



**HAL**  
open science

# Association de deux antipsychotiques injectables à longue durée d'action dans la schizophrénie résistante : une étude rétrospective en miroir sur 12 mois

Nathalia Calvin

► **To cite this version:**

Nathalia Calvin. Association de deux antipsychotiques injectables à longue durée d'action dans la schizophrénie résistante : une étude rétrospective en miroir sur 12 mois. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04128760

**HAL Id: dumas-04128760**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04128760v1>

Submitted on 14 Jun 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2023

**ASSOCIATION DE DEUX ANTIPSYCHOTIQUES INJECTABLES À  
LONGUE DURÉE D'ACTION DANS LA SCHIZOPHRÉNIE  
RÉSISTANTE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE  
EN MIROIR SUR 12 MOIS**

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPÉCIALITÉ : PSYCHIATRIE

Par Mme Nathalia CALVIN

*[Données à caractère personnel]*

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE  
Le 07/06/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Mircea POLOSAN (Psychiatrie)

Membres :

M. le Pr Jean-Luc CRACOWSKI (Pharmacologie)

Mme le Dr Laurence MINISCHETTI-MARTIN (Pharmacie)

M. le Dr Clément DONDÉ (Psychiatrie) (directeur de thèse)

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOLAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUËLLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LÉTOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LÉVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAÎTRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIÈRES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCF	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire

# **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

**À Monsieur le Professeur Mircea POLOSAN, président du jury,**

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse.

Veillez recevoir le témoignage de mes respectueuses considérations.

**À Monsieur le Professeur Jean-Luc CRACOWSKI,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

**À Madame le Docteur Laurence MINISCHETTI,**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury et de l'attention que vous avez portée à mon travail.

**À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Clément DONDE,**

Merci de m'avoir proposé ce travail de thèse. Ce fut un réel honneur pour moi que de réaliser ce travail à tes côtés. Tu as su être un directeur de thèse comme jamais je n'aurais pu l'espérer. Je te remercie pour ta disponibilité, ta réactivité et ton encadrement sans faille.

**Aux médecins et aux équipes d'Hélios, de Debussy, du CADIPA et de l'UPE,**

Merci à tous pour votre bienveillance, votre encadrement et l'accueil que vous m'avez fait au sein de vos équipes. J'ai aimé apprendre à vos côtés, chaque expérience a été enrichissante et une très belle aventure pour moi.

Je souhaite remercier tout particulièrement le Dr Pupier, le Dr Palacios, le Dr Perot, le Dr Aussedat, le Dr Perroy et le Pr Bioulac qui ont su me transmettre leur amour pour la

pédopsychiatrie et sans qui je ne me serais probablement jamais orientée vers cette spécialité passionnante.

**À ma mère, Nadine,**

Maman, merci d'avoir toujours su croire en moi, merci pour ton soutien à toute épreuve, ton écoute et tes conseils durant toutes ces années. Tu es une maman en or, une femme merveilleuse et si forte comme il en existe peu. Mon pilier dans la vie. Je t'aime plus que tout et tous les mots du monde ne seraient pas suffisants pour te le dire.

**À mon père, Yves,**

Papa, merci également d'avoir toujours cru en moi même quand je n'y croyais plus et de m'avoir soutenue qu'importe mes choix. Tu es un père aimant et je sais que je pourrai toujours compter sur toi quoi qu'il arrive. Je t'aime.

**À mon frère, Matthias,**

Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis actuellement. Un grand frère d'exception comme chaque sœur devrait avoir, car derrière ta carapace se cache une personne au grand cœur. Merci de rendre notre relation plus forte chaque jour. Je t'aime.

**À ma sœur jumelle, Maureen,**

Tout simplement Merci. Quelques lignes sur cette page ne suffiront pas à te dire tout ce que j'aimerais te dire. Sache que sans toi jamais je ne serais là où j'en suis aujourd'hui et ma réussite je te la partage avec joie. Tu as toujours su prendre soin de moi comme il fallait, tu as les mots et les actes qu'il me faut sans même te dire les choses. Tu as su me supporter durant les pires années de ma vie avec une patience d'ange et un soutien inestimable. Je suis tellement fière d'être ta sœur. Merci pour tout ma Momo. Je t'aime bien plus que de raison.

### **À mon Amour, Alexandre,**

Mon Amour, merci de me supporter chaque jour que cette vie fait, je t'en ai fait voir de toutes les couleurs durant ces années mais tu as toujours su rester auprès de moi. Merci de ton soutien, de tes mots réconfortants et de tes petites attentions. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme compagnon de route. Le plus beau reste à venir. Je t'aime.

### **À Laura,**

Ma Laura, tout simplement merci, merci que nos chemins se soient croisés et que tu sois entrée dans ma vie. Je ne sais pas comment j'aurais fait sans ta présence à mes côtés. Merci de me faire rire, de m'écouter, de me comprendre, d'être toujours présente quand il le faut. Merci d'être toi, ce petit être solaire, qui fait briller tout ce qui l'entoure. Ma personne d'exception, je t'aime.

### **À Marion, Pauline et Mélissa, mes meilleures amies d'enfance,**

Sans vous je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été là pour me soutenir et d'avoir cru en moi durant toutes ces années. Merci pour tous nos beaux et nombreux souvenirs, merci tout simplement d'être à mes côtés les copines. Je vous aime fort.

### **À l'équipe,**

Merci à la meilleure bande de copains qui puisse exister, 10 ans et toujours présents pour partager nos plus beaux moments de vie. Que ferais-je sans vous ??

Mention spéciale à Franck, qui a été présent au plus près lors de mes années de médecine et qui a su me soutenir de la meilleure des façons qui soit, je ne te remercierai jamais assez de tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime mon Francky.

**À Geoffrey,**

Parce qu'il faut bien le dire, mes révisions d'externat n'auraient jamais pu être aussi fun et légères qu'à tes côtés. Merci de m'avoir supportée jusqu'au bout du bout (on se rappellera mes révisions de dernières minutes entre midi et deux chez toi...). Ne change rien mon Geo t'es extra !

**À Justine,**

Car avec toi l'adage loin des yeux près du cœur prend tout son sens, malgré les années et la distance tu as toujours su être présente pour moi à chaque étape de ma vie. Merci d'être cette merveilleuse personne que tu es, notre amitié a encore de belles années devant elle.

**À Julie et Thibault,**

Merci à tous les deux d'être là pour moi. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme amitié pour ma nouvelle vie à Grenoble. Deux ans passés avec vous mais c'est comme si vous aviez toujours été là, merci d'être vous les copains.

Merci également à vos deux moitiés, Honorine et Thomas, qui sont tout aussi extra que vous et qui viennent compléter à merveille notre magnifique groupe.

**À Margaux,**

Merci tout simplement à la vie de t'avoir mise sur ma route. Mon gros chou à moi, une évidence comme on aime se le répéter. Et ce n'est que le début d'une longue et belle amitié, j'en suis certaine.

**À toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser de près comme de loin au cours de ma vie,**

Merci pour tous les beaux moments passés à vos côtés, merci de m'avoir permis d'être la personne que je suis aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.

**Remerciement tout particulier à ma Mamie Dadou,**

Mamie, merci de t'être si bien occupée de moi durant cette année de PACES, sans toi je ne serais pas là aujourd'hui à t'écrire ces mots pour ma thèse. Tu as su être une grand-mère d'exception, merci pour tes petits plats, tes attentions, ton amour et tes mots réconfortants. Je t'aime.

*À Mamie Dadou,*

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	7
GLOSSAIRE.....	15
ARTICLE .....	16
RÉSUMÉ DE L'ARTICLE.....	17
ABSTRACT .....	18
1. INTRODUCTION .....	19
2. MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	23
3. RÉSULTATS .....	25
3.1 Description de l'échantillon (Tableau 1) .....	25
3.3 Données relatives à l'introduction des LAI (Tableau 2).....	26
3.3 Comparaison du nombre et de la durée des hospitalisations (Tableau 3) .....	28
3.4 Tolérance du traitement combiné (Tableau 4).....	29
4. DISCUSSION.....	31
4.1 Limites de l'étude .....	31
4.2 Forces de l'étude.....	32
4.3 Discussion des résultats .....	32
5. CONCLUSION .....	34
RÉFÉRENCES.....	36
ANNEXES .....	38
ANNEXE 1. Article en anglais .....	38
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	42



# GLOSSAIRE

LAI :	Long acting injection
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
BPRS :	Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS :	Positive And Negative Syndrome Scale
CGI-S :	Clinical Global Impression Scale
GAF :	Global Assessment of Functioning
CHAI :	Centre Hospitalier Alpes-Isère
DSM-5 :	Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux 5 <sup>ème</sup> édition
IMC :	Indice de Masse Corporelle
THC :	Tétrahydrocannabinol
NFS :	Numération de Formule Sanguine

## ARTICLE

ASSOCIATION DE DEUX ANTIPSYCHOTIQUES INJECTABLES À LONGUE DURÉE D’ACTION DANS LA SCHIZOPHRÉNIE RESISTANTE AU TRAITEMENT : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE EN MIROIR SUR 12 MOIS

---

*COMBINATION OF TWO LONG-ACTING INJECTABLE ANTIPSYCHOTICS IN TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA : A RETROSPECTIVE 12-MONTHS MIRROR-IMAGE STUDY*

### **Auteurs :**

Nathalia **CALVIN**<sup>1</sup>, Laurence **MINISCHETTI**<sup>2</sup>, Florent **SALANON**<sup>2</sup>, Arnaud **POUCHON**<sup>3</sup>, Mircea **POLOSAN**<sup>3</sup>, Clément **DONDÉ**<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup> Univ. Grenoble Alpes

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, CH Alpes-Isère, F-38000 Saint-Egrève, France.

<sup>3</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Adult Psychiatry Department CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France.

<sup>4</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Adult Psychiatry Department CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France; CH Alpes-Isère, F-38000 Saint-Egrève, France.

## RESUMÉ DE L'ARTICLE

**Introduction** - Les options thérapeutiques sont limitées pour les personnes atteintes de schizophrénie résistante au traitement qui ne répondent pas ou ne peuvent pas recevoir de la clozapine en traitement de fond. L'association de deux antipsychotiques par voie orale ou une combinaison per os et injectable (long acting injection - LAI) sont une des solutions envisageables mais celles-ci restent limitées dans les cas de patients présentant une mauvaise adhésion thérapeutique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par double LAI chez des patients atteints de schizophrénie résistante au traitement.

**Méthode** – Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive, rétrospective en miroir de 12 mois chez 13 patients atteints de schizophrénie résistante hospitalisés au Centre Hospitalier Alpes-Isère (CHAI). L'étude a été approuvée par le délégué à la protection des données de l'établissement dans lequel elle a été menée. Des données socio-démographiques, cliniques descriptives et des indicateurs cliniques de tolérance ont été recueillis. L'analyse des résultats a été effectuée via le logiciel R (v4.1.2). La normalité des distributions a été contrôlée par un test de Shapiro-Wilk. Les données concernant l'initiation du traitement combiné avant et après ont été analysées à l'aide du test de Student pour les distributions normales et du Wilcoxon signed-rank pour les distributions non normales. Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à 0.05.

**Résultats** – Une diminution de moitié du nombre d'hospitalisations sur la période d'un an pré et post traitement combiné a été trouvée (nombre moyen pré-traitement : 2.6 ; ET = 1.3 versus nombre moyen post-traitement 1.4 ; ET = 1.3). Le nombre de jours total d'hospitalisation est également en diminution après la mise en place de la combinaison de LAI (141.8 jours ; ET = 79.3 versus 95.3 jours ; ET = 93.6). En revanche, aucune différence significative quant à la durée moyenne (en jour) de chaque hospitalisation entre l'année précédant (76.8 jours ; ET = 80) et l'année suivant (60.4 jours ; ET = 73.6) l'association ( $p = 0.384$ ) n'a été trouvée.

**Conclusion** – La mise en place d'un traitement de fond par double LAI pourrait améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie résistante présentant une faible adhésion aux soins.

**Mots clés** – schizophrénie ; antipsychotique injectable à longue durée d'action ; résistance au traitement ; association

# ABSTARCT

**Introduction** – Treatment options are limited for people with treatment-resistant schizophrenia who do not respond to or cannot receive clozapine as background therapy. The combination of two oral antipsychotics or a combination of oral and injectable (long acting injection - LAI) is one of the possible solutions but remains limited in patients with poor adherence. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of dual LAI treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia.

**Method** – We conducted an observational, descriptive, retrospective, 12-monthes mirror study in 13 patients with treatment-resistant schizophrenia hospitalized at the Centre Hospitalier Alpes Isère (CHAI). The study was approved by the data protection officer of the institution in which it was conducted. Socio-demographic, clinical descriptive data and clinical indicators of tolerance were collected. Analysis of the results was performed using R software (v4.1.2). The normality of the distributions was checked by a Shapiro-Wilk test. Data on the initiation of the combined treatment before and after were analysed using the Student's t test for normal distributions and the Wilcoxon signed-rank test for non-normal distributions. The  $\alpha$  significance level was set at 0.05.

**Results** – A halving of the number of hospital admissions over the one-year period before and after combined treatment was found (mean number before treatment: 2.6; SD = 1.3 versus mean number after treatment 1.4; SD = 1.3). The total number of hospital days was also reduced after the implementation of the LAI combination (141.8 days; SD = 79.3 versus 95.3 days; SD = 93.6). However, no significant difference was found in the average length of stay (in days) between the year before (76.8 days; SD = 80) and the year after (60.4 days; SD = 73.6) the combination ( $p = 0.384$ ).

**Conclusion** – The introduction of dual LAI background therapy may improve the management and quality of life of patients with resistant schizophrenia with poor adherence to care.

**Keywords** – schizophrenia ; long-acting injectable antipsychotic ; treatment resistance ; combination

## 1. Introduction

La schizophrénie est une maladie chronique dont la prévalence avoisine 1 % au niveau international<sup>1</sup>. L'âge d'apparition se situe généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte : entre 18 et 25 ans pour les hommes et entre 25 et 35 ans pour les femmes, lesquelles connaissent un second pic autour de la ménopause<sup>2</sup>. Avec 23 millions de patients diagnostiqués dans le monde, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît ce trouble comme la huitième cause de handicap chez les jeunes adultes et la classe parmi les 10 maladies les plus invalidantes<sup>3</sup>.

Les symptômes psychotiques résistants et la non-observance des traitements sont des problèmes majeurs dans la schizophrénie, entraînant une augmentation de la fréquence et de la durée des hospitalisations<sup>4</sup>, ayant pour conséquence un retentissement économique important. Pour exemple, le coût estimé des hospitalisations liées à la non-adhésion aux antipsychotiques s'élèverait à 1 479 millions de dollars aux Etats-Unis en 2005<sup>5</sup>.

Le passage à un antipsychotique injectable à action prolongée – *long acting injection* – (LAI) est fréquemment recommandé pour assurer l'adhésion au traitement<sup>6</sup>. De nombreux articles de la littérature ont démontré l'avantage non négligeable des LAI dans la réduction du nombre et de la durée des hospitalisations ainsi que du nombre des admissions aux urgences en comparaison aux antipsychotiques oraux. Les coûts médicaux plus faibles compensent ainsi les coûts pharmaceutiques plus élevés de la mise en place de ce type de traitements<sup>7</sup>.

La résistance au traitement proprement dite se produit si les symptômes persistent malgré une adhésion documentée au traitement. La clozapine est le seul antipsychotique recommandé pour traiter les patients dont le contrôle de la pathologie est insuffisant après essai de deux antipsychotiques différents à durée et posologie efficace<sup>8</sup>. Lorsque le patient ne répond pas de manière suffisante à la clozapine (des échelles spécifiques telles que la BPRS (Brief Psychiatric

Rating Scale), la PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), la CGI-S (Clinical Global Impression Scale) et la GAF (Global Assessment of Functioning) peuvent être utilisées afin de quantifier cette réponse) on parle alors de schizophrénie ultra-résistante<sup>9</sup>. Il n'existe à ce jour aucun consensus clair et validé pour la prise en charge de la schizophrénie ultra-résistante mais les récentes directives semblent indiquer que la combinaison de deux antipsychotiques administrés par voie orale pourrait être une option utile. L'utilisation simultanée de deux LAI n'est, quant à elle, pas abordée<sup>10</sup>.

Epidémiologiquement, on estime jusqu'à 30 % le nombre de patients atteints de schizophrénie qui présentent une résistance au traitement antipsychotique, et 60 % de ces derniers ne répondent pas non plus à la clozapine : ils sont donc dit ultra-résistants<sup>11</sup>.

De nos jours, la prévalence de la polymédication antipsychotique, toute forme galénique confondue, est évaluée à 19.6 % chez les patients atteints de schizophrénie. Celle-ci a un effet bénéfique sur les symptômes de la pathologie, sans conséquence sur la tolérance au long cours des patients pour ces molécules<sup>12</sup>.

Bien qu'une étude récente ait démontré les avantages significatifs de l'ajout de clozapine à un LAI<sup>13</sup> dans le traitement de la schizophrénie chez des patients résistants à la monothérapie, l'absence de forme de clozapine à action prolongée rend son utilisation déconseillée pour les patients non adhérents. En outre, des risques graves, notamment une psychose de rebond, des troubles du comportement, un syndrome sérotoninergique et un surrisque de suicide, associés à l'arrêt brutal de la clozapine ont été documentés<sup>14 ; 15 ; 16</sup>.

Se pose alors la question du bénéfice de l'utilisation de deux LAI simultanés et au long cours, chez des patients résistants à la monothérapie et ayant une faible adhésion thérapeutique.

En effet, on estime qu'environ 60% des patients traités par antipsychotiques oraux présentent une mauvaise adhésion thérapeutique<sup>17</sup>.

À ce jour, seuls quelques rapports de cas sont décrits dans la littérature concernant l'utilisation simultanée de deux LAI<sup>18 ; 19 ; 20 ; 21</sup>.

Le premier<sup>18</sup> rapporte une amélioration en termes de symptômes positifs avec une franche diminution des idées délirantes à thématique de persécution ainsi que des hallucinations acoustico-verbales (il persistait néanmoins quelques idées délirantes sur les bons et mauvais esprits mais sans syndrome d'influence). De plus cette amélioration symptomatique a permis *de facto* une disparition des comportements hétéro-agressifs pourtant récurrents chez le patient. Celui-ci a également pu présenter un début d'insight de sa pathologie, avec une critique de ses idées délirantes passées et présentes. Concernant la qualité de vie, le traitement par double LAI a permis au patient de pouvoir de nouveau participer à des activités de groupe avec une bonne tolérance du traitement sans effet secondaire rapporté (absence de sédation trop importante ou d'incident). Dernier point important à relever, le patient étant depuis plusieurs années opposé à la prise de traitement per os, celle-ci est de nouveau rendue possible depuis l'introduction du traitement par double LAI.

Le second<sup>19</sup> rapporte également une amélioration en termes de symptômes positifs avec une rémission totale des idées délirantes à thématique de persécution ainsi que des hallucinations acoustico-verbales. Une très bonne tolérance du traitement double LAI est également notée (absence de symptômes extrapyramidaux, de modifications de l'électrocardiogramme et du métabolisme).

Une série de cas récente<sup>20</sup> s'est quant à elle intéressée à l'utilisation d'un traitement combiné par double LAI chez un panel de 3 jeunes adultes atteints d'une schizophrénie comorbide à des traits de personnalité antisociaux. Il est revenu que l'association d'antipsychotiques LAI avait permis de

traiter efficacement la psychose et de transférer les patients dans des milieux de soins moins restrictifs. Les scores de la BPRS ont diminué de manière significative avec le traitement, sans effet indésirable grave.

Plus récemment, les auteurs d'un nouvel article<sup>21</sup> faisant état de 5 patients atteints de schizophrénie traités par double LAI ont observé une réduction du nombre d'hospitalisations et de la durée du séjour après l'instauration de la bithérapie.

Notre étude a donc pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance au long cours d'un traitement combiné de deux LAI chez des patients atteints de schizophrénie.

## 2. Matériel et méthode

Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive, rétrospective en miroir de 12 mois afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association de deux traitements antipsychotiques injectables longue durée d'action (LAI) dans un contexte psychiatrique d'hospitalisation complète. L'étude a été approuvée par le délégué à la protection des données de l'établissement dans lequel elle a été menée.

Les critères d'inclusion étaient :

- 1) Avoir été hospitalisé au moins une fois au Centre Hospitalier Alpes-Isère (CHAI) à Saint-Égrève entre la date de début de l'entrée dans les soins et le 30 avril 2021.
- 2) Avoir plus de 18 ans et être diagnostiqué avec une schizophrénie ou un trouble schizo-affectif selon le DSM-5.
- 3) Avoir en traitement de fond une combinaison de deux antipsychotiques LAI, correctement observé sur une durée d'au moins 12 mois.

Des données socio-démographiques (genre, âge d'entrée dans les soins, consommation de toxiques) et cliniques descriptives (diagnostic, durée de traitement avant l'introduction de l'association de deux LAI) ont été recueillies.

Les indicateurs cliniques de l'étude concernant la période pré- et post-combinaison étaient quant à eux : le nom des molécules composant l'association de LAI avec leur posologie, le nombre et la durée des hospitalisations, l'indice de masse corporelle (IMC), des analyses sanguines incluant une numération de formule sanguine (leucocytes, hémoglobine et thrombocytes), la glycémie et le profil lipidique. L'hospitalisation au cours de laquelle le traitement combiné a été introduit a été incluse dans la période de pré-combinaison. La date index était définie comme la date de la première injection du 2<sup>ème</sup> antipsychotique.

Les statistiques descriptives ont été rapportées en utilisant les moyennes et les écarts types pour les variables quantitatives, et les proportions pour les variables qualitatives. Des comparaisons de moyennes entre la période pré- et post-combinaison ont été effectuées. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R (v4.1.2).

La normalité des distributions a été contrôlée par un test de Shapiro-Wilk. Les données concernant l'initiation du traitement combiné avant et après ont été analysées à l'aide du test de Student pour les distributions normales et du Wilcoxon signed-rank test pour les distributions non normales. Une valeur p bilatérale  $< 0.05$  a été considérée comme statistiquement significative.

### 3. Résultats

#### 3.1 Description de l'échantillon (Tableau 1)

L'échantillon était composé de 13 patients : 3 femmes (23%) et 10 hommes (77%). Sept patients souffraient de schizophrénie (54%) et six avaient un diagnostic de trouble schizo-affectif (46%). L'âge moyen de l'entrée dans les soins était de 24.75 ans (écart-type = 7.5). La durée moyenne de traitement avant l'introduction de l'association de LAI était de 18.5 ans (écart-type = 9.2). Tous les patients consommaient de la nicotine et trois patients (23%) consommaient de manière régulière du cannabis tout au long de l'étude. Dix patients avaient quant à eux un antécédent de toxicomanie autre.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques de l'échantillon

Variable	Moyenne (n =13)	Pourcentage
<b>Genre</b>	<b>Homme</b>	10 77%
	<b>Femme</b>	3 23%
<b>Age d'entrée dans les soins</b>	24.75 (7.5)	
<b>Diagnostic</b>	<b>Schizophrénie</b>	9 70%
	<b>Trouble schizo-affectif</b>	4 30%
<b>Durée moyenne de traitement avant introduction de l'association de deux LAI</b>	18.5 (9.2)	
<b>Consommation de nicotine</b>	13	100%
<b>Consommation de THC</b>	3	23%

Abréviations - THC : tétrahydrocannabinol

### 3.2 Données relatives à l'introduction des LAI (Tableau 2)

L'âge moyen lors de l'introduction de la combinaison des traitements était de 45.2 ans (écart-type = 13.9). Les patients ont été hospitalisés en moyenne 12.7 fois (écart-type = 8.2) et avaient reçu en moyenne 5.5 antipsychotiques (écart-type = 2.3) avant l'introduction de l'association (données disponibles chez 12 patients).

Le traitement comprenait une association seule de deux LAI chez 9 patients (69.2%) et une association de deux LAI avec une addition d'un autre traitement chez 4 patients (30.8%). Dans le cas de l'association des deux LAI : 3 patients (23%) étaient traités avec une association halopéridol (dose moyenne 216.6 mg/28j) + zuclopendixol (dose moyenne 333.3 mg/28j), 3 (23%) par aripiprazole (dose moyenne 400mg/28j) + zuclopendixol (dose moyenne 433.3 mg/28j), 3 (23%) par palipéridone (dose moyenne 116.7 mg/28j) + zuclopendixol (dose moyenne 366.7 mg/28j), 2 (15.4%) par aripiprazole (dose moyenne 400 mg/28j) + halopéridol (dose moyenne 150 mg/28j), 1 (7.7%) par fluphénazine (dose de 150 mg/28j) + pipotiazine (dose de 150 mg/28j) et 1 (7.7%) par aripiprazole (dose de 300 mg/28j) + palipéridone (dose de 150 mg/28j).

Les traitements associés et leurs doses moyennes étaient : acide valproïque 875 mg (2 patients) et quétiapine 300 mg (1 patient).

Les calculs des équivalents de dose en chlorpromazine des deux LAI en utilisant la méthode proposée par Gardner *et al.*<sup>22</sup> sont également rapportés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données thérapeutiques du traitement combiné dans l'échantillon

Variable		Moyenne (n=13)	Pourcentage	Équivalent chlorpromazine Moyenne
<b>Age d'introduction de la combinaison de LAI</b>		45.2 (13.9)		
<b>Association de LAI</b>	<b>halopéridol + zuclopenthixol</b>	3	23%	1266.7 (262.5)
	<b>aripiprazole + zuclopenthixol</b>	3	23%	833.3 (124.7)
	<b>palipéridone + zuclopenthixol</b>	3	23%	1300 (294.3)
	<b>aripiprazole + halopéridol</b>	2	15.4%	1000
	<b>fluphénazine + pipotiazine</b>	1	7.7%	2700
	<b>aripiprazole + palipéridone</b>	1	7.7%	1500
<b>Traitement additionnel</b>	<b>acide valproïque</b>	2	15.4%	
	<b>quétiapine</b>	1	7.7%	

Abréviations – LAI : Longue acting injection

### 3.3 Comparaison du nombre et de la durée des hospitalisations (Tableau 3)

Le nombre moyen d'hospitalisations au cours de l'année précédant le traitement combiné était de 2.6 (ET = 1.3) contre 1.36 (ET = 1.3) au cours de l'année suivant celui-ci, soit une réduction significative de 50% ( $p = 0.017$ ).

Une différence statistiquement significative a également été trouvée dans le nombre total de jours d'hospitalisation entre l'année précédant (141.8 jours ; ET = 79.3) et l'année suivant (95.3 jours ; ET = 93.6) l'association, soit une réduction significative de 32.8 % ( $p = 0.046$ ).

Cependant, il n'a pas été trouvé de différence significative quant à la durée moyenne (en jour) de chaque hospitalisation entre l'année précédant (76.8 jours ; ET = 80) et l'année suivant (60.4 jours ; ET = 73.6) l'association ( $p = 0.384$ ).

Tableau 3 : Comparaison du nombre et de la durée des hospitalisations entre l'année précédant et l'année suivant l'introduction des deux antipsychotiques LAI

Variable	Durant l'année avant l'association de traitement	Durant l'année suivant l'association de traitement	Valeur p
<b>Nombre d'hospitalisations (ET) (CI)</b>	2.6 (1.3) (1-5)	1.36 (1.3) (0-4)	0.017*
<b>Durée totale d'hospitalisation (en jour ; ET) (CI)</b>	141.8 (79.3) (33-329)	95.3 (93.6) (0-275)	0.046*
<b>Durée moyenne de chaque hospitalisation (en jour ; ET) (CI)</b>	76.7 (80.1) (27-111)	60.4 (73.6) (0-275)	0.384

\* Valeur significative ( $p < 0.05$ )

### **3.4 Tolérance du traitement combiné (Tableau 4)**

Les valeurs de l'IMC moyen (N=12 patients), de la glycémie (N=9) et du profil lipidique (N=6) n'ont pas changé de manière significative entre la période précédant le traitement par double injection et la période qui a suivi.

Plus précisément, concernant le profil lipidique, aucun patient n'a présenté d'hypercholestérolémie et 1 patient a présenté une diminution de son taux de cholestérol total sous le seuil recommandé après la mise en place du traitement combiné. Une augmentation du taux de cholestérol LDL au-dessus de la limite supérieure n'a été observée chez aucun des patients. Le taux de cholestérol HDL est resté au-dessus de la limite inférieure sauf pour 1 patient (16.7 %) chez qui le taux était déjà inférieur à la norme avant la mise en place de l'association. En ce qui concerne le taux de triglycérides, celui-ci est resté en dessous de la norme recommandée pour tous les patients sauf 1 (16.7%) chez qui le taux était déjà supérieur à la norme avant l'introduction du traitement.

Aucune agranulocytose avant ou après l'introduction du traitement combiné n'a été observée chez les 11 patients pour qui des numérations de formule sanguine (NFS) étaient disponibles.

L'adhésion thérapeutique a également été évaluée chez tous les patients. Nous retrouvons un taux d'observance totale de 97% dans notre échantillon. À savoir que seulement 3 patients sur 13 ont eu moins de 15% de saut de prise (1 patient 1 saut/24, 1 patient 2 sauts/24 et un patient 4 sauts/24).

**Tableau 4 :** Effets secondaires - Comparaison de la tolérance au traitement entre l'année précédant et l'année suivant l'association des deux antipsychotiques LAI

<b>Variable</b>	<b>Moyenne durant l'année précédant l'introduction de l'association</b>	<b>Moyenne durant l'année suivant l'introduction de l'association</b>	<b>Petit p</b>
<b>IMC (ET) (CI) (n = 12)</b>	28.05 (5.6) (19.9 – 42.1)	28.4 (6.1) (20.9 – 42.1)	0.593
<b>Glycémie sanguine (g/L) (ET) (CI) (n = 9)</b>	0.89 (0.1) (0.78 – 1.17)	0.93 (0.1) (0.83 – 1.12)	0.155
<b>Cholestérol total (g/L) (ET) (CI) (n = 6)</b>	1.64 (0.5) (1.05 – 2.45)	1.54 (0.2) (1.18 – 1.91)	0.688
<b>Triglycérides (g/L) (ET) (CI) (n = 6)</b>	1.15 (0.7) (0.35 – 2.12)	1.03 (0.6) (0.48 – 2.16)	0.367
<b>LDL-cholestérol (g/L) (ET) (CI) (n = 5)</b>	0.62 (0.2) (0.6 – 0.92)	0.57 (0.1) (0.48 – 0.74)	0.628
<b>HDL-cholestérol (g/L) (ET) (CI) (n = 5)</b>	0.87 (0.4) (0.33 – 1.39)	0.81 (0.3) (0.35 – 1.13)	0.44
<b>Agranulocytose (n = 11)</b>	0	0	0

Abréviations – IMC : Indice de masse corporel

\* Valeur significative (p < 0.05)

## **4. Discussion**

Notre étude avait pour but d'étudier l'efficacité et la tolérance sur le long terme d'un traitement de fond par combinaison de deux LAI chez des patients atteints de schizophrénie.

Pour ce faire, nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective en miroir de 12 mois chez 13 patients pour qui le traitement par double injection avait été initié au cours d'une hospitalisation au CHAI. Nous avons ainsi pu évaluer la tolérance et l'efficacité d'un tel traitement.

### **4.1 Limites de l'étude**

Notre étude étant rétrospective, un biais de déclaration n'est pas à exclure. Bien que les données aient été consciencieusement récoltées via le logiciel patient du CHAI, il est toujours possible que certaines données aient pu être oubliées, tout comme la possibilité que certaines hospitalisations en dehors de cet hôpital ou rechutes n'aient pas été rapportées dans le dossier médical du patient.

Une autre limite est que nous n'avons pas d'indicateurs précis sur le profil pathologique des patients (les symptômes présents, la cognition, leur fonctionnement). Néanmoins, dans les quelques articles retrouvés dans la littérature concernant le traitement par double LAI, nous retrouvons une amélioration de certains symptômes, ce qui laisse suggérer que cette double association puisse avoir un impact positif sur le quotidien des patients. Cela nécessite pour autant des études futures incluant des évaluations standardisées des manifestations cliniques, cognitives et fonctionnelles.

Enfin, l'absence de suivi sur le long terme ne permet pas d'avoir un réel recul sur le devenir de ces patients.

## **4.2 Forces de l'étude**

Notre étude est donc la première à s'intéresser à l'association de deux LAI au long cours chez un tel échantillon de patients atteints de schizophrénie, et de manière comparative sur 1 an.

La présence de nombreux indicateurs d'efficacité et de tolérance qui ont toujours un impact significatif dans la vie des patients vient renforcer la pertinence de nos résultats.

## **4.3 Discussion des résultats**

Comme énoncé au début de cet article, l'association de deux antipsychotiques permet dans certains cas une meilleure prise en charge de la pathologie avec une bonne tolérance thérapeutique, et ce même s'ils sont sous forme orale.

Dans notre cas, l'importance de l'association de deux LAI en comparaison à une association LAI + antipsychotique oral réside en partie dans le fait qu'un traitement par LAI permet une meilleure observance du traitement, et une bonne acceptabilité en comparaison à un antipsychotique oral. En effet, d'après l'étude de Mallik Greene<sup>23</sup>, le taux d'adhésion thérapeutique chez des patients atteints de schizophrénie est de 5 % plus élevé durant la première année d'introduction chez ceux traités par un LAI, en comparaison avec ceux traités par un antipsychotique oral. Un pourcentage d'abandon thérapeutique durant toute la durée de traitement est également constaté de 20 % inférieur pour le groupe recevant le LAI.

Dans notre étude et après analyse des données, nous avons pu mettre nous aussi en évidence une efficacité du traitement par double LAI, avec en outre une réduction significative du nombre d'hospitalisations chez les patients traités ainsi qu'une absence de différence significative pour les marqueurs de tolérance choisis en comparaison à 1 seul LAI. De plus, une bonne acceptabilité de cette combinaison de traitement peut être sous-entendue devant l'adhésion

thérapeutique des patients : plus de la moitié des patients n'ont eu aucun saut de prise de traitement sur toute la période de l'étude.

Notre étude semble en accord avec les données de la littérature retrouvées<sup>18 19 20 21</sup>. En effet, les différents rapports de cas relevés démontraient une amélioration de la symptomatologie clinique des patients, avec diminution du nombre d'hospitalisations et bonne tolérance du traitement sans effets indésirables graves.

Il faut tout de même prendre en compte le risque lié à l'association de deux LAI. Bien que nos patients n'aient pas présenté d'effets indésirables lorsqu'ils étaient traités par double LAI, il existe des risques importants non négligeables à l'utilisation de tels traitements combinés. Ceux-ci comportent en premier lieu l'aggravation des risques associés à un seul LAI (addition ou potentialisation des effets secondaires propres à chacun des traitements)<sup>24</sup>.

De plus, l'un des principaux risques réside dans le fait que ces traitements ne peuvent pas être retirés immédiatement. Alors, les effets indésirables tel que le syndrome malin des neuroleptiques et les dyskinésies tardives ne peuvent pas être rapidement inversés. Il est donc toujours recommandé de calculer soigneusement les doses en fonction de l'administration antérieure de formes à courte durée d'action des deux traitements.

## **5. Conclusion**

La prise en charge de la schizophrénie résistante chez les patients présentant une faible adhésion thérapeutique reste un des enjeux majeurs de la psychiatrie actuelle. L'absence de consensus clair et approuvé laisse le prescripteur dans une impasse thérapeutique et un flou décisionnel.

Les résultats de cette étude semblent prometteurs et offrent un espoir pour les patients à faible adhésion thérapeutique atteints de schizophrénie résistante à la monothérapie, en proposant à ces patients un traitement par double injection d'antipsychotiques à longue durée d'action.

Cependant, en l'absence d'un niveau de preuve plus élevé provenant d'essais cliniques de plus grande envergure, cette stratégie devrait être utilisée au cas par cas, avec une prise de décision partagée entre le patient et le médecin, un suivi clinique adéquat et une surveillance de la tolérance et de l'adhésion au traitement.

THÈSE SOUTENUE PAR : Nathalia CALVIN

TITRE :

Association de deux antipsychotiques injectables à longue durée d'action dans la schizophrénie résistante : une étude rétrospective en miroir sur 12 mois

CONCLUSION :

La prise en charge de la schizophrénie résistante chez les patients présentant une faible adhésion thérapeutique reste un des enjeux majeurs en psychiatrie à l'heure actuelle. L'absence de consensus clair et approuvé laisse le prescripteur dans une impasse thérapeutique et un flou décisionnel. Les résultats de cette étude semblent prometteurs et offrent un espoir pour les patients à faible adhésion thérapeutique atteints de schizophrénie résistante à la monothérapie, en proposant à ces patients un traitement par double injection d'antipsychotiques à longue durée d'action. Cependant, en l'absence d'un niveau de preuve plus élevé provenant d'essais cliniques de plus grande envergure, cette stratégie devrait être utilisée au cas par cas, avec une prise de décision partagée entre le patient et le médecin, un suivi clinique adéquat et une surveillance de la tolérance et de l'adhésion au traitement.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 5/04/23

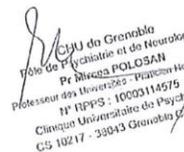
LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE



Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UFR de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY



Université de Grenoble  
Faculté de Psychiatrie et de Neurologie  
Pr Mircea POLOSAN  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
IP HPPS : 1000314575  
Clinique Universitaire de Psychiatrie  
CS 10217 - 38043 Grenoble Cedex 9

Pr Mircea POLOSAN

## RÉFÉRENCES

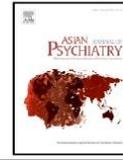
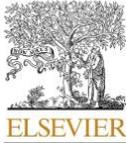
- [1] McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
- [2] Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry.* 2018 Jun;17(2):121-122.
- [3] Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*, Cambridge. 1996 May:21.
- [4] Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013 Aug;3(4):200-18.
- [5] Sun SX, Liu GG, Christensen DB, Fu AZ. Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Curr Med Res Opin.* 2007 Oct;23(10):2305-12.
- [6] Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry.* 2021 May;8(5):387-404.
- [7] Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, Nguyen H, Lafeuille MH, Benson C, Mavros P, Lefebvre P. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2021 May;35(5):469-481.
- [8] HAS. Guide - Affection de longue durée : Schizophrénies. 2017 Juin.
- [9] Yahyaten OB. La schizophrénie résistante au traitement [Treatment-resistant schizophrenia]. *Rev Med Brux.* 2014 May-Jun;35(3):169-73.
- [10] Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2020 Oct;18(4):493-497.
- [11] Corripio I, Roldán A, Sarró S, McKenna PJ, Alonso-Solís A, Rabella M, Díaz A, Puigdemont D, Pérez-Solà V, Álvarez E, Arévalo A, Padilla PP, Ruiz-Idiago JM, Rodríguez R, Molet J, Pomarol-Clotet E, Portella MJ. Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: A pilot randomized cross-over clinical trial. *EBioMedicine.* 2020 Jan;51:102568.
- [12] Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012 Jun;138(1):18-28.

- [13] Souaiby L, Gauthier C, Rieu C, Krebs MO, Advenier-Iakovlev E, Gaillard R. Clozapine and long-acting injectable antipsychotic combination: A retrospective one-year mirror-image study. *Schizophr Res.* 2017 Oct;188:89-91.
- [14] Blackman G, Oloyede E. Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021 Sep 18;11:20451253211032053.
- [15] Patchan KM, Richardson C, Vyas G, Kelly DL. The risk of suicide after clozapine discontinuation: Cause for concern. *Ann Clin Psychiatry.* 2015 Nov;27(4):253-6.
- [16] Stevenson E, Schembri F, Green DM, Burns JD. Serotonin syndrome associated with clozapine withdrawal. *JAMA Neurol.* 2013 Aug;70(8):1054-5.
- [17] Offord S, Lin J, Mirski D, Wong B. Impact of early nonadherence to oral antipsychotics on clinical and economic outcomes among patients with schizophrenia. *Adv Ther.* 2013 Mar;30(3):286-97.
- [18] Scangos KW, Caton M, Newman WJ. Multiple Long-Acting Injectable Antipsychotics for Treatment-Resistant Schizophrenia: Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* 2016 Jun;36(3):283-5.
- [19] Wartelsteiner F, Hofer A. Treating Schizophrenia With 2 Long-Acting Injectable Antipsychotic Drugs: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Aug;35(4):474-5.
- [20] McInnis P, Kasinathan J. Combination long-acting injectable (LAI) antipsychotic medication in adolescents with severe psychosis and aggression: a case series. *Australas Psychiatry.* 2019 Apr;27(2):160-164.
- [21] Mathew C, Venkatesh SA, Tirupati S. Use of two long-acting injectable antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018 Nov;52(11):1098-1099. doi: 10.1177/0004867418804059. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295049.
- [22] Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):686-93.
- [23] Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018 Feb;21(2):127-134.
- [24] Tranulis C, Skalli L, Lalonde P, Nicole L, Stip E. Benefits and risks of antipsychotic polypharmacy: an evidence-based review of the literature. *Drug Saf.* 2008;31(1):7-20.

## **ANNEXES**

### **ANNEXE 1. Article publié dans l'Asian Journal of Psychiatrie**

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201822004002?via%3Dihub>



## Combination of two long-acting injectable antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A retrospective 12-month mirror-image study

Nathalia Calvin<sup>a</sup>, Laurence Minischetti<sup>b</sup>, Florent Salanon<sup>b</sup>, Pierre-Michel Llorca<sup>c</sup>,  
Arnaud Pouchon<sup>d,e</sup>, Mircea Polosan<sup>d,e</sup>, Clément Dondé<sup>d,e,f,1,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, France

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, CH Alpes-Isère, F-38000 Saint-Egrève, France

<sup>c</sup> CHU Clermont-Ferrand, Department of Psychiatry, University of Clermont Auvergne, EA 7280, Clermont-Ferrand, France

<sup>d</sup> Univ. Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, 38000 Grenoble, France

<sup>e</sup> Adult Psychiatry Department CHU Grenoble Alpes, 38000 Grenoble, France

<sup>f</sup> Adult Psychiatry Department, CH Alpes-Isère, F-38000 Saint-Egrève, France

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Schizophrenia  
Long-acting injectable antipsychotic  
Adherence  
Treatment-resistance  
Combination

### ABSTRACT

To evaluate the efficacy and tolerability of the combination of two long-acting injections of antipsychotics (dual-LAIs) in non-adherent and resistant schizophrenia.

Efficacy and tolerability were assessed in 13 patients admitted to a French hospital, using a retrospective 12-month mirror-image design. The number and total duration of hospitalizations significantly decreased after introducing dual-LAIs (2.6 vs. 1.3,  $P = 0.017$ ; 142 days vs. 95 days,  $P = 0.046$ ). The average duration of each hospitalization did not differ. No significant differences were observed in tolerance outcomes (body mass index, agranulocytosis, lipid profile, sugar levels).

Patients with treatment-resistant schizophrenia and poor medication adherence can derive significant clinical benefits from dual-LAIs.

### 1. Introduction

Despite the success of antipsychotic medication in improving clinical outcomes, residual symptoms and disability remain enduring features for 20–60 % of patients with schizophrenia. Treatment-resistance per se occurs if the symptoms persist following trials with two different antipsychotics at an adequate dose, duration, and adherence (Howes et al., 2017). Clozapine is the only antipsychotic drug recommended for treating patients that are inadequately controlled. Although there is strong evidence that clozapine is superior to other antipsychotics in both efficacy and adherence, discontinuation rates still approach 40 % within a year (Legge et al., 2016). Treatment non-adherence is indeed considered as one of the main causes for antipsychotic failure. The advent of long-acting ('depot') injections of antipsychotics (LAI) represented a significant improvement in treatment adherence and clinical benefit such as reduced hospitalizations and emergency room admissions (Kane et al., 2021). However, while recent nationwide cohort studies reported that the combination of two orally administered an-

tippsychotics (aside from clozapine augmentation) might be a useful option, the simultaneous use of two LAI (dual-LAIs) is not addressed (Hatta et al., 2019; Tiihonen et al., 2019). Only a few case reports have described a successful use of dual-LAIs with significant improvements in clinical symptoms without significant adverse effects (Diefenderfer, 2017; McInnis and Kasinathan, 2019). More recently, Mathew et al. observed a reduction in the number of hospitalizations and length of stay after initiation of dual-LAIs in a case series of 5 patients with schizophrenia (Mathew et al., 2018). The present aim was to further evaluate the efficacy and tolerability of dual-LAIs in a larger series of 13 patients with treatment-resistant schizophrenia.

### 2. Methods

The present study was designed as an observational, retrospective, naturalistic 12-month mirror-image study. We compared outcomes 12 months before to outcomes 12 months after initiation of dual-LAIs. The use of dual-LAIs is regularly reported in the study center. The study was

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, CHU Grenoble-Alpes, avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche, France.

E-mail address: [clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:clement.donde@univ-grenoble-alpes.fr) (C. Dondé).

<sup>1</sup> Orcid: 0000-0002-5121-8769.

<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103402>

Received 11 July 2022; Received in revised form 5 December 2022; Accepted 8 December 2022

1876-2018/© 20XX

**Table 1**

Comparison of treatment efficacy and tolerance between the 12-months preceding and the 12-months following simultaneous use of two LAI (dual-LAIs) in a sample of 13 participants with treatment-resistant schizophrenia.

Variable	During the 12-months before dual-LAIs	During the 12-months after dual-LAIs	Effect size	P-value
<i>Efficacy</i>				
Number of hospitalization	2.63 ± 1.3 [1-5]	1.36 ± 1.3 [0-4]	$z = -2.4$	$P = 0.017^*$
Reason for hospitalization	56 %	47 %	$\chi^2 = 0.48$	$P = 0.49$
Physical threat to others	47 %	59 %	$\chi^2 = 0.48$	$P = 0.49$
Inability to perform selfcare				
Total duration of hospitalization (days)	141.8 ± 79.3 [33-329]	95.3 ± 93.6 [0-275]	$z = 2.0$	$P = 0.046^*$
Average duration of each hospitalization (days)	76.7 ± 80.1 [27-111]	60.4 ± 73.6 [0-275]	$z = 0.9$	$P = 0.38$
<i>Tolerance</i>				
Body Mass Index	28.1 ± 5.6 [19.9-42.1]	28.4 ± 6.1 [20.9-42.1]	$t = 0.6$	$P = 0.59$
Blood sugar (g/L)	0.78 ± 0.1 [0.9-1.2]	0.94 ± 0.1 [0.8-1.1]	$z = 1.4$	$P = 0.16$
Cholesterol (g/L)	1.64 ± 0.5 [1.1-2.5]	1.54 ± 0.2 [1.2-1.9]	$z = 0.4$	$P = 0.69$
Triglycerides (g/L)	1.15 ± 0.7 [0.4-2.1]	1.03 ± 0.6 [0.5-2.2]	$t = 1.0$	$P = 0.37$
Agranulocytosis	0	0		

Results are presented in mean ± standard deviation, ranges between brackets.

\*Significant P-value (< 0.05).

approved by the Data Protection Officer and by the local IRB of the study center (Centre Hospitalier Alpes-Isère, Saint-Egrève, France; approval number – 2021–01–01). The data was collected retrospectively between September 2014 and January 2022, which implies that dual-LAIs was not initiated at the same moment for all subjects. To this aim, we used the electronic medical records software of the study center that allows for secure, password-protected recording, storage, and retrieval of daily clinical data. Inclusion criteria were: i) patients hospitalized at least once at the Centre Hospitalier Alpes-Isère in Saint-Egrève, France; ii) patients ≥18 years old and diagnosed with schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-5; iii) treatment-resistant defined by the persistence of symptoms despite at least two trials of antipsychotics drugs of adequate dose and duration (i.e., 6–8 weeks) with documented adherence, iv) patients with 12 months of regular dual-LAIs with documented adherence. Descriptive socio-demographics and clinical data including medication, reasons for hospitalization, and the following efficacy and tolerance outcomes were collected: number of hospitalization, total hospitalization length of stay, body mass index, agranulocytosis, lipid profile, and sugar levels. The initiation of dual-LAIs (index date) was defined as the first injection of the second LAI. If the patient was hospitalized when the combined treatment was started, this hospitalization was included in the hospitalization count of the month period preceding dual-LAIs. Analyses were performed using R (v4.1.2). The normality of the distribution of the outcomes was investigated with Shapiro-Wilk tests. Comparisons between the month period preceding and following dual-LAIs were performed with paired t-tests and Wilcoxon signed-rank z-tests for normal and non-normal continuous outcomes, respectively. Categorical data was compared with chi-square tests. The level of significance  $\alpha$  was set to 0.05.

### 3. Results

The sample consisted of 13 patients with schizophrenia (9 patients, 70 %) or schizoaffective disorder (4 patients, 30 %). The mean age at initiation of dual-LAIs was 45.2 years (SD = 13.9). Ten were male (77 %). The mean age at disorder onset was 24.5 years (SD = 7.5). Ten had a history of substance use. The mean antipsychotic treatment duration before the start of dual-LAIs was 18.5 years (SD = 9.2). Patients had received mean of 5.5 (SD = 2.3) different antipsychotic drugs before entering the study. Three patients (23 %) received clozapine. Lack of insight was the main reason for clozapine inadequate adherence. In addition, two reported sedative side effects, and one had clozapine-induced weight gain. LAI was introduced because of poor adherence in all patients. The mono-LAI adherence was 100 % for all patients. Dual-LAIs was introduced because of drug-resistance in all patients. At the initiation of dual-LAIs, all patients were consuming nicotine and 3 patients were consuming nicotine and cannabis. Six different combinations of long-acting antipsychotics were identified: zuclopenthixol + haloperidol (mean chlorpromazine equivalent CPZeq 217 mg + 333.3 mg/28 days, 3 patients, 23 %), zuclopenthixol + aripiprazole (mean CPZeq 400 mg + 433 mg/28 days, 3 patients, 23 %), zuclopenthixol + paliperidone (mean CPZeq 367 mg + 117 mg/28 days, 3 patients, 23 %), aripiprazole + haloperidol (mean CPZeq 400 mg + 150 mg/28 days, 2 patients, 15 %), aripiprazole + paliperidone (mean CPZeq 300 mg + 150 mg/28 days 1 patients, 8 %) and pipotiazine + fluphenazine (mean CPZeq 150 mg + 150 mg/28 days 1 patients, 8 %). Associated treatments were quetiapine (1 patient, 8 %) and valproic acid (1 patient, 8 %). The reasons for hospitalization did not differ between before and after dual-LAIs.

The mean number of hospitalizations during the 12 months preceding dual-LAIs was 2.6 (SD = 1.3) compared to 1.3 (SD = 1.3) during the 12 months following dual-LAIs, i.e. a 50 % significant reduction. A significant statistical difference was also found in the total duration of hospitalization between the 12 months preceding (142 days; SD = 79) and the 12 months following (95 days; SD = 94) dual-LAIs combination, i.e. a 33 % reduction. The average duration of each hospitalization did not differ between the 12 months preceding and the 12 months following pre-dual-LAIs. No significant differences were observed in tolerance outcomes (Table 1).

### 4. Discussion

This retrospective month mirror-image study demonstrates that patients with treatment-resistant schizophrenia and poor medication adherence can derive significant clinical benefit from dual-LAIs. This result corroborates previous case series using dual-LAIs that found a reduction in the number of hospitalizations and the total length of stay during the study period (Mathew et al., 2018). In addition to optimized treatment adherence, the effectiveness of dual-LAIs may relate to an optimal combination of pharmacodynamics profiles that result in actions upon both D<sub>2</sub> and a variety of non-D<sub>2</sub> receptors, as well as in maximization of D2 receptor blockade (Mauri et al., 2018). Further studies involving therapeutic drug monitoring are warranted to explore if the pharmacokinetic drug interactions across dual-LAIs combinations speed up the efficacy of the first antipsychotic and enable a reduction of adverse effects (Shenoy et al., 2020). Interestingly, while dual-LAIs decreased the total length of hospitalization stay, no improvement in mean duration of each hospitalization during the 12 months following dual-LAIs was observed. This suggests that dual-LAIs decreases the number of relapses requiring inpatient care, but do not reduces the severity of relapses, indicating preventive rather than corrective action. Another significant finding of our study is that dual-LAIs was not associated with weight gain and higher glucose and lipid level. This is particularly important since antipsychotic-related metabolic effects can po-

tentially reduce adherence and quality of life in patients with schizophrenia (Rege, 2008).

Limitations of our case series include the small number of participants and the weaknesses of the retrospective design of this study. The possibility of unidentified confounding variables cannot be excluded. Clinical symptoms, functional outcomes, and quality of life measures were not reported in electronic medical records and thus unusable for analyses. Further, efficacy outcomes might have improved due to prolonged antipsychotic treatment, not from the addition of a second LAI. Maintenance effects of dual-LAIs were not evaluated in this study due to short-term follow-up.

Despite the limitations, the findings of this study provide the highest level of evidence to date for the use of dual-LAIs in non-adherent and resistant schizophrenia. Dual-LAIs can offer several advantages such as medication adherence optimization, more regular interactions between patient and medical staff, and greater therapeutic response with a similar safety profile compared to monotherapy. In the absence of higher levels of evidence from larger controlled trials, this strategy should be used on a case-to-case basis involving shared decision-making with patients, adequate clinical follow-up, and monitoring for treatment adherence and adverse effects.

#### Financial disclosure

The authors received no financial support for the authorship, research, and publication of this article.

#### Conflict of Interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the authorship, research, and publication of this article.

#### References

- Diefenderfer, L.A., 2017. When should you consider combining 2 long-acting injectable antipsychotics? *Curr. Psychiatry* 16, 42–26.
- Hatta, K., Hasegawa, H., Imai, A., Sudo, Y., Morikawa, F., Katayama, S., Watanabe, H., Ishizuka, T., Nakamura, M., Misawa, F., Fujita, K., Ozaki, S., Umeda, K., Nakamura, H., Sawa, Y., Sugiyama, N., group, Js, 2019. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy and polytherapy in 1543 patients with acute-phase schizophrenia. *Asian J. Psychiatr.* 40, 82–87.
- Howes, O.D., McCutcheon, R., Agid, O., de Bartolomeis, A., van Beveren, N.J., Birmbaum, M.L., Bloomfield, M.A., Bressan, R.A., Buchanan, R.W., Carpenter, W.T., Castle, D.J., Citrome, L., Daskalakis, Z.J., Davidson, M., Drake, R.J., Dursun, S., Ebdrup, B.H., Elkis, H., Falkai, P., Fleischacker, W.W., Gadelha, A., Gaughran, F., Glenthøj, B.Y., Graff-Guerrero, A., Hallak, J.E., Honer, W.G., Kennedy, J., Kinon, B.J., Lawrie, S.M., Lee, J., Leweke, F.M., MacCabe, J.H., McNabb, C.B., Meltzer, H., Moller, H.J., Nakajima, S., Pantelis, C., Reis Marques, T., Remington, G., Rossell, S.L., Russell, B.R., Siu, C.O., Suzuki, T., Sommer, I.E., Taylor, D., Thomas, N., Uçok, A., Umbricht, D., Walters, J.T., Kane, J., Correll, C.U., 2017. Treatment-resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am. J. Psychiatry* 174, 216–229.
- Kane, J.M., McEvoy, J.P., Correll, C.U., Llorca, P.M., 2021. Controversies surrounding the use of long-acting injectable antipsychotic medications for the treatment of patients with Schizophrenia. *CNS Drugs* 35, 1189–1205.
- Legge, S.E., Hamshire, M., Hayes, R.D., Downs, J., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Walters, J.T.R., MacCabe, J.H., 2016. Reasons for discontinuing clozapine: a cohort study of patients commencing treatment. *Schizophr. Res.* 174, 113–119.
- Mathew, C., Venkatesh, S.A., Tirupati, S., 2018. Use of two long-acting injectable antipsychotics for treatment-resistant schizophrenia. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 52, 1098–1099.
- Mauri, M.C., Paletta, S., Di Pace, C., Reggiori, A., Cimigliaro, G., Valli, I., Altamura, A.C., 2018. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: an update. *Clin. Pharm.* 57, 1493–1528.
- Melnis, P., Kasinathan, J., 2019. Combination long-acting injectable (LAI) antipsychotic medication in adolescents with severe psychosis and aggression: a case series. *Austral Psychiatry* 27, 160–164.
- Rege, S., 2008. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 42, 369–381.
- Shenoy, S. R. A., Bhandary, R.P., Praharaj, S.K., 2020. Frequency, reasons, and factors associated with antipsychotic polypharmacy in Schizophrenia: a retrospective chart review in a tertiary hospital in India. *Asian J. Psychiatr.* 51, 102022.
- Tiihonen, J., Taipale, H., Mehtala, J., Vattulainen, P., Correll, C.U., Tanskanen, A., 2019. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 76, 499–507.

# **L**e serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

**“ Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”