



Schéma de démarrage à deux injections d'aripiprazole à action prolongée d'un mois (Abilify Maintena®) associées à une prise orale unique dans le traitement de maintien de la schizophrénie

Two-injection start regimen of one-month long-acting aripiprazole (Abilify Maintena®) combined with a single oral dose for the maintenance treatment of schizophrenia

BILLION Z., WILLAME H. et HEIN M.

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, H.U.B – Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : les neuroleptiques injectables à longue durée d'action permettent une meilleure observance thérapeutique ainsi qu'un taux de rechutes et d'hospitalisations réduit par rapport aux neuroleptiques oraux. L'Agence européenne du Médicament a récemment approuvé un schéma de démarrage de l'aripiprazole à longue durée d'action à deux injections de 400 mg associées à une prise orale unique de 20 mg plutôt qu'une injection unique de 400 mg avec poursuite du traitement oral à raison de 10 à 20 mg par jour pendant 14 jours consécutifs dans le traitement d'entretien des patients adultes schizophrènes.

Méthode : une revue systématique de la littérature a été effectuée dans la base de données PubMed-Medline afin d'identifier les études cliniques investiguant l'innocuité et la tolérance de ce nouveau schéma d'induction.

Résultats : une étude multicentrique, rétrospective et observationnelle analysant les dossiers de 133 patients adultes schizophrènes pour lesquels l'aripiprazole à longue durée d'action a été instauré entre novembre 2020 et février 2022 selon le schéma récemment approuvé a été identifiée. Cette étude a démontré que ce schéma n'est pas associé, au cours du premier mois post-injections, à des problèmes de sécurité ou de tolérance surajoutés par rapport au schéma initialement admis.

Conclusion : malgré les données limitées actuellement disponibles dans la littérature, le schéma d'initiation récemment approuvé semble présenter un profil de sécurité et de tolérance comparable au premier schéma admis. Cependant, la réalisation d'études complémentaires (prospectives, randomisées en double aveugle, de plus grandes ampleurs, de plus longues durées et à comparaison directe) est nécessaire.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 504-506

Doi : 10.30637/2023.23-045

Mots-clés : schizophrénie, agents antipsychotiques, aripiprazole

ABSTRACT

Introduction: long-acting injectable neuroleptics provide better therapeutic adherence and reduced rate of relapses and hospitalizations compared to oral neuroleptics. The European Medicines Agency recently approved a long-acting aripiprazole initiation regimen consisting in two 400 mg injections combined with a single 20 mg oral dose rather than a single 400 mg injection with continued oral treatment of 10 to 20 mg per day for 14 consecutive days in the maintenance treatment of adult patients with schizophrenia.

Method: a systematic review of the literature was performed on PubMed-Medline to identify all clinical studies about the safety and tolerability of this new induction scheme.

Results: a multicenter, retrospective and observational study analyzing the records of 133 adult schizophrenic patients for whom long-acting aripiprazole was initiated between November 2020 and February 2022 under the new regimen was identified. This study demonstrated that this regimen is not associated, during the first month post-injections, with additional safety or tolerance problems compared to the first approved regimen.

Conclusion: despite the limited data currently available in the literature, the recently approved initiation regimen appears to present safety and tolerance profiles comparable to the first admitted. However, additional studies (prospective, double-blind randomized, larger scale, longer duration and direct comparison) are required.

Rev Med Brux 2023; 44: 504-506

Doi: 10.30637/2023.23-045

Key words: schizophrenia, antipsychotic agents, aripiprazole

INTRODUCTION

La schizophrénie est un trouble psychiatrique survenant le plus souvent au début de l'âge adulte. Le risque médian au cours de la vie est de 7,2 pour 1.000 individus¹. Il s'agit d'un trouble chronique et invalidant caractérisé par diverses rechutes chez la plupart des patients. L'observance thérapeutique est cruciale pour la prévention de ces rechutes, la rémission symptomatique et l'amélioration du fonctionnement global. Les formes injectables, à plus longue durée d'action et moins susceptibles d'être arrêtées, représentent des solutions intéressantes pour améliorer l'adhérence thérapeutique².

Parmi les neuroleptiques injectables à longue durée d'action utiles au traitement de la schizophrénie en Belgique, l'aripiprazole (agoniste partiel des récepteurs dopaminergique D2) présente une bonne efficacité³⁻⁵. Cette forme de médication est indiquée dans le traitement d'entretien des patients adultes préalablement stabilisés par voie orale. Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont la prise de poids, l'akathisie, l'insomnie et la douleur au point d'injection. Le premier schéma de démarrage proposé est le suivant : une injection de 400 mg d'aripiprazole à longue durée d'action associée à une prise orale de 10 à 20 mg par jour pendant 14 jours consécutifs. L'Agence européenne du Médicament a nouvellement autorisé un autre schéma d'induction qui se révèle intéressant quand la compliance au traitement oral est compromise : deux injections en deux sites distincts d'aripiprazole à longue durée d'action de 400 mg avec prise orale unique de 20 mg d'aripiprazole concomitante. La poursuite du traitement se fait de la même manière quel que soit le schéma employé : une injection mensuelle d'aripiprazole à longue durée d'action de 300 ou 400 mg selon la tolérance⁶.

METHODE

Une revue systématique a été effectuée parmi les articles publiés jusqu'au 19 mai 2023 dans la base de données PubMed-Medline. La combinaison suivante de mots-clés a été employée : « *schizophrenia AND/OR aripiprazole AND/OR two-injection start* ». Les études cliniques de tout design (transversales, longitudinales, prospectives, rétrospectives, interventionnelles et expérimentales) en anglais ou en français investiguant l'innocuité et la tolérance du nouveau schéma d'induction de l'aripiprazole à longue durée d'action ont été incluses dans cette revue systématique de la littérature.

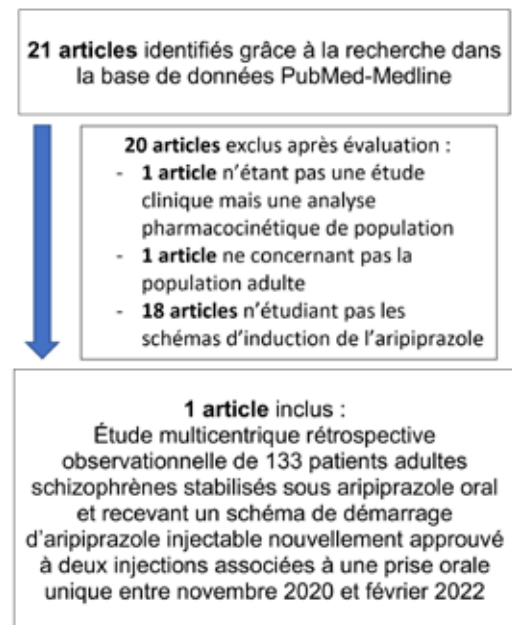
RESULTATS

Suite à la revue systématique, une seule étude clinique investiguant l'innocuité et la tolérance du nouveau schéma a été identifiée (figure)⁷. Il s'agit d'une étude rétrospective de type observationnelle ayant permis l'examen des dossiers de 133 patients adultes schizophrènes (âgés de 18 ans ou plus) traités entre novembre 2020 et février 2022 par le schéma de démarrage nouvellement approuvé dans le cadre de leurs soins standards dans 10 centres cliniques italiens. Il s'agit

de la première étude à analyser le schéma de démarrage à deux injections associées à une prise orale unique dans le monde réel après une analyse pharmacocinétique de population soutenant son utilisation dans notre pratique clinique pour éviter l'administration orale quotidienne et optimiser les avantages thérapeutiques de la voie injectable chez les patients atteints de schizophrénie⁸.

Figure

Diagramme de sélection des articles.



Dans cette étude, aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable sévère. Chez environ 10 % des patients, il a été observé la survenue de tachycardie, akathisie et baisse de la libido. Au cours du mois suivant les injections, les tremblements et l'akathisie sont restés les symptômes les plus fréquents (10,8 % et 10 % respectivement) tandis que les autres effets secondaires indésirables tels que la sédation ou les étourdissements ont légèrement augmenté mais sont restés inférieurs à 7 % de prévalence, ce qui est jugé léger à modéré.

Malgré l'absence de comparaison directe, la prévalence des effets indésirables semble être comparable à la prévalence de ceux observés dans les essais contrôlés par placebo d'une seule injection initiale d'aripiprazole à longue durée d'action associée à 14 jours consécutifs de traitement oral dans la schizophrénie³. Seulement 3 patients ont stoppé le traitement en raison d'effets indésirables. Dans aucun cas, ces effets étaient graves ou attribués à la double injection.

DISCUSSION

Une seule étude multicentrique, rétrospective et observationnelle étudiant l'innocuité et la tolérance du nouveau schéma d'initiation à deux injections d'aripiprazole à durée d'action prolongée associées à une prise orale unique a été identifiée lors de la recherche dans la base de données PubMed-Medline⁴. Certains auteurs de cette étude ont été ou sont encore consultants et/ou orateurs pour la firme pharmaceutique

commercialisant le traitement étudié, ce qui semble indiquer l'existence de potentiels conflits d'intérêts.

Comme souligné dans l'article, les données sur les effets indésirables ou les symptômes présents avant l'administration n'ont pas été extraites. Certains effets observés pourraient dès lors être sans rapport avec le schéma d'induction considéré. De même, d'autres traitements psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur et antipsychotiques) sont prescrits en parallèle de la mise en place du traitement injectable et pourraient être responsables de certains des effets rapportés.

La taille relativement petite de l'échantillon n'a pas permis l'étude de différences éventuelles liées à l'âge et/ou au sexe. Elle n'a pas non plus permis d'exclure complètement le risque d'effets indésirables rares ou potentiellement graves. D'autres études incluant un

plus grand nombre de patients sont nécessaires pour évaluer la pertinence éventuelle d'ajustements posologiques.

D'autre part, la durée limitée de l'observation à un mois post-injections ne permet pas une évaluation totale de l'innocuité et de l'absence absolue d'effets secondaires surajoutés à plus long terme. Des études cliniques plus longues pourraient se révéler utiles.

Enfin, la seule étude disponible étant rétrospective et observationnelle, des études prospectives et randomisées en double aveugle sont nécessaires pour permettre une comparaison directe avec le schéma initialement proposé. Néanmoins, les effets secondaires les plus graves étant probablement rapportés dans les dossiers cliniques des patients étudiés, les résultats peuvent être jugés utiles jusqu'à ce que des études plus puissantes soient réalisées.

CONCLUSION

Malgré les données limitées actuellement disponibles dans la littérature, le schéma d'induction à deux injections d'aripiprazole à longue durée d'action associées à une prise orale unique semble présenter une innocuité et une tolérance comparables au schéma d'induction à injection unique associée à 14 jours consécutifs de prise orale pour le traitement de maintien des patients adultes atteints de schizophrénie. Cette étude est la première à montrer que ce nouveau schéma n'est pas associé, au cours du premier mois post-injections, à des problèmes de sécurité ou de tolérance surajoutés. Des études complémentaires prospectives, randomisées en double aveugle, de durées plus longues, de plus grandes ampleurs et à comparaison directe sont néanmoins nécessaires pour s'en assurer.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

- Jauhar S, Johnstone M, McKenna PJ. Schizophrenia. *Lancet*. 2022;399(10323):473-86.
- Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer. Adherence*. 2013;7:1171-80.
- Miyamoto S, Wolfgang Fleischhacker W. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2017;4(2):117-26.
- Madera JJ, Such P, Zhao C, Baker RA. Symptomatic stability with aripiprazole once-monthly: efficacy analyses from acute and long-term studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1593-604.
- Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A *et al*. Long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: literature review and practical perspective, with a focus on aripiprazole once-monthly. *Adv Ther*. 2017;34(5):1036-48.
- European Medicines Agency (EMA). Abilify Maintena EMA prescribing information 2021. (Consulté le 1^{er} avril 2023). Summary of product characteristics [Internet]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abilify-maintena-epar-product-information_en.Pdf.
- Cuomo A, Aguglia E, Biagini S, Carano A, Clerici M, D'Agostino A *et al*. Two-injection start regimen of long-acting aripiprazole in 133 patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2023;43(1):35-8.
- Wang Y, Wang X, Harlin M, Larsen F, Panni M, Yildirim M *et al*. An alternative start regimen with aripiprazole once-monthly in patients with schizophrenia: population pharmacokinetic analysis of a single-day, two-injection start with gluteal and/or deltoid intramuscular injection. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(11):1961-72.

Travail reçu le 24 mai 2023 ; accepté dans sa version définitive le 24 mai 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

Z. BILLION et M. HEIN
H.U.B - Hôpital Erasme
Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mails : zelie.billion@hubruxelles.be – matthieu.hein@hubruxelles.be

