

Santé mentale au Québec

Amorcer un traitement antipsychotique en schizophrénie : la situation au Québec de 1998 à 2006

Jean-Daniel Carrier, Lucie Blais, Alan Cohen, Josiane Courteau, Pasquale Roberge, Annie Larouche, Sylvain Grignon, Marie-Josée Fleury, Alain Lesage, Marie-France Demers, Marc-André Roy, André Delorme and Alain Vanasse

Santé mentale des populations
Volume 42, Number 1, Spring 2017

URI: id.erudit.org/iderudit/1040245ar
<https://doi.org/10.7202/1040245ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Département de psychiatrie de l'Université de Montréal

ISSN 0383-6320 (print)
1708-3923 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Carrier, J., Blais, L., Cohen, A., Courteau, J., Roberge, P., Larouche, A., Grignon, S., Fleury, M., Lesage, A., Demers, M., Roy, M., Delorme, A. & Vanasse, A. (2017). Amorcer un traitement antipsychotique en schizophrénie : la situation au Québec de 1998 à 2006. *Santé mentale au Québec*, 42(1), 85–103. <https://doi.org/10.7202/1040245ar>

Tous droits réservés © Département de psychiatrie de l'Université de Montréal, 2017

Article abstract

Objectives To describe factors associated with the following characteristics of the first prescription of an antipsychotic drug treatment (ADT): 1) prescribing physician type (psychiatrist vs. general practitioner); 2) second-generation vs. first-generation antipsychotic drug; 3) in conjunction with at least one additional antipsychotic drug (multitherapy); 4) never renewed by the patient. **Methods** This is a pharmacoepidemiologic study using administrative data from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), the public healthcare insurer in Quebec, Canada. Available data sample was exhaustive for adults with a diagnosis of schizophrenia who received an ADT under RAMQ drug coverage from 1998 to 2006. We report multiple logistic regression results. **Results** Among 16,225 patients who met inclusion criteria 46.2% were women and 70% were beneficiaries of governmental financial assistance. Patients who had their ADT prescribed by psychiatrists tended to be younger and were more burdened by their mental illness. Multitherapy was associated with hospitalization with a psychotic disorder as main diagnosis, lower socioeconomic status, and age between 35 and 64. Second-generation antipsychotic use became progressively more prominent during the period under study. Antipsychotic non renewal was correlated with substance use disorders and was less likely to happen following hospitalization with a psychiatric main diagnosis. **Conclusions** Although this study is subject to the intrinsic limitations of secondary analysis of administrative data, the database available for study was exhaustive within the Quebec healthcare system and included data from both general practice and specialized care, which allowed us to draw a relevant picture of how ADT were initiated for schizophrenia in Quebec, Canada, from 1998 to 2006. This timeframe is especially relevant since the 1990s were marked by the introduction of second-generation antipsychotics in Canada. This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online. [<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>]

Amorcer un traitement antipsychotique en schizophrénie : la situation au Québec de 1998 à 2006

Jean-Daniel Carrier^{a,b}

Lucie Blais^{c,d,e}

Alan Cohen^{a,f}

Josiane Courteau^{a,f}

Pasquale Roberge^{a,f}

Annie Larouche^a

Sylvain Grignon^b

Marie-Josée Fleury^{g,h}

Alain Lesageⁱ

Marie-France Demers^j

Marc-André Roy^{k,l}

André Delorme^m

Alain Vanasse^{a,f}

-
- a. Groupe de recherche PRIMUS, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke (CHUS), Québec, Canada.
 - b. Département de psychiatrie, Université de Sherbrooke, Québec, Canada.
 - c. Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Québec, Canada.
 - d. Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Québec, Canada.
 - e. Chaire pharmaceutique AstraZeneca en santé respiratoire, Montréal, Québec, Canada.
 - f. Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke, Québec, Canada.
 - g. Université McGill, Montréal, Québec, Canada.
 - h. Institut universitaire en santé mentale Douglas, Montréal, Québec, Canada.
 - i. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Québec, Canada.
 - j. Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec, Canada.
 - k. Département de psychiatrie et de neurosciences, Université Laval, Québec, Canada.
 - l. Centre de recherche CERVO, Québec, Canada.
 - m. Département de psychiatrie, Université de Montréal – Direction de la santé mentale, ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Canada.

RÉSUMÉ Contexte Cet article vise à décrire les facteurs associés à la prescription d'antipsychotiques par un psychiatre plutôt qu'un omnipraticien, la prescription d'un antipsychotique de seconde plutôt que de première génération, la prescription d'une multithérapie d'antipsychotiques et le non-renouvellement de la prescription initiale.

Méthodologie Il s'agit d'une étude pharmacoépidémiologique observationnelle avec analyses secondaires d'une banque de données médicoadministratives (RAMQ). Les données disponibles portaient sur un échantillon exhaustif des personnes adultes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie et ayant obtenu un antipsychotique couvert par le régime public d'assurance médicaments de 1998 à 2006. Les résultats de régression logistique multiple sont rapportés.

Résultats Parmi les 16 225 personnes éligibles, 46,2 % étaient des femmes et 70 % étaient bénéficiaires d'une aide financière. La clientèle des psychiatres était plus jeune et plus atteinte au niveau de la santé mentale. La multithérapie était associée aux hospitalisations pour psychose, au faible statut socio-économique et à un âge entre 35 et 64 ans. Les antipsychotiques de seconde génération ont pris une place importante au cours de la période à l'étude. Le non-renouvellement était associé à l'abus de substances et était moins fréquent suite à une hospitalisation pour trouble mental.

Conclusions Malgré les limites liées à l'utilisation de données administratives, l'utilisation d'une banque de données exhaustive provenant autant de médecine générale que de spécialité permet à cette étude de brosser un portrait populationnel pertinent pour connaître la situation réelle du traitement incident de la schizophrénie au Québec de 1998 à 2006, une période caractérisée par l'introduction des antipsychotiques de seconde génération.

MOTS CLÉS schizophrénie, antipsychotiques, pharmacoépidémiologie, analyses secondaires

Initiating an antipsychotic drug treatment for schizophrenia: the situation in Quebec, Canada, from 1998 to 2006

ABSTRACT Objectives To describe factors associated with the following characteristics of the first prescription of an antipsychotic drug treatment (ADT): 1) prescribing physician type (psychiatrist vs. general practitioner); 2) second-generation vs. first-generation antipsychotic drug; 3) in conjunction with at least one additional antipsychotic drug (multitherapy); 4) never renewed by the patient.

Methods This is a pharmacoepidemiologic study using administrative data from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), the public healthcare insurer in Quebec, Canada. Available data sample was exhaustive for adults with a diagnosis of schizophrenia who received an ADT under RAMQ drug coverage from 1998 to 2006. We report multiple logistic regression results.

Results Among 16,225 patients who met inclusion criteria 46.2% were women and 70% were beneficiaries of governmental financial assistance. Patients who had their ADT prescribed by psychiatrists tended to be younger and were more burdened by their mental illness. Multitherapy was associated with hospitalization with a psychotic disorder as main diagnosis, lower socioeconomic status, and age between 35 and 64. Second-generation antipsychotic use became progressively more prominent during the period under study. Antipsychotic non renewal was correlated with substance use disorders and was less likely to happen following hospitalization with a psychiatric main diagnosis. **Conclusions** Although this study is subject to the intrinsic limitations of secondary analysis of administrative data, the database available for study was exhaustive within the Quebec healthcare system and included data from both general practice and specialized care, which allowed us to draw a relevant picture of how ADT were initiated for schizophrenia in Quebec, Canada, from 1998 to 2006. This timeframe is especially relevant since the 1990s were marked by the introduction of second-generation antipsychotics in Canada.

KEYWORDS schizophrenia, antipsychotic drugs, pharmacoepidemiology, secondary data analysis

INTRODUCTION

La schizophrénie (SCZ) est une maladie psychiatrique complexe aux conséquences sérieuses, caractérisée par un large éventail d'atteintes aux plans comportemental, cognitif et émotionnel¹. Elle touche entre 0,5 et 1 % des gens à un moment de leur vie²⁻⁴ et a un impact majeur sur la vie de ces personnes qui sont à risque accru de suicide, de commission d'actes violents et encore plus d'être victimes de violence^{3, 5, 6}. La consommation excessive de substances illicites ou d'alcool est un problème reconnu en SCZ, concernant près de 1 patient sur 2^{5, 7}. L'impact de la SCZ sur la santé physique des individus est aussi majeur, de par un risque élevé de traumatismes accidentels et de souffrir de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires et le diabète de type 2; leur espérance de vie est considérablement diminuée^{3, 6, 8, 9}. Bien qu'un peu plus fréquemment détectée chez les hommes (environ 1,28 fois plus), la SCZ touche les deux sexes^{10, 11}. La présentation initiale des symptômes se produit typiquement entre 18 et 25 ans chez les hommes et entre 25 et 35 ans chez les femmes¹⁰, mais l'incidence de la SCZ mesurée à partir de données québécoises suggère que le risque de recevoir un diagnostic diminue avec l'âge chez les hommes, alors qu'il demeure relativement stable chez les femmes¹¹.

La majorité des personnes atteintes de SCZ ont une détérioration du fonctionnement plus marquée pendant les 5 premières années de la maladie¹². Les médicaments antipsychotiques (AP) sont une composante essentielle du traitement de la majorité de ces patients, mais ils nécessitent que l'adhésion au traitement soit maintenue pour être efficaces^{3,5}. Chez un patient répondant bien au traitement, l'Association des psychiatres du Canada recommande de n'envisager l'arrêt de la médication qu'après 1 à 2 ans de prise régulière après un premier épisode, et ce, seulement en cas de rémission complète des symptômes, et de poursuivre le traitement pour 5 ans ou plus dès qu'on assiste à une rechute³; de son côté, l'*American Psychiatric Association* va jusqu'à recommander le maintien indéfini du traitement après une rechute⁵. Ce sont quatre patients sur cinq qui récidivent dans les 5 premières années de la maladie^{3,5}. Une étude québécoise a démontré que, sur l'ensemble des personnes recevant un diagnostic de SCZ, les plus jeunes sont plus à risque de ne pas recevoir de traitement AP adéquat¹³.

Les AP ont une efficacité comparable entre eux pour le traitement initial de la SCZ, particulièrement en ce qui concerne les symptômes positifs tels que les hallucinations, les délires et la désorganisation du discours ou du comportement. La division des AP en catégories est un sujet complexe. De façon simplifiée, les AP dits de première génération ou antipsychotiques typiques (APT) sont réputés avoir un effet globalement néfaste sur les symptômes négatifs (tels que le manque de motivation et la diminution de la capacité à éprouver des émotions positives) et les symptômes cognitifs de la SCZ^{14,15}. En comparaison, les AP de seconde génération ou antipsychotiques atypiques (APA) ont un meilleur profil d'effets indésirables cognitifs. Les premiers APA introduits au Canada sont la clozapine en 1991, la rispéridone en 1993, l'olanzapine en 1996 et la quétiapine en 1997¹⁶. Depuis leur commercialisation, les APA se sont progressivement imposés comme le traitement pharmacologique de première intention de la SCZ^{3,5}. Les différents médicaments AP possèdent un profil d'effets indésirables variable qui doit être pris en compte lors de la prescription chez un patient souffrant de SCZ. Les effets indésirables peuvent notamment inclure la sédation et l'hypotension orthostatique, les syndromes moteurs, certains problèmes hormonaux et les dérèglements métaboliques dont un risque accru de diabète et de maladies cardiovasculaires^{4,5,10}.

Lors d'une réponse insatisfaisante à un AP, la première étape est de vérifier si le patient est adhérent au traitement ou s'il y a consommation

excessive de drogues ou d'alcool. Par la suite, il est recommandé d'optimiser la dose, de changer d'AP, ou de considérer l'ajout d'un médicament démontré efficace en combinaison avec un AP (tel qu'un antidépresseur ou un stabilisateur de l'humeur) lorsque la présentation clinique le justifie^{3, 5}. La combinaison de deux AP dans la SCZ est une stratégie souvent utilisée en clinique malgré une efficacité peu appuyée par les données probantes et un risque potentiel d'amplifier les effets indésirables^{3, 4, 17}. Le volet psychiatrique de la campagne de sensibilisation récente *Choisir avec soin Canada* a inclus parmi ses treize recommandations d'éviter la prescription routinière de la combinaison d'AP dans le traitement de la SCZ¹⁸. Il existe cependant peu de données sur les facteurs associés à la prescription d'une combinaison d'AP dans la population de patients souffrant de SCZ.

L'objectif de cette étude est de décrire la pratique de prescription d'un premier AP pour la schizophrénie au Québec de 1998 à 2006, et d'identifier les facteurs qui influençaient certaines caractéristiques du traitement pouvant avoir un impact important sur l'évolution des patients. Les caractéristiques du traitement initial étudiées sont la prescription par un psychiatre plutôt qu'un omnipraticien, la prescription d'un APA plutôt que d'un APT, la prescription d'une multithérapie d'AP et le non-renouvellement de la prescription initiale.

MÉTHODOLOGIE

Devis et sources de données

Il s'agit de l'analyse secondaire d'une banque de données sur les troubles mentaux, détenue par le groupe de recherche PRIMUS et qui contient des données médico-administratives gérées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) sur des personnes adultes chez qui un diagnostic de schizophrénie ou de trouble de l'humeur a été posé¹¹. Les banques de données gérées par la RAMQ incluent : le fichier d'inscription sur les personnes assurées, qui contient notamment le sexe, la date de naissance et, le cas échéant, la date de décès; le fichier sur les services médicaux, qui contient des données sur les médecins traitants (identifiant unique crypté), le diagnostic, la date et le lieu du service; la banque de données Med-Écho sur les hospitalisations qui contient les diagnostics posés lors de l'hospitalisation, la date d'admission et la durée de l'hospitalisation et les actes thérapeutiques effectués; le fichier des professionnels qui renseigne sur la spécialité de tout médecin ayant

dispensé un service ou prescrit un médicament; le fichier d'admissibilité au régime public d'assurance médicament (RPAM) qui informe des dates de début et de fin de couverture ainsi que du type d'adhérent, et le fichier des services pharmaceutiques qui contient l'information sur les médicaments servis aux personnes couvertes par le régime public d'assurance médicament (code de médicament, date de réclamation, durée du traitement, etc.)¹⁹. Les banques de données ont été appariées afin d'accéder aux données de chaque individu à l'aide d'un numéro d'identification unique. Le régime public d'assurance médicament ayant été créé en 1997, la première année pour laquelle des données complètes sont disponibles pour cette étude est 1998.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche chez l'humain du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke et par la Commission d'accès à l'information du Québec. Le financement de l'étude provient des Instituts de recherche en santé du Canada.

Population à l'étude

La cohorte à l'étude issue de la banque de données PRIMUS sur les troubles mentaux inclut toutes les personnes adultes (18 ans et plus) résidant au Québec, couvertes par le RPAM et initiant un traitement avec un médicament antipsychotique entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2006. Un tel traitement est considéré comme un nouveau traitement si aucun AP n'a été obtenu de la pharmacie durant une période minimale d'un an précédant la date index. La date index correspond à la première fois où un médicament AP a été servi durant la période d'inclusion (1998-2006). Seules les personnes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie (CIM-9 : 295 ; CIM-10 : F20, F21, F232, F25) dans les 2 années précédant la date index et couvertes par le RPAM dans l'année précédant la date index sont retenues aux fins d'analyse (figure 1).

Variables

Les variables dépendantes d'intérêt liées à l'initiation du traitement AP sont : la spécialité du médecin l'ayant prescrit (psychiatre vs omnipraticien ou autre); la combinaison d'au moins deux AP (multithérapie) vs la monothérapie; l'utilisation d'un APA vs APT; et la discontinuation lorsqu'un patient n'obtient aucun renouvellement à la pharmacie au cours de l'année suivant l'initiation de l'AP. Pour cette dernière variable, la cohorte à l'étude est restreinte aux personnes couvertes par le RPAM pour la durée complète de l'année suivant la date index.

Les variables indépendantes sont : le sexe ; l'âge à la date index ; un faible statut socio-économique (SSE, défini par le type d'adhérent au RPAM : être prestataire d'une aide financière avec ou sans contraintes sévères à l'emploi, ou avoir un supplément de revenu garanti partiel ou maximum pour les personnes âgées de 65 ans ou plus) ; l'année du calendrier à la première réclamation AP ; l'usage concomitant d'autres médicaments fréquemment utilisés pour les troubles mentaux (antidépresseurs, lithium, benzodiazépines) ; et l'information concernant les services utilisés et la comorbidité en santé mentale (histoire d'hospitalisation pour psychose, histoire d'hospitalisation pour un autre trouble mental, histoire d'abus de substances) et en santé physique (indice de comorbidité de Charlson adapté par D'Hoore^{20,21}, histoire d'hospitalisation pour un problème de santé physique). Les variables indépendantes sont évaluées pour l'année qui a précédé la date index.

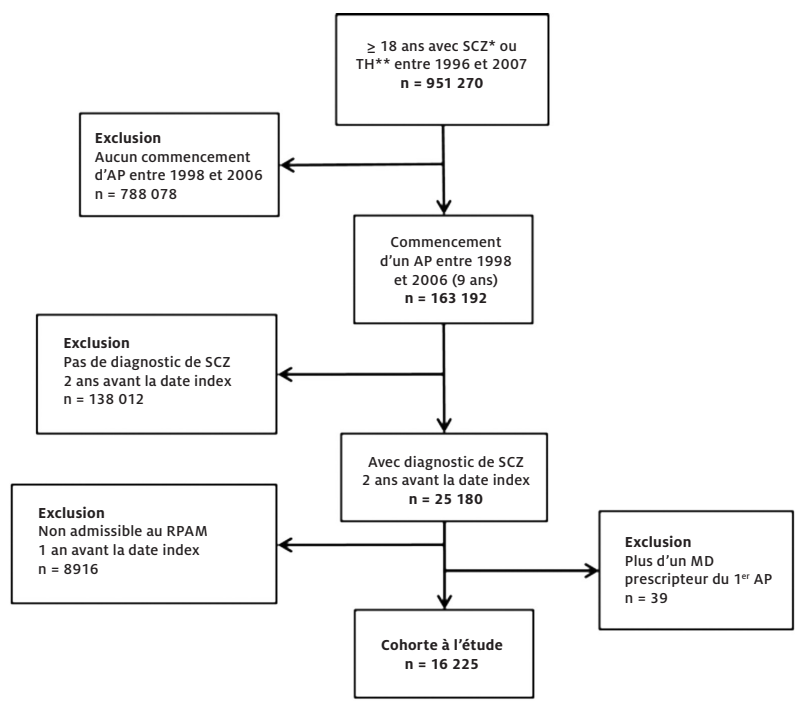
Analyses statistiques

Pour chaque variable à l'étude, un test du chi-carré a permis de vérifier si elle était associée avec le sexe dans l'échantillon. Une régression logistique multiple a été réalisée pour chaque variable dépendante afin d'estimer les rapports de cotes (RC) (intervalles de confiance à 95 %) associés à chacune des variables indépendantes à l'étude. Le nettoyage et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SAS 9.4.

RÉSULTATS

La cohorte est composée de 16 225 personnes (figure 1) dont 46,2 % sont des femmes. Bien que le rôle du sexe dans la prescription des AP en SCZ ne constitue par un objectif spécifique de l'étude, le tableau 1 présente les caractéristiques des hommes et des femmes séparément pour permettre une interprétation plus nuancée des résultats. En effet, il est connu que l'incidence de la SCZ diffère entre les hommes et les femmes¹¹. La répartition de l'âge diffèrait selon le sexe, 40,9 % des hommes ayant entre 18 et 34 ans comparativement à 20,6 % des femmes, alors que 34,2 % des femmes avaient entre 45 et 64 ans contre 24,1 % des hommes (tableau 1). La prise d'autres médicaments en concomitance avec les AP était plus fréquente chez les femmes dont 29,2 % recevaient un antidépresseur et 42,1 % une benzodiazépine, comparée à 17,8 % et 26,9 % chez les hommes. Un diagnostic d'abus de substances avait été posé chez 27,5 % des hommes et 14,6 % des femmes. Environ 70 % étaient en situation reconnue de faible SSE.

FIGURE 1
Critères de sélection de la cohorte à l'étude



* 1 diagnostic de schizophrénie (SCZ) soit à l'hôpital soit lors d'une consultation médicale

** 1 diagnostic de troubles de l'humeur (TH) à l'hôpital ou 2 diagnostics de TH en 1 an lors de consultations médicales

Le premier AP était prescrit par un psychiatre dans 59,0 % des cas, 90,7 % des prescriptions étaient en monothérapie et 77,9 % pour des APA. Parmi les personnes toujours couvertes par le RPAM, 10,6 % n'ont pas renouvelé la prescription (tableau 1). Les figures 2 à 5 présentent les résultats de la régression logistique pour chacune des variables dépendantes à l'étude sous forme de diagramme en forêt pour permettre la comparaison visuelle de la taille de l'effet de leur association avec chacune des variables indépendantes.

Comparées aux hommes, moins de femmes ont reçu une multithérapie. Les jeunes adultes sont plus susceptibles d'avoir reçu leur premier AP d'un psychiatre et d'avoir reçu un APA plutôt qu'un APT, et moins de chances qu'il ait été prescrit en multithérapie. Les personnes de faible SSE et celles ayant été hospitalisées dans l'année précédente pour

TABLEAU 1

Description de la cohorte à l'étude au total et selon le genre

	Total	Femmes	Hommes	Valeur p ¹
Total, n (%)	16 225 (100)	7498 (46,2)	8727 (53,8)	—
Âge, n (%)				
18 – 34 ans	5116 (31,5)	1548 (20,6)	3568 (40,9)	< 0,0001
35 – 44 ans	3561 (22,0)	1455 (19,4)	2106 (24,1)	
45 – 64 ans	4668 (28,8)	2566 (34,2)	2102 (24,1)	
≥ 65 ans	2880 (17,8)	1929 (25,7)	951 (10,9)	
Année index, n (%)				
1998-1999	5151 (31,8)	2453 (32,7)	2698 (30,9)	0,0349
2000-2001	4202 (25,9)	1911 (25,5)	2291 (26,2)	
2002-2003	3035 (18,7)	1417 (18,9)	1618 (18,5)	
2004-2006	3837 (23,6)	1717 (22,9)	2120 (24,3)	
Faible SSE, n (%)	11 359 (70,0)	5072 (67,6)	6287 (72,0)	< 0,0001
Antidépresseurs, n (%)	3739 (23,0)	2187 (29,2)	1552 (17,8)	< 0,0001
Lithium, n (%)	912 (5,6)	527 (7,0)	385 (4,4)	< 0,0001
Benzodiazépines, n (%)	5501 (33,9)	3154 (42,1)	2347 (26,9)	< 0,0001
Histoire hosp, SCZ-psychose, n (%)	6237 (38,4)	2755 (36,7)	3482 (39,9)	< 0,0001
Histoire hosp, autre problème de SM, n (%)	3411 (21,0)	1719 (22,9)	1692 (19,4)	< 0,0001
Histoire abus de substance, n (%)	3498 (21,6)	1096 (14,6)	2402 (27,5)	< 0,0001
Indice de comorbidité, n (%)				
0	10 579 (65,2)	4518 (60,3)	6061 (69,4)	< 0,0001
1 ou 2	4110 (25,3)	2131 (28,4)	1979 (22,7)	
≥ 3	1536 (9,5)	849 (11,3)	687 (7,9)	
Histoire hosp, santé physique, n (%)	2601 (16,0)	1437 (19,2)	1164 (13,3)	< 0,0001
Variables dépendantes				
Spécialité du prescripteur, n (%)				
Psychiatre	9576 (59,0)	4254 (56,7)	5322 (61,0)	< 0,0001
Omnipraticien	4673 (28,8)	2292 (30,6)	2381 (27,3)	
Autres	1976 (12,2)	952 (12,7)	1024 (11,7)	
Multithérapie AP, n (%)	1516 (9,3)	576 (7,7)	940 (10,8)	< 0,0001
AP atypiques (APA), n (%) ²	11 459 (77,9)	5346 (77,2)	6113 (78,5)	0,0637
Non-renouvellement de l'AP, n (%) ³	1581 (10,6)	722 (10,5)	859 (10,8)	0,6217

1. Test du Chi²

2. Chez les patients en monothérapie (n = 14 708)

3. Chez les patients couverts par le RPAM dans l'année suivant la date index (n = 14 862)

un trouble mental étaient moins susceptibles de ne pas renouveler le traitement. Durant les années à l'étude, l'utilisation des APA comme premier choix est devenue de plus en plus marquée après 1998-99, avec un rapport de cote allant jusqu'à 6,30 (IC 95 % 5,52-7,18) en 2004-2006. De façon moins marquée, la multithérapie est aussi devenue plus souvent utilisée à partir de l'an 2000. La prise concomitante de chacun

FIGURE 2
Facteurs associés à la prescription du premier AP par un psychiatre

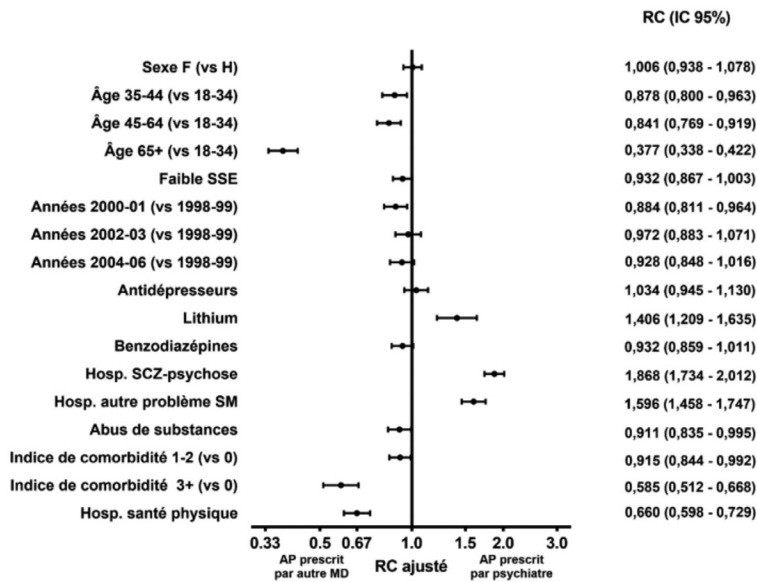


FIGURE 3
Facteurs associés à la prescription du premier AP en multithérapie

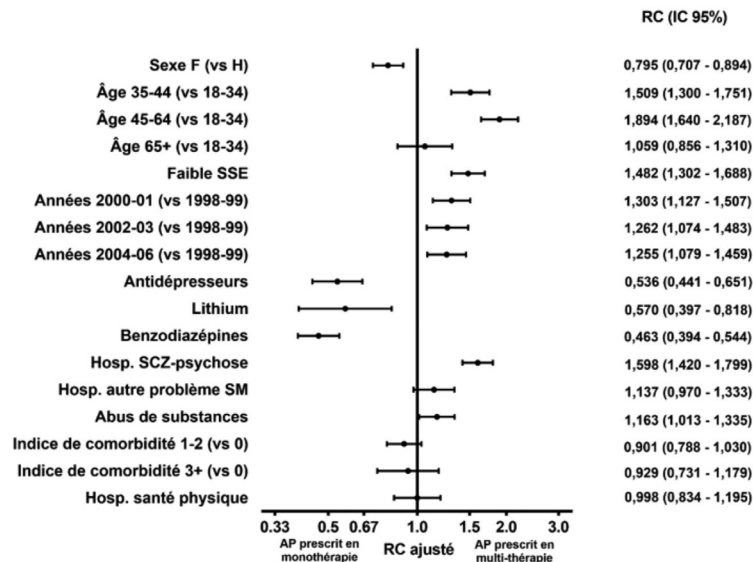


FIGURE 4

Facteurs associés à la prescription d'un APA comme premier traitement

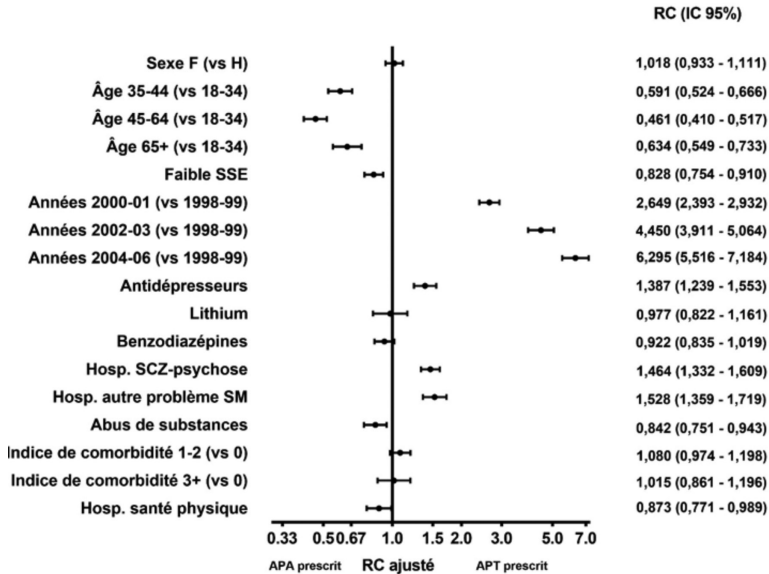
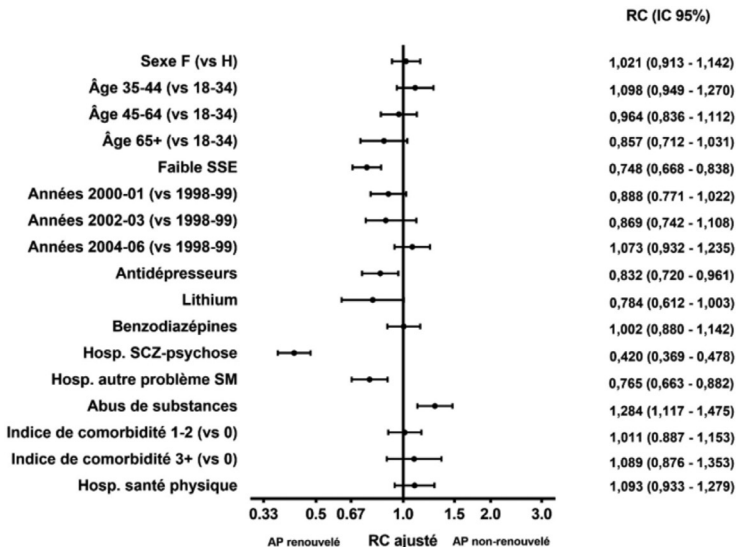


FIGURE 5

Facteurs associés au non-renouvellement (discontinuation) de l'AP dans l'année suivant le début du traitement



des autres psychotropes étudiés était associée avec moins de risque de recevoir une multithérapie; dans le cas du lithium, la prescription conjointe était plus souvent faite par un psychiatre, alors que la prise d'antidépresseurs était associée avec les APA plutôt que les APT. Les hospitalisations en santé mentale étaient associées avec la prescription par un psychiatre, avec la prescription d'un APA et avec moins de risques de non-renouvellement, mais seulement les hospitalisations liées à un diagnostic de psychose étaient associées avec la multithérapie. Finalement, les comorbidités en santé physique et l'histoire d'hospitalisation pour une raison autre que la santé mentale étaient associées avec la prescription initiale par un non-psychiatre, généralement un médecin de famille.

DISCUSSION

Cette étude présente une vue d'ensemble de l'initiation d'un traitement antipsychotique au Québec de 1998 à 2006 chez les patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie. D'abord, elle met en évidence les principales particularités de la clientèle traitée par les psychiatres qui, comparée à celle des médecins de famille, est plus jeune et présente un profil plus lourd en santé mentale et moins lourd en santé physique. Ensuite, cette étude décrit le profil des personnes recevant une prescription initiale en multithérapie d'AP, observée plus souvent en l'absence de prescription d'autres psychotropes et lorsqu'une hospitalisation pour un trouble psychotique a eu lieu dans l'année précédente, avec un faible SSE, chez les hommes et chez les personnes âgées de 35 à 64 ans. D'autre part, cette étude illustre la progression des AP de deuxième génération comme premier choix pendant la période observée, particulièrement chez les plus jeunes adultes et chez les personnes hospitalisées pour un trouble mental dans l'année précédente. Finalement, la discontinuation de l'antipsychotique était moins fréquente chez les patients de faible SSE et chez ceux ayant été hospitalisés pour un problème de santé mentale, et plus fréquente chez les consommateurs de substances.

Dans l'échantillon étudié, 59 % des patients souffrant de SCZ avaient reçu leur premier AP prescrit par un psychiatre. En comparaison, 28,8 % des AP étaient initiés par un omnipraticien. Cela n'est pas surprenant dans la mesure où la SCZ est un trouble mental sévère, et que sa prise en charge initiale demande généralement une approche interdisciplinaire complexe qui dépasse le mandat de la première

ligne en santé mentale³. Au Canada, comme aux États-Unis ou au Royaume-Uni, la majorité des patients souffrant d'un premier épisode psychotique ont un premier contact avec les services de santé mentale à partir de la salle d'urgence plutôt que par un médecin de famille en cabinet²². Cela limite les occasions qu'ont les omnipraticiens d'amorcer un traitement AP avant l'intervention d'un psychiatre, ce qui s'applique d'autant plus aux patients hospitalisés pour un trouble mental. Il existe des situations où la prescription d'un traitement AP chez un patient souffrant d'un premier épisode psychotique relève d'un omnipraticien : en cas d'urgence, d'isolement géographique ou lorsqu'un médecin a développé un champ de pratique axé sur la maladie mentale, par exemple. Cependant, l'approche usuelle dans la plupart des situations cliniques sera d'amorcer un tel traitement en collaboration avec un psychiatre, ce qui se reflète notamment dans les recommandations de l'organisme britannique *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE)⁴. Quant à l'association de la prise de lithium avec la prescription par un psychiatre, elle pourrait être expliquée par une combinaison de 3 facteurs : 1) les psychiatres sont plus à l'aise que les omnipraticiens pour prescrire ce médicament utilisé plus spécifiquement pour les troubles bipolaire et schizoaffectif ; 2) une partie des patients sous lithium peuvent avoir déjà été suivis par un psychiatre avec une suspicion de trouble de l'humeur avant que le diagnostic de schizophrénie soit posé ; 3) les patients nécessitant du lithium présentent peut-être un tableau clinique plus sévère en moyenne sur le plan de la santé mentale, ce qui augmente la probabilité d'un suivi actif en spécialité. La constatation que les patients plus âgés ou ayant plus de comorbidités physiques reçoivent plus souvent une première prescription par un omnipraticien peut, quant à elle, être expliquée par la priorisation de ces patients en première ligne étant donné leurs besoins de santé. L'identification d'un premier épisode de psychose par un médecin omnipraticien peut avoir lieu dans le contexte d'un suivi pour d'autres problèmes de santé, les plaintes somatiques étant la principale raison pour les patients psychotiques de consulter un médecin²³. Il est aussi vraisemblable que, pour un sous-groupe de patients en moyenne plus âgés, le diagnostic de SCZ représente la rechute d'un trouble psychotique connu plusieurs années auparavant, pour lequel le patient n'était plus traité, mais que le médecin de famille se sent à l'aise de prendre en charge.

Parmi les patients inclus, 9,3 % ont reçu une multithérapie AP dès la date index. Concernant l'association de l'âge (35 ans et plus) avec

la multithérapie, il est possible qu'elle soit justifiée par l'impact d'une exposition plus longue à la psychose, mais la validité du jugement clinique à cet effet mériterait plus d'attention puisque la même association n'est pas observée chez les 65 ans et plus. L'histoire d'hospitalisation avec un diagnostic de SCZ était aussi associée à la multithérapie. Les données du RPAM excluent les médicaments utilisés à l'hôpital, ce qui fait que le traitement AP d'une partie des patients inclus représente la médication au congé; par contre, l'histoire d'hospitalisation pour psychose suggère une atteinte plus sévère de la maladie qui peut expliquer la prescription de la multithérapie. Quant au faible SSE, la définition utilisée inclut les personnes reconnues comme inaptes au travail par le RPAM, ce qui constitue un état clinique défavorable qui peut justifier le besoin d'une multithérapie. Dans une étude allemande, on remarquait que les patients hospitalisés présentant un tableau de SCZ sans composante affective sont plus à risque de recevoir une multithérapie, et restent près de 50 % plus longtemps hospitalisés en moyenne²⁴. Nos résultats suggèrent que ces mêmes facteurs ont joué un rôle au Québec pendant la période à l'étude, puisqu'il existe une association inverse significative entre la prise d'antidépresseurs et de stabilisateurs de l'humeur et la multithérapie antipsychotique; celle-ci est aussi moins fréquente chez les femmes, qui ont plus souvent une atteinte de l'humeur ou un trouble schizoaffectif que les hommes²⁵. Finalement, il est possible que l'augmentation du risque de multithérapie à partir de l'année 2000 reflète surtout l'importance croissante des APA sur cette période. En effet, les médecins prescripteurs ont peut-être développé une perception de plus grande innocuité de ces molécules, hésitant moins à les combiner et à les utiliser pour des raisons autres que le traitement d'un trouble spécifique, comme sédatifs par exemple. L'absence de données probantes rend difficile de juger des bienfaits de la multithérapie et, comme le constatent Stein et coll., il est possible qu'il se développe une culture de prescription qui influence les choix d'une façon qui soit indépendante des données scientifiques et des caractéristiques du patient²⁴. Néanmoins, une méta-analyse récente permet de dresser un tableau mitigé des effets indésirables supplémentaires associés à la multithérapie²⁶. Peu d'études de qualité ayant investigué cette question, il serait imprudent de porter un jugement général sur la qualité des soins associés à la prescription en combinaison.

Les APA étaient choisis de préférence aux APT pour la majorité des patients, surtout dans les dernières années d'observation. Le choix de l'AP à utiliser pour un patient donné peut être influencé par plusieurs

facteurs, dont l'histoire de réponse antérieure à un AP en particulier. En l'absence d'une histoire de réponse à un APT, ce qui est fort probablement le cas d'une proportion plus importante de patients jeunes dans l'échantillon étudié, un APA sera généralement utilisé. Quant au lien entre l'hospitalisation et la prise d'un APA, il s'agit d'un contexte particulièrement propice à l'accès aux nouveaux médicaments, comme les APA dans le contexte de l'étude. Par exemple, une étude multicentrique en Allemagne a observé une augmentation des APA et une diminution des APT au cours d'une hospitalisation pour des patients souffrant d'un trouble psychotique²⁴. L'association entre la prise d'anti-dépresseurs et les APA pourrait refléter le choix préférentiel de ces molécules lorsqu'un patient présente des symptômes dépressifs, puisque plusieurs APA sont également reconnus efficaces dans les troubles de l'humeur. Les associations entre les APT et le faible SSE et les APT et la consommation de substances sont plus difficiles à expliquer, mais la taille de l'effet de l'association entre ces variables et le choix du type de molécule reste faible dans l'échantillon.

Le dernier paramètre à l'étude était le risque de discontinuation de l'AP. Le principal facteur associé avec un moindre risque de discontinuation était l'hospitalisation en santé mentale dans l'année précédant l'initiation de l'AP, particulièrement avec un diagnostic de trouble psychotique. En tenant compte également du lien positif entre le faible SSE et la poursuite de l'AP, il s'agit d'une trouvaille potentiellement encourageante par rapport à la continuité des soins chez les patients en ayant le plus besoin; notons toutefois que la manière dont le suivi en santé mentale se déroule après la date index n'a pas été évaluée dans cette étude en dehors du renouvellement du médicament. Quant au lien entre l'abus de substance et la discontinuation, au moins deux mécanismes peuvent l'expliquer: 1) les difficultés concernant le suivi et l'adhésion au traitement avec ces patients³; 2) l'existence de psychoses toxiques, qui peut entraîner un diagnostic provisoire de schizophrénie puisque le syndrome clinique ne présente pas de différence pathognomonique, mais pour laquelle il existe peu de données probantes appuyant la prise d'AP à long terme²⁷.

Certaines limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats de cette étude descriptive. D'abord, le diagnostic de SCZ retrouvé dans la banque de données repose sur la nécessité de poser un diagnostic dans le cadre de la facturation médicale ou d'une hospitalisation. Par contre, la validité du diagnostic CIM-9 de SCZ dans les banques de données hospitalières a été illustrée par exemple

en Saskatchewan où des chercheurs ont pu observer une concordance exacte dans 93,9 % des cas entre le dossier médical et le registre d'hospitalisation²⁸. Ensuite, les données sur la médication sont limitées à la population qui est bénéficiaire du RPAM; toutefois, dans le cas des personnes atteintes de SCZ, des données préliminaires indiquent que près de 75 % en sont bénéficiaires. Une autre limite de l'étude est que, les données sur la médication provenant des pharmacies hospitalières n'étant pas disponibles, il est possible que certains patients aient reçu un traitement initial antipsychotique différent pendant une hospitalisation. De plus, l'information sur le prescripteur ne permet pas de savoir si un médecin de famille, qui prescrit l'AP, le fait suite à la recommandation d'un psychiatre. Il n'y a pas non plus de documentation explicite que l'indication pour laquelle l'AP était prescrit était bien la SCZ. En l'absence d'un moyen de contrôler ces facteurs, il faut appeler à la prudence dans la généralisation des résultats. Cette étude possède cependant plusieurs forces. Les patients inclus constituent un échantillon exhaustif des personnes ayant reçu un diagnostic de SCZ entre 1998 à 2006 et ayant débuté un nouvel antipsychotique fourni par le RPAM de la RAMQ. À ce titre, il s'agit d'un échantillon représentatif d'une population importante pour la pratique clinique au cours de la période à l'étude. Les données utilisées couvrent autant les services médicaux de première ligne que les services en spécialité, ce qui n'est pas toujours le cas des études observationnelles à grande échelle²⁹. De plus, l'analyse secondaire des données de la RAMQ permet d'inclure un nombre élevé de patients à faible coût, ce qui augmente la puissance statistique de l'étude. La période observée s'étend aussi sur plusieurs années, ce qui permet d'observer un phénomène dont il est important de tenir compte dans l'interprétation des résultats, soit l'introduction progressive des APA dans le traitement de la SCZ.

CONCLUSION

Cette étude avait comme objectif de décrire la pratique de prescription d'un premier AP en schizophrénie telle qu'elle a eu lieu au Québec de 1998 à 2006. Une attention particulière a été portée à certaines caractéristiques du traitement, soit la spécialité du prescripteur, la multithérapie, la prise d'un antipsychotique atypique et le non-renouvellement de la prescription. Il en ressort un tableau de prescription par les psychiatres d'une population présentant plus de problèmes plus spécifiquement psychiatriques et composée de patients plus jeunes, les

omnipraticiens se retrouvant avec les patients plus âgés en moyenne et ceux qui ont plus de comorbidités physiques. Un enjeu important de la description des pratiques de prescription de médicaments est d'essayer d'identifier les sous-populations vulnérables pouvant être désavantagées par le statu quo. Or, les facteurs de risque de multithérapie ne révèlent pas d'inégalités flagrantes permettant de mettre l'accent sur certains groupes dans les recommandations actuelles : en effet, bien que cette étude n'évalue pas la pertinence des choix de traitement au niveau de l'individu, les caractéristiques cliniques de ces patients étaient indicatrices de ce à quoi on pourrait s'attendre si la multithérapie est une intervention visant la maladie plus sévère. Concernant les types d'antipsychotiques, les AP atypiques se sont clairement imposés comme le traitement de premier choix pendant la période à l'étude ; le fait que la préférence pour les AP atypiques soit plus marquée chez les jeunes adultes serait à évaluer plus en détail avec des analyses centrées sur le patient, les recommandations actuelles ne justifiant pas de les éviter chez les patients plus âgés. Dans le cadre de cette analyse à l'échelle populationnelle, les facteurs de risques de non-renouvellement se révèlent compatibles avec une pratique raisonnable, qui serait influencée par les caractéristiques cliniques du patient sans désavantager de groupe vulnérable spécifique. D'autres études permettraient de déterminer si les différences observées ont mené à différentes issues de santé. Il serait aussi pertinent d'étudier la possibilité que des différences régionales dans la répartition des services aient pu affecter la prescription initiale des AP chez les patients souffrant de SCZ.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA : American Psychiatric Association.
- ² Simeone, J. C., Ward, A. J., Rotella, P., Collins, J. et Windisch, R. (2015). An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990-2013: a systematic literature review. *BMC Psychiatry*. 15-193. doi:10.1186/s12888-015-0578-7
- ³ Canadian Psychiatric Association. (2005). Clinical practice guidelines : treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 50(suppl1), 1s-57s.
- ⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. (2014). Psychosis and schizophrenia in adults : prevention and management. *NICE Guidel.* (February). <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>

- ⁵ Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B. et coll. (2014). PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition. *APA Pract Guidel.* (February).
- ⁶ Lesage, A., Rochette, L., Émond, V. et coll. (2015). A Surveillance System to Monitor Excess Mortality of People With Mental Illness in Canada. *Can J Psychiatry*. 60(12), 571-579. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720826>
- ⁷ Kerner, B. (2015). Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach. *Psychiatry Res.* 225(3), 395-401. doi:10.1530/ERC-14-0411
- ⁸ Cohen, C. I., Meesters, P. D. et Zhao, J. (2015). New perspectives on schizophrenia in later life: Implications for treatment, policy, and research. *The Lancet Psychiatry*. 2(4), 340-350. doi:10.1016/S2215-0366(15)00003-6
- ⁹ Laursen, T. M., Munk-Olsen, T. et Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 25: 83-88. doi:10.1097/YCO.0b013e32835035ca
- ¹⁰ Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X. et Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*. 2012/916 198. doi:10.1155/2012/916 198
- ¹¹ Vanasse, A., Courteau, J., Fleury, M.-J., Grégoire, J.-P., Lesage A. et Moisan, J. (2012). Treatment prevalence and incidence of schizophrenia in Quebec using a population health services perspective: Different algorithms, different estimates. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 47, 533-543. doi:10.1007/s00127-011-0371-y
- ¹² Levine S. Z., Lurie, I., Kohn, R. et Levav, I. (2011). Trajectories of the course of schizophrenia: From progressive deterioration to amelioration over three decades. *Schizophr Res*. 126(1-3), 184-191. doi:10.1016/j.schres.2010.10.026
- ¹³ Brouwers, F. M., Courteau, J., Grégoire, J.-P. et coll. (2013). The adequacy of pharmaceutical treatment of schizophrenia in Quebec varies with age, but is not influenced by sex or neighbourhood deprivation. *Can J Psychiatry*. 58(8), 456-465.
- ¹⁴ Meltzer, H. Y. (2013). Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med*. 64, 393-406. doi:10.1146/annurev-med-050911-161504
- ¹⁵ Tsapakis, E. M., Dimopoulou, T. et Tarazi, F. I. (2015). Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update. *Pharmacol Ther*. 153,135-147. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.06.008
- ¹⁶ Santé Canada. (2016). Recherche de produits pharmaceutiques en ligne. <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/>. Accessed November 29.
- ¹⁷ Ballon, J. et Stroup, T. S. (2013). Polypharmacy for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 26(2), 208-213. doi:10.1097/YCO.0b013e32835d9efb
- ¹⁸ Choosing Wisely Canada. (2015). Thirteen Things Physicians and Patients Should Question. <http://www.choosingwiselycanada.org/recommendations/psychiatry/>

- 19 Régie de l'Assurance-maladie du Québec (RAMQ). (2015). Données et statistiques | RAMQ. <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/Pages/donnees-statistiques.aspx>. Accessed March 13, 2015.
- 20 Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. et MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 40(5), 373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
- 21 D'Hoore, W., Bouckaert, A. et Tilquin, C. (1996). Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol.* 49(12), 1429-1433. doi:10.1016/S0895-4356(96)00271-5
- 22 Anderson, K. K., Fuhrer, R. et Malla, A. K. (2010). The pathways to mental health care of first-episode psychosis patients: a systematic review. *Psychol Med.* 40(10), 1585-1597. doi:10.1017/S0033291710000371
- 23 O'Callaghan, E., Turner, N., Renwick, L. et coll. (2010). First episode psychosis and the trail to secondary care: Help-seeking and health-system delays. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 45(3), 381-391. doi:10.1007/s00127-009-0081-x
- 24 Stein, M., Dietrich, D. E., Agelink, M. W. et coll. (2012). Naturalistic pharmacotherapy of acute episodes of schizophrenic disorders in comparison to treatment guidelines. *Pharmacopsychiatry.* 45(5), 185-195. doi:10.1055/s-0031-1301286
- 25 Rink, L., Pagel, T., Franklin, J. et Baethge, C. (2016). Characteristics and heterogeneity of schizoaffective disorder compared with unipolar depression and schizophrenia – A systematic literature review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 191, 8-14. doi:10.1016/j.jad.2015.10.045
- 26 Gallinga, B., Roldánb, A., Rietschelc, L. et coll. (2016). Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials – Expert Opinion on Drug Safety | Taylor & Francis Online. *Expert Opin Drug Saf.* 15(5). <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1517/14740338.2016.1165668> Accessed May 30, 2016.
- 27 Bramness, J. G. et Rognli, E. B. (2016). Psychosis induced by amphetamines. *Curr Opin Psychiatry.* 29(4), 1. doi:10.1097/YCO.0000000000000254
- 28 Rawson, N. S. B., Malcolm, E. et D'Arcy, C. (1997). Reliability of the recording of schizophrenia and depressive disorder in the Saskatchewan health care datafiles. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 32(4), 191-199. doi:10.1007/BF00788238
- 29 Hemkens, L. G., Contopoulos-Ioannidis, D. G. et Ioannidis, J. P. A. (2016). Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *Can Med Assoc J.* 188(8), E158-E164. doi:10.1503/cmaj.160410