

**Traitement par psychostimulants et atomoxétine chez les personnes souffrant de troubles psychotiques : réévaluation du risque de détérioration clinique dans un contexte réel.**

**Introduction :**

Le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est l'un des troubles psychiatriques les plus courants chez les enfants, avec une prévalence estimée entre 2,2 et 7,2 %, et il persiste à l'âge adulte chez plus de 50 % des personnes.

Les données disponibles suggèrent que le TDAH est associé à une évolution plus défavorable de la SCZ-PD (schizophrénie paranoide), notamment une apparition plus précoce, un fonctionnement scolaire, social et professionnel plus faible, ainsi qu'une moins bonne réponse au traitement. Outre son association fréquente avec les TLUS, le TDAH est lié à une mauvaise observance du traitement pharmacologique, qui est en soi une cause majeure de rechute psychotique et d'admission à l'hôpital chez les personnes souffrant de SCZ-PD. Par conséquent, un traitement approprié du TDAH comorbide par des psychostimulants, y compris les amphétamines et le méthylphénidate, ou l'atomoxétine, peut favoriser le rétablissement. Cependant, leur mécanisme d'action peut soulever des inquiétudes quant à un risque accru de psychose chez les personnes vulnérables.

En effet, les psychostimulants augmentent la disponibilité synaptique de la dopamine et de la noradrénaline, principalement en inhibant leur recapture présynaptique, ce qui peut sembler être un effet opposé au blocage postsynaptique des récepteurs D2 de la dopamine obtenu avec les antipsychotiques. En outre, des cas d'événements psychotiques ont été liés à l'utilisation de psychostimulants chez des personnes sans antécédents de psychose, ce qui a conduit à une grande réticence à les utiliser chez les patients atteints de SCZ-PD.

**Objectifs :**

Pour mieux évaluer le risque de rechute psychotique associé aux médicaments contre le TDAH, y compris les amphétamines, le méthylphénidate et l'atomoxétine, chez les personnes atteintes de SCZ-PD, une étude de cohorte a été menée dont l’objectif principal était d'examiner si l'initiation de ces traitements chez les individus atteints de SCZ-PD était associée à un risque accru d'admission à l'hôpital pour psychose dans les 12 mois suivants par rapport à l'année précédant l'initiation.

**Méthode :**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective utilisant les registres administratifs de santé du Québec (Canada), incluant tous les résidents du Québec ayant un régime public d'assurance médicaments et un diagnostic de trouble psychotique, défini par les codes CIM-9 ou CIM-10 pertinents, qui ont commencé à prendre du méthylphénidate, des amphétamines ou de l'atomoxétine, entre janvier 2010 et décembre 2016, en combinaison avec un médicament antipsychotique.

L’analyse statistique a été réalisée en comparant la prévalence des admissions à l'hôpital pour des troubles non mentaux au cours de l'année précédant l'initiation à la médication pour le TDAH avec la prévalence au cours de l'année suivante, en utilisant le test non paramétrique de McNemar pour les données appariées. Une analyse post hoc a été réalisée pour déterminer si les personnes ayant commencé à prendre un psychostimulant ou de l'atomoxétine étaient comparables à la population des personnes atteintes de SCZ-PD n'ayant pas pris de médicaments contre le TDAH.

**Résultats de l'étude :**

Il y avait 235 027 patients diagnostiqués avec une SCZ-PD entre janvier 2002 et décembre 2017, dont 11 391 (4,8%) ont utilisé un médicament contre le TDAH au cours de cette période. La population finale de l'étude était composée de 2219 patients qui ont commencé à prendre ces médicaments entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2016, avec une couverture continue du PPDIP 1 an avant et après l'initiation et au moins une demande de remboursement d'un antipsychotique dans les 30 jours suivant la date d'index. Il y avait 1589 (71,6%) patients qui ont initié le méthylphénidate, 339 (15,3%) les amphétamines et 291 (13,1%) l'atomoxétine.

**Description de la cohorte de l'étude :**

Dans l'ensemble, la cohorte étudiée était majoritairement masculine (60,4 %), mais proportionnellement plus de femmes se sont vu prescrire du méthylphénidate (42,7 %) que des amphétamines (33,3 %) ou de l'atomoxétine (30,2 % ; P < 0,0001).. L'âge moyen de la cohorte était de 37,0 ans, et le groupe méthylphénidate était en moyenne plus âgé (moyenne de 38,9 ans) que les groupes amphétamines (33,7 ans) et atomoxétine (30,7 ans ; P < 0,0001). La proportion de participants ayant un statut socio-économique faible (P = 0,0084), des TLUS (P = 0,0006), des troubles de la personnalité (P = 0,0302) et ayant déjà été hospitalisés pour une psychose (P < 0,0001) ou un trouble mental, psychotique ou non, au cours de l'année écoulée (P < 0,0001) était plus importante dans le groupe atomoxétine que dans les deux autres groupes.

**Trajectoires d'utilisation des médicaments contre le TDAH :**

**L'utilisation des psychostimulants et de l'atomoxétine dans les différents groupes semble suivre une trajectoire similaire**, c'est-à-dire une utilisation initiale continue suivie d'une diminution de l'adhésion aux médicaments au cours de l'année suivante, avec environ 50% des participants qui ne sont pas couverts de manière continue par un psychostimulant ou de l'atomoxétine 1 an après le début de leur traitement.

**Trajectoires d'admission à l'hôpital**

L'étude a **montré une réduction globale des taux d'admission à l'hôpital pour la psychose et pour les troubles mentaux** autres que la psychose pour tous les individus au cours de l'année suivant l'initiation de la médication pour le TDAH par rapport à l'année précédente.

**Risque d'hospitalisation pour psychose :**

**Le risque d'admission pour psychose était plus faible chez les personnes recevant une combinaison d'antipsychotiques et de psychostimulants ou d'atomoxétine dans l'année suivant le début du traitement**, par rapport à ceux qui ne prenaient aucun des deux traitements au moment de l'événement.

**Analyse post hoc**

Au total, 7802 participants ont été appariés pour former le groupe de comparaison. Les participants ayant commencé à prendre un médicament contre le TDAH semblaient avoir un profil clinique plus complexe que le groupe de comparaison. Les TLUS et les troubles de la personnalité étaient plus fréquents dans la cohorte de l'étude que dans le groupe de comparaison, tout comme l'utilisation de médicaments psychotropes autres que les antipsychotiques. La proportion d'admissions à l'hôpital pour psychose au cours de l'année précédant la date de référence était similaire dans les deux groupes.

**Discussion :**

Dans un contexte réel utilisant une grande base de données sur la santé, nous avons constaté que les psychostimulants et l'atomoxétine, lorsqu'ils sont utilisés en association avec des antipsychotiques, réduisent les taux d'admission à l'hôpital pour psychose et pour troubles mentaux autres que la psychose dans l'année qui suit leur initiation par rapport à l'année précédente, à la fois graphiquement et statistiquement. En outre, bien que ce résultat ait pu être le fruit d'un biais de sélection, c'est-à-dire que les psychostimulants ou l'atomoxétine aient été initiés chez des individus présentant des profils cliniques moins complexes que ceux représentant la majorité de la population SCZ-PD, les participants qui ont été exposés à ces médicaments semblaient au contraire présenter des profils plus complexes que ceux qui n'avaient pas été exposés à ces médicaments.

Ces résultats sont conformes à ceux d'une précédente étude d'observation dans laquelle il a été constaté que **l'utilisation du méthylphénidate n'augmentait pas le risque d'événements psychotiques chez les adolescents et les jeunes adultes ayant des antécédents de psychose**. En fait, à l'instar de ces résultats, Hollis et al ont également trouvé des preuves à l'appui d'une association protectrice de l'utilisation du méthylphénidate sur la psychose au sein de leur population.

Bien que leur échantillon ait été limité au méthylphénidate et n'ait inclus que 479 personnes, dont moins de la moitié avaient un diagnostic formel de SCZ-PD, les résultats de cette étude sont étayés par une population de 2 219 patients représentatifs de la vie réelle et s'étendent à la fois aux amphétamines et à l'atomoxétine.

Bien que ces résultats puissent paraître surprenants à première vue, certaines hypothèses peuvent être soulevées pour expliquer les résultats obtenus. D'abord, bien que les participants à qui des psychostimulants et de l'atomoxétine ont été prescrits semblent avoir des profils cliniques plus complexes que le groupe de comparaison, ils ont néanmoins une meilleure adhésion à leur médication antipsychotique, tant avant l'initiation de la médication pour le TDAH que durant l'année qui suit, que ce que l'on retrouve généralement en pratique clinique.

En parallèle, un traitement adéquat du TDAH pourrait également augmenter l'adhésion au traitement chez les personnes atteintes de SCZ-PD, car il améliore les déficiences neurocognitives qui affectent négativement l'adhésion. Cependant, cette étude ne permet pas d'évaluer si c'est le cas. Deuxièmement, il se peut également que les psychostimulants (et l'atomoxétine) n'interfèrent pas de manière significative avec la pharmacodynamique des antipsychotiques prescrits conjointement.

**Conclusion :**

Pour les patients traités de manière adéquate avec des antipsychotiques, l'utilisation de méthylphénidate, d'amphétamines et d'atomoxétine dans un contexte réel semble être plus sûre que ce qui est généralement rapporté dans la littérature disponible. Ces résultats plaident en faveur d'une prise en charge plus complète de toutes les comorbidités associées à la SCZ-PD.

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Dr Omar EL OUMARY

Service de psychiatrie – CHU Souss Massa

Mars 2024