



**Schémas thérapeutiques et pertinence des prescriptions d'antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie**

Publié le : 29 June 2021

**INTRODUCTION**

La schizophrénie est une maladie mentale chronique présentant un large éventail de symptômes. Bien qu'elle ait une faible prévalence par rapport à d'autres troubles mentaux, il a un impact négatif sur les fonctions sociales et professionnelles. Cette étude visait à évaluer la pertinence des traitements antipsychotiques administrés aux patients schizophrènes et à décrire les schémas thérapeutiques actuels de la schizophrénie.

**METHODES**

Il s’agit d’une étude de cohorte rétrospective qui a été réalisée chez tous les patients âgés de 15 ans et plus avec un diagnostic de schizophrénie (Critères CIM9) et traité avec des antipsychotiques dans la région de Valence (Espagne) en 2008.

Les critères d'exclusion étaient les patients avec un premier diagnostic de schizophrénie après l'âge de 65 ans ; les personnes non inscrites au rescensement municipal, telles que les non-résidents ou les résidents temporaires, les personnes non couvertes par le système de santé de Valence (VHS).

Le critère de jugement principal était l'inadéquation de la prise en charge pharmacothérapeutique chez les patients recevant un traitement antipsychotique pour la schizophrénie. À cette fin, les auteurs ont examiné plusieurs guides de pratique clinique (GPC) et sélectionné les plus connus au niveau international et/ou les plus récemment publiés, à savoir le :

* Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guidance
* Le British Association for Psychopharmacology Schizophrenia Guidelines
* Le American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patient with Schizophrenia.

Sur la base des recommandations de ces GPC trois indicateurs d'inadéquation ont été définis :

* L’utilisation concomitante de plus d'un antipsychotique (polythérapie)
* Les prescriptions dépassant la dose maximale admissible (DMA)
* Traitement simultané avec d'autres médicaments psychotropes sans diagnostic psychiatrique associé.

De plus, d'autres aspects pertinents liés aux schémas de prise en charge pharmacothérapeutique chez les patients atteints de schizophrénie ont été évalués : type d'antipsychotique prescrit (antipsychotique de première génération (AP1G), antipsychotique de deuxième génération (AP2G) ou combinaison des deux).**ESULTATS**

L'étude a inclus 19 718 patients (35,3 % de femmes) diagnostiqués schizophrènes et ayant au moins une prescription d'antipsychotiques au cours de la période d'étude. Les nouveaux utilisateurs de médicaments antipsychotiques représentaient 41,3 % (âge moyen 39,5 ans, ET 12,1) de l'échantillon, tandis que les 58,7 % restants étaient des anciens utilisateurs (âge moyen 41,6, ET 12,1) ; 52,2 % étaient âgés de 15 à 40 ans et 47,8 % étaient âgés de 41 ans ou plus.

Concernant l'inadaptation du traitement de la schizophrénie, 26,4 % des nouveaux utilisateurs et 33,3 % des anciens utilisateurs ont présenté une polymédication, recevant au moins deux antipsychotiques, tandis que 5,5 % des nouveaux utilisateurs et 7,7 % des utilisateurs fréquents ont été traités avec au moins trois antipsychotiques. Quant à la posologie des antipsychotiques, la dose journalière maximale autorisée a été dépassée chez 107 nouveaux utilisateurs (1,3%) et 211 personnes (1,8%) en traitement d'entretien. Au total, 9479 patients ont reçu un traitement concomitant avec des médicaments psychotropes, dont environ la moitié n'avaient pas de diagnostic psychiatrique associé (17,2% des nouveaux utilisateurs et 24,5% des utilisateurs fréquents).

La grande majorité des patients en monothérapie ont été traités par un AP2G. Les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs courants sous traitement avec deux antipsychotiques ou plus ont généralement reçu au moins un AP2G (combinaison AP2G + AP1G ou ≥ 2 AP2G). Seulement 4,5 % des nouveaux utilisateurs et 8,5 % des utilisateurs courants ont reçu des combinaisons de deux AP1G ou plus. La clozapine a été prescrite à 189 (2,3 %) nouveaux utilisateurs, dont un tiers recevait également un autre traitement antipsychotique. Parmi les utilisateurs fréquents de clozapine, la moitié la prenait seule et l'autre moitié en association avec un autre antipsychotique. En ce qui concerne les doses quotidiennes recommandées, 194 nouveaux utilisateurs (2,4 %) et 371 utilisateurs courants (3,2 %) ont reçu des doses d'antipsychotiques supérieures à la fourchette recommandée.

Le taux de prescription d'antipsychotiques combinés avec des médicaments psychotropes était similaire parmi les nouveaux utilisateurs par rapport aux utilisateurs courants et entre les groupes d'âge. Chez les patients recevant une polypharmacie combinée avec d'autres psychotropes, l'association la plus couramment prescrite était deux antipsychotiques et un psychotrope. Un petit pourcentage de personnes ont été traitées avec trois antipsychotiques plus un médicament psychotrope. De plus, la plupart des hypnotiques et environ 70 % des antidépresseurs et des anxiolytiques ont été prescrits sans aucun diagnostic préalable du trouble apparenté.

Les femmes et les personnes diagnostiquées avec d'autres troubles psychiatriques, tels que l'anxiété et la dépression, étaient moins susceptibles de recevoir la polypharmacie. L'utilisation concomitante de médicaments psychotropes, tels que les antiparkinsoniens, les anxiolytiques, les hypnotiques et le lithium (le dernier uniquement chez les utilisateurs prévalents) et les visites dans un hôpital psychiatrique étaient liées à un risque 1,5 à 2 fois plus élevé d'être traité avec plus qu'un seul antipsychotique. Chez les nouveaux utilisateurs, la toxicomanie, la présence d'autres troubles mentaux et les visites aux urgences augmentaient le risque de polypharmacie antipsychotique d'environ 20 %. En revanche, les hospitalisations pour quelque raison que ce soit et les visites à la clinique externe et à la clinique externe de santé mentale ont diminué la probabilité de polypharmacie antipsychotique. Chez les utilisateurs prédominants, l'abus d'alcool et le délire étaient associés à un risque plus faible de polypharmacie antipsychotique. Contrairement aux nouveaux utilisateurs, les utilisateurs courants qui se rendaient plus souvent dans les cliniques externes de santé mentale présentaient un risque accru de polypharmacie antipsychotique.

**DISCUSSION**

Cette étude rétrospective fournit des informations sur l'inadéquation des schémas de traitement et de gestion antipsychotiques dans une large population de patients atteints de schizophrénie dans une région méditerranéenne d'Europe. Les résultats montrent un niveau élevé d'inadéquation des prescriptions d'antipsychotiques, avec un quart à un tiers des patients schizophrènes sous traitement par plus d'un antipsychotique. Des résultats de polymédication de 30,4 % était signalé ailleurs. Environ un nouvel utilisateur sur quatre s'est vu prescrire plus d'un antipsychotique, et 5,5 % en ont reçu trois ou plus. Ce taux élevé de polypharmacie est potentiellement inapproprié étant donné le manque de preuves solides associant la polypharmacie à une réponse plus élevée ainsi que les nombreuses études affirmant que la polypharmacie antipsychotique est liée à une augmentation des effets indésirables, à une mauvaise observance du traitement et à un risque accru d'interactions médicamenteuses. Les GPC actuels recommandent d'éviter les combinaisons d'antipsychotiques, sauf dans des circonstances spécifiques et pour des périodes de temps limitées. Cependant, ces directives peuvent nécessiter une mise à jour, car des preuves récentes suggèrent que la polypharmacie peut être meilleure que la monothérapie dans certains cas cliniques ou pour le traitement d'entretien.

Concernant la posologie des antipsychotiques, la plupart des prescriptions respectaient les recommandations ; cependant, un pourcentage pertinent (1,6%) de personnes a dépassé la dose maximale. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour estimer l'impact clinique de ces schémas de traitement inappropriés sur la cohorte étudiée.

Selon diverses études, les patients atteints de schizophrénie qui ne répondent pas au traitement se voient prescrire un traitement à haute dose. Cependant, il n'y a aucune preuve soutenant cette stratégie, et deux des trois GPC examinés dans cette étude recommandent de commencer le traitement antipsychotique avec la dose efficace la plus faible et de passer progressivement à des doses plus élevées en fonction de la réponse du patient. En revanche, les doses d'antipsychotiques supérieures aux seuils de dose les plus élevés sont associées à des taux plus élevés d'effets indésirables, à une détérioration de la fonction cognitive et à un risque accru de mortalité.

Comme prévu, les comorbidités les plus fréquentes étaient l'anxiété et la dépression. Près de la moitié des patients inclus ont reçu un traitement concomitant par des psychotropes, le plus souvent des antidépresseurs, suivis d'anxiolytiques. Bien que les GPC recommandent les benzodiazépines pour l'anxiété et l'insomnie, en particulier dans la phase aiguë de la schizophrénie, l'écrasante majorité des personnes recevant un traitement hypnotique n'avaient pas de diagnostic de trouble du sommeil, et un tiers de celles qui se sont vu prescrire un anxiolytique n'avaient pas un diagnostic d'anxiété. Quant à la dépression, trouble fréquent dans la schizophrénie, 70 % des personnes traitées par antidépresseurs n'avaient pas de diagnostic associé de dépression.

Bien que l'usage de ces psychotropes soit admis pour des comorbidités extrêmement prévalentes dans les troubles mentaux, son usage n'est pas justifié sans le diagnostic correspondant. Notamment, l'utilisation d'anticonvulsivants était plus de deux fois plus courante en termes de prévalence par rapport aux nouveaux utilisateurs, bien que la combinaison d'un antipsychotique avec un antiépileptique ne soit étayée par aucune preuve solide.

Pour les médicaments antiparkinsoniens, cette différence était encore plus prononcée (utilisateurs prédominants 23,1% contre nouveaux utilisateurs 3,8%), ce qui peut être attribué à l'utilisation de ces médicaments pour réduire les effets secondaires extrapyramidaux des antipsychotiques.

En ce qui concerne le choix des médicaments antipsychotiques, les résultats de l’étude étaient conformes aux recommandations du GPC, suggérant que la sélection était principalement basée sur la tolérance plutôt que sur l'efficacité. Chez plus de 80 % des personnes sous monothérapie antipsychotique, les AP2G étaient le médicament de première intention, peut-être en raison de leur efficacité rapide et de leur incidence plus faible d'effets secondaires par rapport aux AP1G.

Près de 3 % des patients inclus ont reçu de la clozapine, données très similaires à celles obtenues dans d'autres études. Cette proportion reflète une sous-utilisation de ce médicament, car la recherche a montré que la clozapine est indiquée chez jusqu'à 30 % des patients diagnostiqués avec une schizophrénie résistante au traitement. Au lieu de cela, ces patients sont plus fréquemment traités avec des antipsychotiques supplémentaires et des doses plus élevées. Dans l'ensemble, la prévalence de l'utilisation de la clozapine était significativement plus élevée chez les jeunes patients (15-40 ans). De manière frappante, 123 patients âgés de 15 à 40 ans et 66 personnes âgées de 41 ans ou plus ont reçu de la clozapine chez les nouveaux utilisateurs, 124 d'entre eux en monothérapie et 65 en association avec un autre antipsychotique. Bien que le pourcentage soit faible (2,3 %), tous les GPC examinés conviennent que l'utilisation de la clozapine doit être limitée aux patients présentant une réponse cliniquement inadéquate après au moins deux essais avec différents antipsychotiques, à une dose et une durée adéquate.

**CONCLUSION**En résumé, cette étude montre que malgré les recommandations du GPC, la polythérapie antipsychotique est encore répandue chez les patients atteints de schizophrénie. Cette pratique, associée aux prescriptions d'associations d'antipsychotiques plus d'autres médicaments psychotropes, peut entraver l'adhésion thérapeutique et la prise en charge adéquate des patients schizophrènes en raison de l'augmentation des effets secondaires et des interactions médicamenteuses. D'autres études sont nécessaires pour estimer l'impact clinique résultant d'un traitement antipsychotique inapproprié. En attendant, cette étude souligne l'importance pour les praticiens de la santé mentale de prescrire des antipsychotiques de manière responsable et rationnelle. De plus, on considère qu'il est crucial de traiter ce type de troubles à travers une équipe multidisciplinaire, en atteignant un équilibre entre la thérapie pharmacologique et psychologique.

Dr Hicham Laaraj

Service de Psychiatrie

CHU Agadir

Juillet 2021