de la scz résistante publiés après 2011.
- **En cas de non réponse :**
- **Dose :**
 - **9/9 stratégies recommandent une augmentation de dose à la limite supérieure**
 - 5/15 recommandations préconisent une augmentation supérieure à la dose maximale de l'autorisation
 - **10/15 recommandent de ne pas dépasser la dose supérieure du fait de la balance bénéfice/risque**
- **Changement de traitement**
 - **16/17 recommandations préconisent de passer à un autre antipsychotique en cas de non-réponse**
 - **17/17 recommandations approuvent l'instauration de la clozapine après échec de réponse à 2 antipsychotiques différents.**
 - **Quatre recommandations préconisent une utilisation précoce de la clozapine comme troisième antipsychotique.**

Recommandations et algorithmes

En cas de non réponse

Antipsychotic treatment strategies for non-response.

Guideline/ algorithm	Country	Year	Antipsychotic treatment strategies for non-response to non-clozapine antipsychotics		
			Increasing antipsychotic dose within the therapeutic range	Increasing antipsychotic dose beyond the therapeutic range	Switching to another antipsychotic
APA	USA	2020	Recommended	Partially recommended	Recommended
ASHP	USA	2020	Recommended	Not recommended	Recommended
JSCNP	Japan	2020	Not mentioned	Not mentioned	Recommended
KMAP	Korea	2019	Not mentioned	Not mentioned	Recommended
DGPPN	Germany	2019	Recommended	Not recommended	Recommended
BAP	UK	2019	Recommended	Partially recommended	Recommended
Maudsley 13th	UK	2018	Recommended	Partially recommended	Recommended
CPA	Canada	2017	Not mentioned	Not mentioned	Recommended
IPS	India	2017	Recommended	Partially recommended	Recommended
RANZCP	Australia and New Zealand	2016	Recommended	Not mentioned	Recommended
HSEC	Turkey	2014	Recommended	Not mentioned	Recommended
NICE	UK	2014	Not mentioned	Not recommended	Not recommended
HSSP	USA	2013	Not mentioned	Not recommended	Recommended
Meta-guidelines	NA	2013	Recommended	Not mentioned	Recommended
SIGN	UK	2013	Not mentioned	Not recommended	Recommended
WFSBP	International	2012	Not mentioned	Partially recommended	Not mentioned
MOH	Singapore	2011	Not mentioned	Not mentioned	Recommended

Recommandations et algorithmes

En cas de non réponse à la clozapine

Guideline/ algorithm	Country	Year	Treatment strategies for non-response to clozapine		
			Augmentation with another SGA	Augmentation with other psychotropics	Augmentation with ECT
APA	USA	2020	Partially recommended	Partially recommended	Partially recommended
ASHP	USA	2020	Partially recommended	Partially recommended	Partially recommended
JSCNP	Japan	2020	Recommended	Recommended	Recommended
KMAP	Korea	2019	Recommended	Recommended	Recommended
DGPPN	Germany	2019	Partially recommended	Not recommended	Recommended
BAP	UK	2019	Partially recommended	Partially recommended	<i>Not mentioned</i>
Maudsley 13th	UK	2018	Partially recommended	Partially recommended	<i>Not mentioned</i>
CPA	Canada	2017	Not recommended	Not recommended	Not recommended
IPS	India	2017	Partially recommended	Partially recommended	Recommended
RANZCP	Australia and New Zealand	2016	Recommended	Recommended	Partially recommended
HSEC	Turkey	2014	Recommended	<i>Not mentioned</i>	<i>Not mentioned</i>
NICE	UK	2014	Partially recommended	<i>Not mentioned</i>	<i>Not mentioned</i>
HSSP	USA	2013	Partially recommended	Recommended	Partially recommended
Meta- guidelines	NA	2013	Recommended	Recommended	Recommended
SIGN	UK	2013	Recommended	Recommended	Partially recommended
WFSBP	International	2012	Partially recommended	Partially recommended	Partially recommended
MOH	Singapore	2011	Recommended	Recommended	Recommended

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Revue de la littérature systématique
46 études pour 25 interventions

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Antipsychotics (Total)	15		
Aripiprazole	7	486	-0.57 [-1.02, -0.13]*
Risperidone	3	144	-0.18 [-0.71, 0.36]
Sulpride/Amisulpride	2	85	-0.44 [-1.05, 0.16]
Sertindole	1	50	-0.08 [-0.64, 0.47]
Pimozide	1	53	0.27 [-0.27, 0.81]
Haloperidol	1	100	0.04 [-0.35, 0.44]
Penfluridol	1	83	-0.90 [-1.35, -0.44]*
Olanzapine	1	50	-0.24 [-0.80, 0.32]

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Antipsychotics (Positive)	11		
Aripiprazole	5	328	-0.15 [-0.60, 0.30]
Risperidone	3	144	-0.03 [-0.50, 0.45]
Sulpride	1	28	-0.77 [-1.55, 0.01]
Sertindole	1	50	0.00 [-0.55, 0.55]
Pimozide	1	53	-0.09 [-0.63, 0.45]
Olanzapine	1	50	0.31 [-0.25, 0.87]
Antipsychotics (Negative)	11		
Aripiprazole	5	328	-0.33 [-0.55, -0.11]*
Risperidone	3	144	-0.20 [-0.53, 0.13]
Sertindole	1	50	0.00 [-0.55, 0.55]
Pimozide	1	53	0.48 [-0.06, 1.03]
Sulpride/Amisulpride	2	85	-0.32 [-1.06, 0.41]
Olanzapine	1	50	-1.14 [-1.74, -0.54]*

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Antidepressants (Total)	9		
Fluoxetine	5	296	-0.73 [-0.97, -0.50]*
Paroxetine	1	66	-0.97 [-1.48, -0.45]*
Duloxetine	1	33	-1.23 [-1.98, -0.48]*
Mirtazepine	2	35	-2.61 [-8.66, 3.44]
Antidepressants (Positive)	9		
Fluoxetine	5	269	-0.70 [-1.31, -0.09]*
Paroxetine	1	66	-0.51 [-1.00, -0.02]*
Duloxetine	1	33	0.00 [-0.68, 0.68]
Mirtazepine	2	35	-0.01 [-1.10, 1.09]
Antidepressants (Negative)	9		
Fluoxetine	5	269	-1.24 [-2.36, -0.13]*
Paroxetine	1	66	-2.35 [-2.99, -1.72]*
Duloxetine	1	33	-1.36 [-2.13, -0.59]*
Mirtazepine	2	35	-1.22 [-3.25, 0.81]

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Mood Stabiliser (Total)	6		
Sodium Valproate	2	118	-2.36 [-3.96, -0.75]*
Lithium	1	59	-2.13 [-2.78, -1.49]*
Topiramate	1	43	-0.49 [-1.11, 0.12]
Lamotrigine	2	85	-0.33 [-2.26, 1.60]
Mood Stabiliser (Positive)	7		
Sodium Valproate	2	118	-1.54 [-1.96, -1.13]*
Lithium	1	59	-0.52 [-1.04, -0.00]*
Topiramate	1	43	-0.83 [-1.46, -0.20]*
Lamotrigine	2	85	-0.55 [-1.64, 0.53]
Mood Stabiliser (Negative)	7		
Sodium Valproate	2	118	-0.32 [-1.09, 0.45]
Lithium	1	59	-0.05 [-0.57, 0.46]
Topiramate	1	43	-0.87 [-1.50, -0.24]*
Lamotrigine	2	85	-0.63 [-2.29, 1.02]

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Glutamergic Agents (Total)	6		
Memantine	3	134	-0.95 [-2.04, 0.14]
Glycine	3	58	-0.32 [-0.84, 0.20]
Sarcosine	1	20	0.26 [-0.62, 1.14]
Glutamergic Agents (Positive)			
Memantine	3	134	-0.28 [-0.94, 0.38]
Glycine	3	58	-0.63 [-1.48, 0.21]
Sarcosine	1	20	0.50 [-0.40, 1.39]
Glutamergic Agents (Negative)	6		
Memantine	3	134	-0.56 [-0.93, -0.20]*
Glycine	3	58	-0.03 [-0.57, 0.51]
Sarcosine	1	20	0.10 [-0.77, 0.98]

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Agent	Studies	Participants	Std. mean difference (Random, 95% CI)
Other agents			
Minocycline (Total)	1	50	-0.46 [-1.03, 0.10]
Minocycline (Positive)	1	50	-0.40 [-0.96, 0.16]
Minocycline (Negative)	1	50	-0.58 [-1.15, -0.01]*
Gingko (Total)	1	38	-2.35 [-3.20, -1.50]*
Gingko (Negative)	1	42	-1.10 [-1.75, -0.44]*
CBT (Total)	1	21	-0.07 [-0.94, 0.79]
CBT (Positive)	1	21	0.24 [-0.63, 1.11]
CBT Negative)	1	21	0.07 [-0.80, 0.93]
ECT (Total)	1	39	-2.45 [-3.30, -1.60]*
ECT (Positive)	1	39	-0.33 [-0.96, 0.31]
TMS (Total)	1	17	-0.71 [-1.70, 0.28]
TMS (Positive)	1	17	0.15 [-0.80, 1.10]
TMS (Negative)	1	17	-0.67 [-1.65, 0.32]

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Electroconvulsivothérapie

Méta analyse des Essais Randomisés Contrôlés (ERC) de l'ECT après échec de la Clozapine
Dix-huit ERC (n = 1769) avec 20 bras de traitement actifs

L'ECT d'appoint est **supérieur à la clozapine seule** en ce qui concerne :

- **L'amélioration des symptômes après l'ECT** : DMS = - 0.88
- **La réponse selon les critères définis a priori** :
 - 53,6 % contre 25.4 % / RR = 1.94 / P < 0.00001 / nombre de sujets à traiter (NNT)=3
- **La rémission lors de l'évaluation post-ECT** :
 - 13.3 % contre 3.7 % / RR = 3.28 / P=0.0001 / NNT=13

Sur la plan de la **tolérance**, on retrouve :

- **Troubles de la mémoire signalés par les patients** :
 - 24.2 % contre 0 % / RR = 16.10 / P < 0.0001 / nombre nécessaire pour nuire (NNH) = 4
- **Céphalées** :
 - 14.5 % contre 1.6 % / RR = 4.03 / P=0.005 / NNH=8

Aucune autre différence significative entre les groupes concernant l'arrêt et d'autres effets indésirables

Les stratégies après la clozapine, avec la clozapine ...

Intérêt des LAI

- Etude étude en miroir multicentrique, observationnelle, naturaliste, de 6 mois pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la clozapine et de la palmitate de palipéridone chez 50 patients atteints de Scz Résistante et d'autres troubles psychotiques.
- Résultats après six mois de traitement combiné :
 - Diminution du score total de la Brief Psychiatric Rating Scale de 18,32 à 7,84 ($p < 0,001$)
 - Diminution du nombre d'hospitalisations, de la durée des séjours hospitaliers et du nombre de visites aux services d'urgence
 - Augmentation de la fonctionnalité :
 - évolution score PSP : 46,06 à 60,86 ($p < 0,001$).
 - Diminution significative du nombre et de la gravité des effets secondaires avec la thérapie combinée :
 - évolution du score UKU de 10.76 à 8.82 ($p = 0.004$).

Stratégie complémentaire à envisager dans les cas « d'ultra résistance »

Au total

- Hétérogénéité de la résistance dans la schizophrénie
- Nécessité de prise en compte la non réponse précoce pour ajuster les traitements
- Importance de la clozapine
- Nombreuses stratégies d'association à prendre en compte