



**Étude sur l'usage concomitant  
des antipsychotiques**

**Volet I**

Mai 2009

# Conseil du médicament



**Recherche, conception et rédaction**

Elena Morarescu, M.D., M. Sc.

**Traitement informatique et statistique**

Christiane Beaulieu, analyste en informatique

Dominic Lavoie, analyste en informatique

**Révision**

Claudine Laurier, Ph. D., pharmacienne

Régis Blais, Ph. D.

Line Guénette, Ph. D., pharmacienne

Sonia Lantin, B. Pharm., D.P.C., pharmacienne

**Groupe d'experts consultés**

Christian Shriqui, M.D., M. Sc., FRCPC, psychiatre

Luc Morin, M.D., FRCPC, pédopsychiatre

Emmanuel Stip, M.D., M. Sc., psychiatre

Josée Perreault, M.D., FMOQ, omnipraticienne

Clément Beaucage, M.D., FRCPC, santé communautaire

Nancy Légaré, B. Sc. Pharm., pharmacienne

Germain Legault, B. Sc. Pharm., pharmacien

**Révision linguistique**

Les Publications du Québec

**Soutien technique**

Jessica Lange, agente de secrétariat

**Conception graphique de la couverture**

Reprographie gouvernementale. Tout renseignement sur le présent rapport peut être obtenu en communiquant avec le Conseil du médicament. Ce document est accessible en version électronique à partir du site Internet du Conseil.

**Conseil du médicament**

Édifice Iberville I, 1<sup>er</sup> étage, bureau 100

1195, avenue Lavigerie

Québec (Québec) G1V 4N3

Téléphone : 418 644-8103

Télécopieur : 418 644-8120

Courriel : [cdm@cdm.gouv.qc.ca](mailto:cdm@cdm.gouv.qc.ca)

Site Internet : [www.cdm.gouv.qc.ca](http://www.cdm.gouv.qc.ca)

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009

Bibliothèque et Archives Canada, 2009

ISBN 978-2-550-54321-3 (version imprimée)

ISBN 978-2-550-54322-0 (format PDF)

© Gouvernement du Québec, 2009

Reproduction intégrale ou partielle autorisée à condition que la source soit citée.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>2. ÉTAT DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>13</b>
2.1. Les antipsychotiques et leurs indications.....	13
2.2. Les antipsychotiques en monothérapie.....	14
2.2.1. <i>Les études CATIE et CUtLASS</i> .....	14
2.3. Les stratégies d'augmentation de la réponse à la monothérapie antipsychotique.....	15
2.4. Les stratégies de combinaison des antipsychotiques.....	17
2.4.1. <i>Selon les études cliniques avec randomisation</i> .....	17
2.4.2. <i>Selon les études cliniques sans randomisation</i> .....	18
2.4.3. <i>Selon le profil pharmacologique des antipsychotiques combinés</i> .....	18
2.5. Risques associés à la maladie psychotique ou à la monothérapie antipsychotique.....	19
2.6. Les avis de Santé Canada relatifs à l'usage des antipsychotiques.....	19
2.7. Risques associés à la polythérapie antipsychotique.....	20
<b>3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>21</b>
<b>4. MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>23</b>
4.1. Population à l'étude.....	23
4.2. Sources des données et variables.....	23
4.3. Analyse et traitement des données.....	27

<b>5. RÉSULTATS</b> .....	<b>29</b>
5.1. Description de la population et des utilisateurs d'antipsychotiques .....	29
5.2. Les utilisateurs de la polythérapie antipsychotique de longue durée.....	38
5.3. Les utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée .....	42
5.3.1. <i>La polythérapie antipsychotique de courte durée</i> .....	42
5.3.2. <i>La monothérapie antipsychotique de courte durée</i> .....	43
<b>6. DISCUSSION</b> .....	<b>45</b>
6.1. Forces et limites de l'étude .....	48
6.2. Conclusion .....	48
<b>7. RÉFÉRENCES</b> .....	<b>51</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Tableau 1</b>	Nombre de personnes assurées en 2006, selon les groupes d'âge et les catégories de personnes assurées.....	29
<b>Tableau 2</b>	Nombre (N) d'utilisateurs d'antipsychotiques typiques (APT) ou atypiques (APA) et prévalence (%) d'usage, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006.....	30
<b>Tableau 3</b>	Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques qui ont utilisé un antipsychotique typique (APT) au moins une fois au cours de 2006, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés.....	31
<b>Tableau 4</b>	Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques typiques (APT), selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006.....	32
<b>Tableau 5</b>	Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques qui ont utilisé un antipsychotique atypique (APA) au moins une fois au cours de 2006, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés.....	33
<b>Tableau 6</b>	Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques atypiques (APA), selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006.....	34
<b>Tableau 7</b>	Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques (typiques ou atypiques) par région sociosanitaire de résidence, en 2006 .....	35
<b>Tableau 8</b>	Répartition des utilisateurs d'antipsychotiques, selon le type d'utilisation (monothérapie et polythérapie de longue durée ou thérapie de courte durée), en 2006 .....	36
<b>Tableau 9</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la polythérapie antipsychotique de longue durée (4 antipsychotiques ou plus), selon la combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006 .....	38
<b>Tableau 10</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la trithérapie antipsychotique de longue durée, selon la combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006.....	39

<b>Tableau 11</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la bithérapie antipsychotique de longue durée, selon la combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006 .....	40
<b>Tableau 12</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la monothérapie antipsychotique de longue durée, selon l'antipsychotique reçu, en 2006 .....	41
<b>Tableau 13</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée, selon le nombre d'antipsychotiques reçus, en 2006 .....	42
<b>Tableau 14</b>	Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée n'ayant reçu qu'un seul antipsychotique, selon l'AP reçu, en 2006 .....	43
<b>Figure 1</b>	Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques selon le type d'utilisation (monothérapie et polythérapie de longue durée ou thérapie de courte durée), en 2006.....	37

### Introduction

En 2007, pour faire suite à deux rapports d'investigation à propos de patients schizophrènes décédés alors qu'ils étaient traités sous polythérapie antipsychotique, le coroner demandait au Conseil du médicament de « monitorer, à partir de la banque de données du Régime général d'assurance médicaments, la fréquence de prescriptions combinées de plus d'un neuroleptique afin que soit bien documentée cette pratique qui déroge aux données probantes ». En réponse à cette demande, le Conseil a entrepris une étude en trois volets, qui vise à documenter l'usage concomitant des antipsychotiques en général (volet 1), chez les enfants et les adolescents (volet 2) et enfin chez les adultes et les personnes âgées (volet 3). Le présent document fait état du premier volet.

### État des connaissances

Les antipsychotiques (AP) sont des médicaments indiqués principalement pour traiter les troubles psychotiques tels que la schizophrénie. Ils se regroupent en AP typiques (APT) et atypiques (APA). Par rapport aux APT, les APA entraîneraient moins d'effets secondaires tels que le syndrome extrapyramidal et la dyskinésie tardive. Cependant, des études récentes démontrent qu'ils entraînent d'autres effets secondaires sévères, comme le syndrome métabolique et les troubles cardiaques.

Dans le traitement des troubles psychotiques, les lignes directrices canadiennes et américaines insistent sur le principe général voulant qu'un seul AP soit utilisé. Pour contrer la non-réponse et la réponse partielle, elles suggèrent :

- l'optimisation de la dose;
- la durée adéquate de l'essai;
- la substitution par un autre AP, l'essai de deux, même de trois APA en monothérapie et un APT, avant la clozapine;
- l'essai de la clozapine;
- la combinaison de la clozapine et d'un APA ou un APT.

À ce jour, l'efficacité du traitement antipsychotique combiné n'a pas été étudiée de façon appropriée. En effet, dans la littérature scientifique, seules quelques études randomisées et à double insu (RDI) ont documenté l'efficacité des combinaisons d'AP chez des petites cohortes de patients. Pourtant, cette pratique connaîtrait une progression constante et ne serait peut-être plus réservée aux malades les plus sévèrement affectés ou réfractaires.

Pour les patients atteints de schizophrénie ou d'autres psychoses qui présentent une réponse incomplète au traitement en monothérapie, certains cliniciens peuvent être tentés de croire qu'une utilisation simultanée de plus d'un AP constitue une option intéressante pouvant améliorer l'efficacité du traitement. Toutefois, le manque de données sur le gain d'efficacité réel de la polythérapie antipsychotique nous amène à nous interroger sur les avantages de ce type de traitement par rapport aux risques et aux coûts qu'il comporte.

## Objectifs de l'étude

- 1) Déterminer la prévalence d'usage des AP;
- 2) Répartir les utilisateurs d'AP selon le type d'utilisation : les utilisateurs de la polythérapie et de la monothérapie, en longue durée ou en courte durée;
- 3) Décrire les combinaisons d'AP utilisées en polythérapie.

## Méthodologie

Une étude rétrospective de cohorte a été menée chez les personnes inscrites de façon continue (du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2006) au régime public d'assurance médicaments, administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Toutes les données analysées ont été préalablement anonymisées.

## Résultats

Nombre de personnes et pourcentage		Détails
2 825 508	(100 %)*	Personnes assurées par la RAMQ
124 147	(4,4 %)	Personnes ayant reçu au moins une fois un AP
98 821	(79,6 %)	Personnes ayant reçu au moins une fois un APA
38 609	(31,1 %)	Personnes ayant reçu au moins une fois un APT

\* En raison du traitement par la polythérapie, le total dépasse 100 % : les deux groupes APA et APT sont non exclusifs.

Les personnes ayant reçu au moins une ordonnance d'AP en 2006 ont été classées dans l'un des groupes suivants. Ces groupes sont mutuellement exclusifs.

Nombre de personnes et pourcentage		Détails
12 424	(10 %)*	Polythérapie de longue durée (60 jours consécutifs ou plus)
69 294	(56 %)**	Monothérapie de longue durée
4 664	(4 %)***	Polythérapie de courte durée (moins de 60 jours)
37 765	(30 %)***	Monothérapie de courte durée

\* Au moins un épisode de polythérapie de longue durée (sur 60 jours consécutifs ou plus, sans aucune discontinuité)

\*\* Aucun épisode de polythérapie, mais au moins un épisode de monothérapie de longue durée

\*\*\* Aucun épisode de polythérapie ou de monothérapie de longue durée, mais au moins un épisode de polythérapie de courte durée

\*\*\*\* Aucun épisode de polythérapie ou de monothérapie de longue durée ni de polythérapie de courte durée.

La prévalence d'usage la plus élevée a été trouvée chez les prestataires de l'assistance-emploi (12,6 %) et elle était presque 3 fois plus élevée que celle des personnes âgées de 65 ans et plus (4,5 %) et 7 fois plus élevée que celle des adhérents, soit des personnes qui travaillent et qui sont assurées par le régime public d'assurance médicaments (1,8 %). Les combinaisons d'AP observées ne suivaient aucun modèle déterminé.

## **Conclusion**

Très peu d'études randomisées et à double insu appuient l'efficacité et l'innocuité de l'usage de la polythérapie antipsychotique. Il est donc préoccupant de constater que cette pratique semble relativement commune dans le traitement de la schizophrénie ou d'autres maladies psychiatriques au Québec et dans plusieurs pays. Des études supplémentaires en vue de documenter les bénéfices et les risques sont donc nécessaires pour aider les cliniciens à prendre les décisions qui s'imposent dans le cas des patients jugés réfractaires à la monothérapie.

À la lecture des résultats de ce volet 1 de l'étude, le Conseil du médicament compte solliciter la collaboration de l'Association des médecins psychiatres du Québec, du Collège des médecins, ainsi que d'autres partenaires, relativement à la création d'un outil d'aide à la décision ayant pour objectif l'usage optimal des antipsychotiques. Les résultats des volets 2 et 3 aideront à cibler davantage certaines interventions.



## 1. INTRODUCTION

En 2007, pour faire suite à deux rapports d'investigation à propos de patients schizophrènes décédés alors qu'ils étaient traités sous polythérapie antipsychotique, le coroner demandait au Conseil du médicament de « monitorer, à partir de la banque de données du Régime général d'assurance médicaments, la fréquence de prescriptions combinées de plus d'un neuroleptique afin que soit bien documentée cette pratique qui déroge aux données probantes ». En réponse à cette demande, le Conseil a entrepris une étude en trois volets qui vise à documenter l'usage concomitant des antipsychotiques (AP) en général (volet 1), chez les enfants et les adolescents (volet 2) et enfin chez les adultes et les personnes âgées (volet 3). Le présent document fait état du premier volet.

Pour commencer, une revue de la littérature a été effectuée afin de bien cerner les contextes cliniques et scientifiques pouvant expliquer l'usage concomitant de plusieurs AP et de documenter les bénéfices et les risques associés. Les éléments essentiels de cette revue sont présentés à la section 2. Le Conseil a par la suite analysé les banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) relatives aux ordonnances d'AP. Les sections 3, 4 et 5 font état de la méthodologie utilisée, des résultats et de l'analyse qui en est faite. Finalement, la section 6 souligne certaines similitudes entre nos résultats et ceux de certains autres pays. Enfin, quatre experts cliniciens (deux psychiatres et deux pharmaciens) ont commenté la revue de littérature, les résultats, l'analyse et la discussion, ce qui a permis d'alimenter la réflexion relative à l'ensemble du document.



## 2. ÉTAT DES CONNAISSANCES

### 2.1. Les antipsychotiques et leurs indications

Les antipsychotiques (AP) sont des médicaments indiqués principalement pour traiter les troubles psychotiques tels que la schizophrénie. Ils ont été classés selon leurs effets cliniques, leurs structures chimiques, leurs mécanismes d'action, leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, histaminergiques, cholinergiques et adrénergiques, en AP typiques (APT) ou de première génération et AP atypiques (APA) ou de deuxième génération. À l'heure actuelle, les APT suivants sont disponibles au Canada : le flupenthixol, la fluphénazine, l'halopéridol, la loxapine, la méthotriméprazine, la péricyazine, la perphénazine, la pipotiazine, la prochlorpérazine, la thiopropérazine, la trifluopérazine et le zuclopenthixol. La thioridazine a été retirée du marché par Santé Canada le 31 août 2005, en raison de ses effets indésirables sévères au niveau cardiaque, mais elle peut être obtenue pour certains patients en faisant une demande au Programme d'accès spécial de Santé Canada<sup>1-3</sup>.

Les APA, qui ont été commercialisés plus récemment, représentent un progrès majeur dans le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles psychiatriques. Ils bloquent mieux les récepteurs sérotoninergiques, 5-HT<sub>2</sub>, que les récepteurs dopaminergiques, D<sub>2</sub> et cette propriété pourrait contribuer à l'amélioration de leur profil d'efficacité et expliquer le profil d'innocuité différent. Au Canada, six molécules sont disponibles : la rispéridone, l'olanzapine, la quétiapine, la ziprasidone, la palipéridone et la clozapine<sup>1-3</sup>.

Les troubles psychotiques sont marqués par la détérioration du fonctionnement social, la perte de contact avec la réalité et le déficit de perception (hallucinations et idées délirantes), par des troubles cognitifs et affectifs, et par l'instabilité de l'humeur. La schizophrénie est le trouble psychotique le plus commun et le plus mal compris; sa prévalence est de 0,5 % à 1 %, selon les critères de diagnostic utilisés. Elle débute, le plus souvent, tard dans l'adolescence ou tôt dans la vie adulte. Les personnes atteintes présentent des symptômes tout au long de leur vie et sont à risque élevé de suicide. La chronicité et la dysfonction envahissante associées à la schizophrénie ont des conséquences importantes pour le système de santé et les ressources des services sociaux<sup>4,5</sup>.

Selon les lignes directrices canadiennes et américaines, le traitement de la schizophrénie doit avoir trois objectifs : réduire ou éliminer les symptômes, maximiser la qualité de vie et promouvoir et maintenir la stabilisation de la maladie. Les cibles du traitement doivent inclure les symptômes négatifs (le retrait social, le repli sur soi, l'akinésie, le ralentissement psychomoteur et la perte de la connexion émotive) et les symptômes positifs (les hallucinations, les idées délirantes, l'hyperactivité et l'hostilité). Le traitement doit aussi viser les troubles de l'humeur associés, les idées et comportements suicidaires, les troubles mentaux reliés à l'abus des substances et les maladies associées. Une réévaluation périodique du diagnostic et du traitement est essentielle afin de juger de l'efficacité du traitement en relation avec les objectifs et afin de trouver des solutions pour prévenir ou réduire les effets indésirables<sup>4,6,7</sup>.

Les AP sont parfois utilisés pour des indications non officielles (*off-label*), comme pour traiter les troubles anxieux du sommeil, de panique, l'hypochondrie, les nausées et vomissements sévères, la douleur neuropathique, l'irritabilité, l'hostilité et la dépression majeure non psychotique<sup>8,9</sup>.

## 2.2. Les antipsychotiques en monothérapie

Il est maintenant reconnu que les APA, sauf la clozapine (qui est gardée comme thérapie de dernier recours), constituent la première ligne de traitement pour les états psychotiques. En raison des différences observées en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques et métaboliques de chaque AP, la sélection d'un AP doit se faire en fonction de son profil particulier et de celui du patient<sup>1, 10-16</sup>.

Cliniquement, les APA diffèrent des APT par la production de moins d'effets indésirables tels que le syndrome extrapyramidal (SEP) et la dyskésie tardive à des doses qui produisent un contrôle des symptômes et ils sont surtout plus efficaces dans le traitement des symptômes positifs et négatifs. Les APA augmentent la dopamine corticale et la libération d'acétylcholine; ils agissent au niveau du système glutaminergique et ont des effets sur la survie des neurones. Ils sont moins neurotoxiques. La clozapine, quant à elle, améliore les fonctions cognitives, diminue le délire et les hallucinations, chez les patients qui n'ont pas répondu aux autres agents AP en plus de réduire le risque de suicide<sup>3, 17</sup>.

### 2.2.1. Les études CATIE et CUtLASS

Récemment, les résultats de deux études, soit CATIE, *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*, menée aux États-Unis, et CUtLASS, *Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*, menée en Angleterre, ont provoqué de fortes réactions dans le milieu psychiatrique. Ces deux études cliniques, indépendantes de l'industrie pharmaceutique, étaient randomisées et à double insu (RDI). Un des objectifs de l'étude CATIE était la comparaison entre l'efficacité des APA (sauf la clozapine) et celle de la perphénazine (un APT). Dans l'étude CUtLASS, on comparait l'efficacité des APA (sauf la clozapine) à celle de tous les APT<sup>18, 19</sup>.

Les premiers résultats de l'étude CATIE, conduite auprès de 1 460 patients souffrant de schizophrénie chronique, nous apprennent que 74 % d'entre eux ont abandonné leur AP avant 18 mois. Dans cette étude, l'olanzapine a eu le taux d'abandon le moins élevé, soit 64 %. Les principales raisons d'abandon sont : l'inefficacité, l'intolérance et les effets secondaires sévères, comme le syndrome métabolique et les troubles cardiaques. En ce qui concerne le fonctionnement psychosocial, les symptômes et la qualité de vie, les auteurs n'ont observé aucune différence entre les agents antipsychotiques atypiques et la perphénazine. Ces observations ont provoqué une surprise chez les auteurs de l'étude et un questionnement de la part des cliniciens, des consommateurs et des fabricants. Des publications sur d'autres phases de l'étude CATIE ont cependant mis en évidence l'efficacité supérieure de la clozapine par rapport aux autres APA<sup>20-29</sup>.

Les résultats de l'étude CATIE concordent avec ceux de l'étude CUtLASS, qui a été menée auprès de 227 patients atteints de schizophrénie chronique, pour une durée de 52 semaines. Les auteurs de l'étude CUtLASS n'ont observé aucune différence, en matière de qualité de vie, de maîtrise des symptômes et de coût des soins de santé, entre les APT et les APA autres que la clozapine chez les patients qui avaient eu un changement récent de médication pour des raisons cliniques<sup>19</sup>. Les résultats des études CATIE et CUtLASS sont aussi concordants avec ceux d'une autre étude randomisée et à double insu et deux méta-analyses<sup>30, 31, 17</sup>.

La controverse qui découle des résultats surprenants de ces études amène Covell et ses collaborateurs à proposer que certains résultats de l'étude CATIE doivent être pris en considération par les professionnels de la santé, en particulier, qu'un suivi serré soit fait concernant les effets secondaires autant des APA que des APT. La prescription doit être adaptée au profil clinique de chaque patient et l'introduction des APT, comme la perphénazine, doit être encouragée<sup>32</sup>.

### **2.3. Les stratégies d'augmentation de la réponse à la monothérapie antipsychotique**

Selon les lignes directrices canadiennes et américaines, et de l'avis de plusieurs auteurs dans le domaine, une série d'étapes doivent être suivies en cas de non-réponse ou de réponse partielle à la monothérapie antipsychotique<sup>6, 7, 14, 15, 33, 34</sup> :

- l'optimisation de la dose;
- l'essai d'une durée adéquate;
- la substitution d'un AP par un autre;
- l'essai de la clozapine en monothérapie;
- en dernier recours, la polythérapie antipsychotique.

#### Ces stratégies devraient être appliquées de façon séquentielle

##### *L'optimisation de la dose :*

L'optimisation de la dose peut être réalisée en augmentant la dose d'AP, de façon graduelle, selon la réponse clinique et les effets secondaires ou en diminuant une dose d'AP trop élevée, pour trouver l'équilibre optimal entre les bénéfices et les effets indésirables.

##### *L'essai d'une durée adéquate :*

Dans la plupart des études contrôlées et randomisées menées pour évaluer l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement antipsychotique, les chercheurs ont observé un changement des symptômes psychotiques après 8 semaines ou moins de traitement. Mais il est possible que les changements dans les symptômes des psychoses graves, surtout chez les patients atteints de schizophrénie, nécessitent un traitement de 16 semaines ou même plus. Les symptômes négatifs et cognitifs, les plus invalidants de la schizophrénie, peuvent prendre plus de temps à répondre au traitement. Il demeure important d'avoir des attentes réalistes vis-à-vis du traitement. Le plein effet thérapeutique d'un APA peut prendre jusqu'à 9 mois à se manifester et il est possible que beaucoup de patients n'arrivent pas à atteindre plus de 50 % d'amélioration des symptômes, surtout pour les symptômes négatifs et cognitifs, même après un an de traitement<sup>33, 34</sup>.

##### *La substitution d'un AP par un autre AP :*

S'il y a une non-réponse au premier traitement, l'AP en cours peut être diminué de façon graduelle et un autre AP peut être introduit, avec une courte période de chevauchement. Les APA (sauf la clozapine) devraient être utilisés comme traitement de première ligne parce qu'ils sont mieux tolérés et également en raison de leur action sur les symptômes positifs et négatifs.

La probabilité moindre de produire le syndrome extrapyramidal et la dyskinésie tardive joue aussi en leur faveur. Selon certains auteurs, on devrait essayer deux ou même trois APA et un APT en monothérapie avant de faire l'essai de la clozapine. Si le premier AP utilisé a été un APT, il est préférable de faire deux ou trois essais avec différents APA en monothérapie. Si on suspecte que la non-réponse ou la réponse partielle est causée par une mauvaise adhésion au traitement, les formes injectables à longue durée d'action doivent être considérées, après au moins deux essais avec des APA<sup>14, 15, 34</sup>.

#### *L'essai de la clozapine :*

Finalement, dans le cas des patients qui ont eu une non-réponse ou une réponse partielle, la clozapine doit leur être proposée et essayée en monothérapie, pour 4 à 6 mois. À chaque étape de traitement, la dose doit être ajustée selon l'évolution clinique de chaque patient<sup>14, 15, 34</sup>.

#### *La polythérapie antipsychotique :*

Si la clozapine n'est pas efficace, même en recourant à des doses optimales et à une durée de traitement adéquate, la dernière stratégie est l'augmentation de la réponse de la clozapine par la combinaison avec un autre AP, ou peut-être avec un stabilisateur de l'humeur, un antidépresseur ou une thérapie par électrochoc, selon la symptomatologie spécifique de chaque patient. À ce jour, l'efficacité du traitement antipsychotique combiné à plus ou moins long terme n'a pas été étudiée de façon appropriée. Malgré cela, les lignes directrices américaines spécifient toutefois que l'absence de données probantes relativement à la polythérapie antipsychotique ne signifie pas que les patients qui sont traités à l'aide d'une combinaison d'AP ne sont pas bien traités. La pertinence de leur utilisation chez un patient doit cependant être soigneusement documentée afin de mettre en évidence la non-réponse à la monothérapie ou à l'essai de la clozapine, à une dose optimale (déterminée par un dosage sanguin) et à une durée suffisante. Les auteurs américains insistent aussi sur l'importance du suivi serré des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, de l'augmentation du coût et de la diminution de l'observance secondaire à la polythérapie antipsychotique<sup>6, 7, 11, 34-36</sup>. D'autres études sont donc nécessaires pour documenter les bénéfices et les risques à plus ou moins long terme de la polythérapie.

#### *Les raisons de l'utilisation de la polythérapie antipsychotique :*

L'utilisation d'une polythérapie antipsychotique d'urgence et d'appoint afin de maîtriser l'agitation aiguë est courante et bien acceptée : elle est essentielle et bénéfique pour les patients en phase aiguë. Toutefois, des questions restent en suspens. À partir de quel moment une telle combinaison cesse-t-elle d'être justifiée? La réponse thérapeutique résulte-t-elle du premier AP utilisé à plus long terme, du deuxième AP ajouté ou d'un effet cumulatif des deux<sup>34</sup>? Ce questionnement ramène encore le besoin d'études additionnelles<sup>37</sup>.

Certaines raisons peuvent justifier l'usage de la polythérapie antipsychotique : la sévérité de la maladie, sa persistance, son aspect réfractaire<sup>38, 39</sup>; le besoin de réaliser un contrôle rapide de la désorganisation du malade; les pressions provenant du malade lui-même et de sa famille<sup>34</sup>; la nécessité de potentialiser l'effet d'un premier médicament déjà utilisé à dose maximale; l'intention du clinicien d'éviter de prescrire des doses élevées d'un seul AP et ainsi de réduire le risque d'effets indésirables<sup>39-41</sup>.

D'autres raisons sont moins justifiées comme lorsque le clinicien hésite à prescrire de la clozapine; qu'il n'ose pas cesser un AP après l'introduction d'un deuxième AP quand il y a amélioration des symptômes du patient; que la médication n'est pas revue de façon régulière; que les symptômes sont traités de façon isolée; que l'équipe soignante fait des pressions pour atténuer des comportements dérangeants; ou que ces pressions sont le fait de l'hôpital pour libérer des lits, etc.<sup>34, 39, 40, 42</sup>.

## **2.4. Les stratégies de combinaison des antipsychotiques**

Puisque de 20 à 35 % des patients atteints de schizophrénie sont résistants à la monothérapie antipsychotique malgré les stratégies utilisées et leurs résultats bien documentés, l'usage de la polythérapie antipsychotique est une « stratégie » de traitement en progression constante<sup>34, 43-46</sup>. Il a semblé opportun de regrouper les stratégies visant à combiner les AP, selon les types d'études trouvés dans la littérature.

### **2.4.1. Selon les études cliniques avec randomisation**

Seules quelques études randomisées et à double insu (RDI) ont documenté l'efficacité de la polythérapie antipsychotique, et ce, chez des petites cohortes de patients. Toutes ces études portaient sur une combinaison de la clozapine avec la chlorpromazine<sup>35, 47</sup>, le sulpiride<sup>35, 48</sup> ou la rispéridone<sup>43, 49</sup>.

Stahl et ses collaborateurs ont révisé la littérature médicale pour comparer l'efficacité de la monothérapie à celle de la polythérapie antipsychotique, et les stratégies d'augmentation de la réponse, dans la schizophrénie et d'autres psychoses. Parmi les 123 études analysées, 54 portaient sur la combinaison de plusieurs AP; cependant, seulement deux études étaient des études RDI<sup>36</sup>.

La première étude a été menée sur 57 patients, randomisés en trois groupes et traités avec de la chlorpromazine ou de la clozapine en monothérapie et une combinaison de clozapine et de chlorpromazine, pour 8 semaines. L'étude a mis en évidence l'amélioration significative des symptômes dans le groupe de la polythérapie antipsychotique<sup>47</sup>. La deuxième étude a été menée sur 16 patients traités avec de la clozapine combinée au sulpiride (un APT non disponible au Canada) qui ont été comparés à 12 patients traités avec de la clozapine et un placebo, pour 10 semaines. L'étude a mis en évidence, par des échelles psychiatriques, une amélioration significative, égale ou supérieure à 20 %, des symptômes dans le groupe de la polythérapie<sup>48</sup>.

*Combinaison de la clozapine et de la rispéridone :*

Plus récemment, une étude randomisée et à double insu, de 12 semaines, a été réalisée par Josiassen et ses collaborateurs auprès de 40 patients atteints de schizophrénie et présentant une réponse sous-optimale à la clozapine. Cette étude démontre une amélioration égale ou supérieure à 20 % des symptômes positifs et négatifs, lors de l'ajout de 6 mg de rispéridone par jour, par rapport à l'ajout d'un placebo. Les auteurs n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne les effets indésirables<sup>49</sup>.

Au cours d'une autre étude RDI, Honer et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité de l'ajout de 3 mg de rispéridone ou d'un placebo à la thérapie de 68 sujets atteints de schizophrénie, ayant une réponse sous-optimale à la clozapine. Après 8 semaines de traitement combiné, les auteurs n'ont pas observé une différence statistiquement significative entre la symptomatologie des deux groupes. Par contre, les niveaux des glycémies à jeun étaient plus élevés dans le groupe « clozapine et rispéridone » que dans le groupe « clozapine et placebo »<sup>43</sup>.

Il est à noter que l'usage d'une plus petite dose de rispéridone et une durée plus courte de traitement peuvent expliquer le manque de réponse dans l'étude de Honer<sup>43</sup> par rapport à ce qui a été constaté par Josiassen<sup>49</sup>.

#### **2.4.2. Selon les études cliniques sans randomisation**

Suzuki et ses collaborateurs ont évalué l'efficacité de la polythérapie antipsychotique par rapport à la monothérapie chez 47 patients atteints de schizophrénie. Ces patients avaient été traités avec au moins trois AP en concomitance, pendant au moins 6 mois avant le début de l'étude. Leur thérapie a été réduite à un AP au début de l'étude et les sujets ont été évalués à la fin de 24 semaines de monothérapie. Les auteurs ont observé que 24 patients sont restés stables, que 10 se sont améliorés et que 10 ont nécessité l'ajout d'un deuxième AP. Ils ont combiné seulement des APT : un de puissance basse et sédatif, en soirée, avec un autre de puissance élevée et non sédatif, en avant-midi. Mais leurs résultats suggèrent que, dans la majorité des cas, l'usage de plus d'un AP serait évitable<sup>50</sup>.

Shriqui suggère que devant un cas sévère et réfractaire au traitement, qui n'a pas répondu à un essai de clozapine, l'ajout d'halopéridol (de 1 à 2 mg par jour) ou la combinaison de la quétiapine et de la rispéridone (de 1 à 2 mg par jour) peuvent donner une augmentation de la réponse, sans accroître les effets indésirables. Selon son expérience clinique, il est possible d'augmenter l'efficacité thérapeutique d'un agent antipsychotique par la combinaison avec un autre AP ayant une action pharmacodynamique et pharmacocinétique complémentaire<sup>34</sup>.

#### **2.4.3. Selon le profil pharmacologique des antipsychotiques combinés**

Des chercheurs de la Colombie-Britannique<sup>37, 51</sup> proposent eux aussi cette stratégie consistant à augmenter la réponse à la monothérapie antipsychotique basée sur l'ajout d'un second AP, en tenant compte des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AP. Les auteurs présentent comme exemple l'ajout d'une petite dose d'halopéridol chez les patients qui répondent partiellement à la clozapine. D'un point de vue pharmacodynamique, cette combinaison diminue le risque de SEP à cause d'une affinité complémentaire pour les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, entraîne moins de tachycardie, d'hypotension orthostatique, de dysfonctions sexuelles et d'effets anticholinergiques, dont la bouche sèche, la vision embrouillée et la rétention urinaire (à cause d'une affinité différente pour les récepteurs muscariniques et adrénergiques), moins de sédation et, possiblement, moins de prise de poids (à cause d'une affinité complémentaire pour les récepteurs histaminiques)<sup>37, 51</sup>.

Du point de vue pharmacocinétique, l'halopéridol et la clozapine sont métabolisés par des cytochromes différents (P450 2D6 pour l'halopéridol; P450 1A2 ou 3A4 pour la clozapine). Donc, il n'y a pas de concurrence dans l'élimination, ce qui diminue le risque d'accumulation. Il est toutefois difficile de recommander des doses spécifiques de clozapine et d'halopéridol en combinaison, puisque la réponse thérapeutique peut varier selon le patient<sup>37</sup>.

Les mêmes auteurs ont démontré qu'un autre APT, la trifluopérazine, ayant un profil pharmacodynamique semblable à celui de l'halopéridol pourrait aussi être utilisée en combinaison avec la clozapine<sup>37, 51</sup>.

En résumé, pour les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychiatriques, qui montrent des bénéfices limités à la monothérapie antipsychotique, l'utilisation simultanée de plus d'un AP peut représenter l'espoir d'une meilleure efficacité. Toutefois, des études sont nécessaires afin d'informer les cliniciens sur les méthodes permettant de maximiser l'efficacité, de minimiser les effets indésirables<sup>52</sup> et de déterminer de façon précise les risques et les bénéfices de la polythérapie antipsychotique<sup>53, 54</sup>.

## 2.5. Risques associés à la maladie psychotique ou à la monothérapie antipsychotique

La morbidité et la mortalité élevées chez les personnes atteintes de schizophrénie représentent une évidence épidémiologique et elles sont multifactorielles. Voici quelques causes :

**Le syndrome métabolique** est fréquent chez les patients traités avec des APA (10 % de diabète, 33 % d'hypertension artérielle, 48 % de dyslipidémie) et la prise en charge de ces derniers est souvent inadéquate. Par exemple, l'étude CATIE a permis d'observer que le taux de non-traitement des patients était de 30 % pour le diabète, de 62 % pour l'hypertension artérielle et de 88 % pour la dyslipidémie. Or, le syndrome métabolique, engendré surtout par l'olanzapine et la clozapine, représente un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires<sup>26, 55-64</sup>.

**La mortalité secondaire aux maladies cardiovasculaires** représente la principale cause de décès chez les sujets atteints de schizophrénie hospitalisés. Le taux de mortalité est presque 4 fois plus élevé chez ces derniers que celui de la population en général. Les AP, surtout l'olanzapine et la quétiapine, peuvent, entre autres, engendrer des coronaropathies athérosclérotiques, aggraver une insuffisance cardiaque, causer un trouble de rythme fatal et provoquer la mort subite<sup>21, 26, 57, 64-72</sup>.

**La non-observance du traitement antipsychotique** représente un autre facteur de risque qui augmente la morbidité et la mortalité des patients atteints de schizophrénie. Elle peut varier, entre autres, selon l'agent utilisé, la voie d'administration et les doses employées<sup>41, 71, 73-80</sup>.

**Le style de vie** adopté par les personnes atteintes de schizophrénie est souvent problématique : les troubles liés à l'abus d'alcool et de tabac (jusqu'à 80 % des cas) ainsi qu'aux substances psychoactives (plus de 50 % des cas) sont très communs parmi ce groupe de patients et ils contribuent à une morbidité élevée et à une mortalité précoce<sup>70, 81-83</sup>.

**Le taux de suicide accompli** peut varier de 0,4 % à 0,8 % par an, chez les personnes souffrant de schizophrénie, pour atteindre un risque élevé de suicide à vie de 10 %, ce qui est élevé par rapport à la population en général<sup>67, 84, 85</sup>.

## 2.6. Les avis de Santé Canada relatifs à l'usage des antipsychotiques

Plusieurs avis de Santé Canada ont été émis afin de mettre en garde les professionnels de la santé contre les effets indésirables sérieux des APA et des APT pour qu'ils soient pris en considération lors du choix d'une thérapie.

L'olanzapine est associée à des arythmies fatales, des infarctus du myocarde, des morts subites, des effets indésirables hématologiques et hépatiques ainsi qu'à des thromboses mésentériques (avis de 2000).

La clozapine est associée à de la toxicité cardiovasculaire (myocardites, péricardites, cardiomyopathies, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) et de l'agranulocytose (avis de 2002). La rispéridone est associée à des accidents cérébrovasculaires, des accidents ischémiques transitoires et des décès (avis de 2002). La quétiapine est associée à des effets indésirables sérieux comme la pancréatite et la thrombocytopénie (avis de 2007). Tous les APA (avis de 2005 et de 2008), mais aussi tous les APT (avis de 2008) sont associés à un risque élevé de mortalité chez les personnes âgées traitées pour une psychose secondaire à la démence. Pour plus de détails, on peut se rendre à l'adresse Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca>.

## **2.7. Risques associés à la polythérapie antipsychotique**

Centorini et ses collaborateurs ont étudié l'usage des combinaisons d'AP et ils ont observé que le risque d'effets indésirables était de 56 % plus élevé, que la durée d'hospitalisation était plus longue, que les doses d'AP utilisées étaient plus élevées chez les patients soumis à une polythérapie antipsychotique que chez ceux sous monothérapie antipsychotique, et ce, sans bénéfices cliniques évidents<sup>54</sup>. Selon Correll et ses collaborateurs, le taux de syndrome métabolique serait aussi plus élevé dans le groupe soumis à une polythérapie antipsychotique que chez les patients sous monothérapie antipsychotique<sup>86</sup>. Ces constatations pourraient toutefois refléter la plus grande sévérité des cas traités avec la polythérapie antipsychotique.

D'autres chercheurs ont étudié le lien entre la polythérapie antipsychotique et un taux de mortalité élevé. Waddington et ses collaborateurs ont observé, lors d'une étude de cohorte prospective menée auprès de 88 patients hospitalisés, suivis pendant 10 ans, un taux de mortalité augmenté de 2 à 3 fois chez ceux ayant reçu une polythérapie antipsychotique par rapport à ceux sous monothérapie antipsychotique<sup>87</sup>. Dans le même ordre d'idées, Joukamaa et ses collaborateurs ont établi, lors d'une étude de cohorte prospective menée auprès de 99 schizophrènes suivis pendant 17 ans, une relation directe entre le nombre d'AP et le taux de mortalité subséquente. Le nombre de décès enregistrés (39) en relation avec le nombre d'AP consommés était respectivement de 11 (35 %) pour 1 AP; 15 (44 %) pour 2 AP; 8 (57 %) pour 3 AP et plus, comparativement à 5 (20 %) pour ceux qui ne prenaient aucun AP<sup>66</sup>.

En psychiatrie, il est souvent difficile de départager les différents éléments pouvant causer une morbidité et une mortalité élevées. En effet, les conséquences de la maladie même, celles des maladies associées, les effets indésirables de la polythérapie antipsychotique, peuvent tous jouer un rôle. On s'entend toutefois sur le fait que la prise en charge des personnes qui sont traitées avec des APA ou des APT est d'une importance capitale. Celles-ci doivent être suivies de façon régulière, surtout si elles sont traitées avec une polythérapie antipsychotique, pour l'indice de masse corporelle, la glycémie, le profil lipidique, la kaliémie ou l'électrocardiogramme, et pour détecter, de façon précoce, les signes de la maladie cardiovasculaire avec toutes ses complications (myocardite, trouble de rythme, insuffisance cardiaque).

Aussi, il faut éviter la co-administration d'AP métabolisés par les mêmes iso-enzymes hépatiques du cytochrome P450. Mais surtout, il faut influencer les patients afin qu'ils modifient leur style de vie, en réduisant, par exemple, leur usage du tabac, de l'alcool ou d'autres substances psychoactives, et en les encourageant à suivre une diète adéquate et à augmenter leur niveau d'exercice physique<sup>21, 26, 56, 57, 59, 65-67</sup>.

### 3. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

La présente étude avait pour objectif général de documenter, dans la population québécoise, l'usage des antipsychotiques (AP) en ciblant plus particulièrement la prise concomitante de plusieurs AP.

*Plus particulièrement, les objectifs étaient de :*

- déterminer la prévalence d'usage d'AP, typiques (APT) ou atypiques (APA), chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments du Québec, selon les groupes d'âge, le sexe, les catégories d'assurés et les régions sociosanitaires, au cours de l'année 2006;
- répartir les utilisateurs d'AP selon le type d'utilisation (polythérapie et monothérapie, en longue durée ou en courte durée);
- décrire les associations d'AP utilisées pour la polythérapie de longue durée et les regrouper selon le nombre d'AP.



## 4. MÉTHODOLOGIE

Afin d'atteindre ces objectifs, une étude rétrospective de cohorte a été menée chez les personnes inscrites de façon continue (du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2006) au régime public d'assurance médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Toutes les données analysées ont été préalablement anonymisées.

### 4.1. Population à l'étude

Le régime public d'assurance médicaments administré par la RAMQ couvre trois types de population : une population des personnes âgées de 65 ans ou plus (PA) et deux types de population de 64 ans ou moins : les prestataires de l'assistance-emploi (PAE, aide sociale ou aide financière de dernier recours) et les adhérents (AD). Les adhérents représentent les personnes qui ne sont pas admissibles à un régime collectif privé d'assurance médicaments et les personnes à leur charge.

*Critères d'inclusion :*

Nous avons inclus dans notre étude toutes les personnes qui ont été assurées tout au long de la période à l'étude, donc pour les 365 jours de l'année 2006.

### 4.2. Sources des données et variables

*Sources des données relatives aux personnes assurées :*

Les données relatives aux personnes assurées proviennent du fichier informatisé de la RAMQ qui contient, parmi d'autres renseignements, le sexe, l'âge, la région, les dates d'inscription au régime et la catégorie de personne assurée.

*Définition des variables relatives aux personnes assurées :*

#### ▪ Catégories de personnes assurées

- les adhérents (AD) : personnes assurées à titre d'adhérent, pour plus de la moitié des jours de 2006, y compris les personnes à leur charge;
  - les personnes âgées (PA) : personnes assurées ayant 65 ans ou plus le 1<sup>er</sup> juillet 2006; nous avons utilisé la date index du 1<sup>er</sup> juillet, comme l'utilise la RAMQ, pour la production des statistiques. Les personnes qui ont eu 65 ans après le 1<sup>er</sup> juillet 2006 ont été comptées dans le groupe d'âge des 45-64 ans et dans leurs catégories sociales : adhérents ou PAE;
  - les prestataires de l'assistance-emploi (PAE) : personnes assurées à titre de PAE, pour plus de la moitié des jours de 2006, y compris les personnes à leur charge.
- **Âge** : âge du sujet au 1<sup>er</sup> juillet 2006. Nous avons formé des groupes d'âge comme suit : 0-17 ans, 18-24 ans, 25-44 ans, 45-64 ans, 65-74 ans, 75-84 ans et 85 ans et plus.

- **Région sociosanitaire (RSS) de résidence** : la région sociosanitaire de résidence est celle de la personne assurée au 1<sup>er</sup> juillet 2006; s'il n'y en avait pas à cette date, celle de la première adresse à compter de cette date.

*Les régions sociosanitaires de résidence sont :*

- 1) Bas-Saint-Laurent
- 2) Saguenay-Lac-Saint-Jean
- 3) Québec
- 4) Mauricie-Bois-Francs
- 5) Estrie
- 6) Montréal-Centre
- 7) Outaouais
- 8) Abitibi-Témiscamingue
- 9) Côte-Nord
- 10) Nord-du-Québec
- 11) Gaspésie-Îles-de-la Madeleine
- 12) Chaudière-Appalaches
- 13) Laval
- 14) Lanaudière
- 15) Laurentides
- 16) Montérégie
- 17) La région du Nunavik et la région des Terres-Cries-de-la-Baie-James fusionnées
- 99) Indéterminée

*Source des données relatives aux médicaments :*

Les données relatives aux médicaments délivrés proviennent du fichier informatisé de la RAMQ constitué des demandes de paiement des pharmaciens (fichier des médicaments et des services pharmaceutiques). Les renseignements contenus dans ce fichier incluent, entre autres, un numéro anonymisé attribué à chaque personne assurée, le code DIN et la classe AHFS (*American Hospital Formulary Service*) du médicament, la quantité servie, la date de service et la durée du traitement telle qu'indiquée par le pharmacien. Comme les données utilisées proviennent de fichiers servant à des fins administratives, certaines données, notamment les sommes d'argent demandées, sont validées automatiquement par le système informatique. D'autres, comme la durée et la quantité de traitements, ne sont pas vérifiées de façon automatique. Pour les besoins de cette recherche, nous assumons que les durées et les quantités de traitements concordent majoritairement avec la réalité.

*Définition des variables relatives aux médicaments :*

Les médicaments à l'étude sont les AP qui appartiennent à deux classes de médicaments (les APA et les APT) et qui étaient inscrits à la *Liste des médicaments* en 2006, donc remboursables dans le cadre du régime public d'assurance médicaments. Ils ont été sélectionnés dans la banque de données à partir de la classe AHFS, 28 :16 :08 et de leur DIN.

Les AP se présentent sous plusieurs formes pharmaceutiques : les formes non injectables, soit les comprimés, les capsules, les comprimés à dissolution orale, les solutions orales et les suppositoires; et les formes injectables, intramusculaire et sous-cutanée, qui comprennent notamment des formes retard ou de longue durée d'action, mais aussi des formes de courte durée d'action. Voici les AP et les formes considérées pour cette étude.

- **Les antipsychotiques atypiques** remboursables en 2006 : la clozapine (comprimé), l'olanzapine (comprimé ou comprimé à dissolution orale), la quétiapine (comprimé) et la rispéridone (comprimé ou comprimé à dissolution orale, solution orale, solution injectable à longue durée d'action).
- **Les antipsychotiques typiques** remboursables en 2006 : la chlorpromazine (comprimé, suppositoire et solution injectable à courte durée), le flupenthixol (comprimé et solution injectable à longue durée), la fluphénazine (comprimé, élixir, solution injectable à longue durée), l'halopéridol (comprimé, solution orale, solution injectable à courte et longue durée), la loxapine (comprimé, solution orale, solution injectable à courte durée), la méthotriméprazine (comprimé), la péricyazine (capsule, solution orale), la perphénazine (comprimé), le pimozide (comprimé), la pipothiazine (injectable à longue durée), la prochlorpérazine (comprimé, suppositoire et solution injectable), la thiopropérazine (comprimé), le thiotixène (capsule), la trifluopérazine (comprimé, solution orale) et le zuclopenthixol (comprimé, solution injectable à courte et longue durée d'action).

#### *Définitions relatives aux utilisateurs d'AP :*

- **Utilisateurs d'antipsychotiques** : personnes assurées ayant reçu au moins une ordonnance pour un AP à l'étude au cours de 2006.
- **Utilisateurs d'antipsychotiques en thérapie de longue durée** : pour qu'un utilisateur soit considéré comme faisant usage d'une thérapie de longue durée, il devait avoir eu en sa possession le même AP pour une période de 60 jours consécutifs ou plus en 2006. Un seuil de 60 jours pour délimiter longue durée et courte durée a été utilisé, puisque plusieurs études ont également considéré ce seuil<sup>38, 88, 89</sup>. De plus, cela permettait d'écartier les patients qui avaient eu un changement dans leur thérapie antipsychotique.

Afin de catégoriser les utilisateurs d'AP en thérapie de longue durée selon leur type d'utilisation (1 AP, 2 AP, 3 AP et 4 AP ou plus, en concomitance ou non, en longue durée ou en courte durée), un calendrier d'usage de chaque AP a été constitué. En se basant sur la date d'acquisition de chaque ordonnance et sur la durée du traitement, on déterminait le nombre de jours pour lequel la personne avait un AP en sa possession.

Chacun de ces jours était considéré comme un jour d'usage. La séquence d'usage se terminait dès le jour où la quantité acquise était épuisée. Donc, pour qu'il y ait un épisode continu, aucun délai entre deux ordonnances (pour obtenir un renouvellement, par exemple) n'était toléré. On a ainsi classé les utilisateurs dans six groupes mutuellement exclusifs selon une procédure séquentielle :

*Groupes de polythérapie antipsychotique de longue durée :*

**1) Le groupe 4 AP ou plus** était d'abord constitué. Il comprend les utilisateurs qui ont reçu 4 AP ou plus, en concomitance, pour une période de 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006.

**2) Le groupe 3 AP**

Les personnes qui n'étaient pas comprises dans le groupe précédent ont ensuite été incluses dans le groupe 3 AP si elles avaient reçu 3 AP, en concomitance, pour une période de 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006.

**3) Le groupe 2 AP**

Les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents ont ensuite été incluses dans le groupe 2 AP si elles avaient reçu 2 AP, en concomitance, pour une période de 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006.

**4) Le groupe de monothérapie AP de longue durée**

Les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents ont ensuite été incluses dans le groupe 1 AP si elles avaient reçu un seul AP pour une période de 60 jours consécutifs, au moins une fois au cours de 2006.

*Groupes de thérapie antipsychotique de courte durée :*

**5) Le groupe de polythérapie antipsychotique de courte durée**

Les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents ont été incluses dans le groupe de polythérapie de courte durée si elles avaient reçu plus d'un AP, en concomitance ou non, pour une période de moins de 60 jours, au moins une fois dans l'année.

Étant donné la méthode du calendrier utilisée pour chacun des 19 AP à l'étude, il est impossible de déterminer avec exactitude si la polythérapie antipsychotique de courte durée a été reçue en concomitance ou en séquence, pour une durée de moins de 60 jours. Donc, s'il y a des patients qui sont passés d'un AP à un autre (par exemple : une période de 30 jours d'olanzapine, suivie d'une période de 15 jours d'olanzapine plus de la rispéridone – période de changement d'AP secondairement à la réponse partielle ou à la non-réponse à la thérapie –, suivie d'une autre période de 30 jours de rispéridone), ces patients ont été classés dans le groupe de polythérapie de courte durée et non pas dans le groupe de monothérapie de longue durée.

Par ailleurs, les personnes qui avaient commencé un épisode de polythérapie antipsychotique au cours de l'année précédente, épisode qui s'achevait dans les 59 premiers jours de l'année à l'étude, ou encore un épisode qui débutait dans les 59 derniers jours de l'année à l'étude, sont considérées dans le groupe de polythérapie de courte durée, même si elles peuvent suivre une polythérapie antipsychotique de longue durée.

## **6) Le groupe de monothérapie antipsychotique de courte durée**

Les personnes qui n'étaient pas comprises dans les groupes précédents ont été incluses dans le groupe de monothérapie de courte durée si elles avaient reçu seulement un AP, pour une période de moins de 60 jours, au moins une fois dans l'année.

Il faut noter que les personnes qui avaient commencé un épisode de monothérapie antipsychotique au cours de l'année précédente, épisode qui s'achevait dans les 59 premiers jours de l'année à l'étude, ou encore un épisode qui débutait dans les 59 derniers jours de l'année à l'étude, sont considérées dans le groupe de courte durée et non pas dans le groupe de longue durée. Aussi, les personnes qui renouvelaient leur prescription 30 jours avant la date d'échéance, pourraient être classées dans le groupe de monothérapie antipsychotique de courte durée. De plus, celles qui renouvelaient leur prescription après la date d'échéance, donc pour qui il y avait un intervalle entre les prescriptions, pourraient être classées dans le groupe de monothérapie antipsychotique de courte durée, même si elles prenaient l'AP en longue durée.

En conséquence, le groupe de monothérapie antipsychotique de courte durée peut être surestimé.

### **4.3. Analyse et traitement des données**

Une analyse descriptive des personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments et des utilisateurs d'AP a été effectuée selon la classe utilisée (APT ou APA), le type de thérapie (monothérapie ou polythérapie, de longue ou courte durée), le groupe d'âge, le sexe et la région sociosanitaire de résidence.

La prévalence d'usage des AP a été calculée en faisant le rapport entre le nombre d'utilisateurs et le nombre total de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments pour toute l'année 2006.

Nous avons aussi décrit les combinaisons d'AP (2 AP, 3 AP et 4 AP ou plus) trouvées parmi les utilisateurs d'AP en polythérapie de longue durée.



## 5. RÉSULTATS

### 5.1. Description de la population et des utilisateurs d'antipsychotiques

On comptait 2 825 508 personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments pour toute l'année 2006. La répartition selon les groupes d'âge et les catégories de personnes assurées est présentée dans le tableau suivant.

**Tableau 1** : Nombre de personnes assurées en 2006, selon les groupes d'âge et les catégories de personnes assurées

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées			Total
		AD	PA	PAE	
0-17 ans	F	153 663	-	50 168	203 831
	M	158 977	-	52 389	211 366
	<b>Total</b>	<b>312 640</b>	-	<b>102 557</b>	<b>415 197</b>
18-24 ans	F	68 765	-	18 879	87 644
	M	52 090	-	15 191	67 281
	<b>Total</b>	<b>120 855</b>	-	<b>34 070</b>	<b>154 925</b>
25-44 ans	F	246 705	-	67 825	314 530
	M	235 997	-	65 015	301 012
	<b>Total</b>	<b>482 702</b>	-	<b>132 840</b>	<b>615 542</b>
45-64 ans	F	300 542	-	89 717	390 259
	M	244 527	-	85 714	330 241
	<b>Total</b>	<b>545 069</b>	-	<b>175 431</b>	<b>720 500</b>
65-74 ans	F	-	272 253	-	273 670
	M	-	227 216	-	228 686
	<b>Total</b>	-	<b>499 469</b>	-	<b>502 365</b>
75-84 ans	F	-	198 084	-	198 325
	M	-	130 051	-	130 216
	<b>Total</b>	-	<b>328 135</b>	-	<b>328 541</b>
85 ans et +	F	-	63 387	-	63 420
	M	-	24 996	-	25 018
	<b>Total</b>	-	<b>88 383</b>	-	<b>88 438</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>769 675</b>	<b>533 724</b>	<b>228 289</b>	<b>1 531 688</b>
	<b>M</b>	<b>691 591</b>	<b>382 263</b>	<b>219 966</b>	<b>1 293 820</b>
	<b>Total</b>	<b>1 461 266</b>	<b>915 987</b>	<b>448 255</b>	<b>2 825 508</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable

Parmi les 2 825 508 personnes assurées, 124 147 d'entre elles ont reçu au moins une ordonnance pour un AP au cours de l'année 2006. Le tableau suivant présente la répartition des utilisateurs d'AP et la prévalence d'usage, selon les catégories d'assurés et les groupes d'âge, en 2006.

**Tableau 2 :** Nombre (N) d'utilisateurs d'antipsychotiques typiques (APT) ou atypiques (APA) et prévalence (%) d'usage, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées						Total	
		AD		PA		PAE		N	(%)
		N	(%)	N	(%)	N	(%)		
0-17 ans	F	675	(0,4)	-	-	271	(0,5)	946	(0,5)
	M	1 736	(1,1)	-	-	835	(1,6)	2 571	(1,2)
	<b>Total</b>	<b>2 411</b>	<b>(0,8)</b>	-	-	<b>1 106</b>	<b>(1,1)</b>	<b>3 517</b>	<b>(0,9)</b>
18-24 ans	F	671	(1,0)	-	-	1 199	(6,4)	1 870	(2,1)
	M	831	(1,6)	-	-	2 173	(14,3)	3 004	(4,5)
	<b>Total</b>	<b>1 502</b>	<b>(1,2)</b>	-	-	<b>3 372</b>	<b>(9,9)</b>	<b>4 874</b>	<b>(3,2)</b>
25-44 ans	F	4 127	(1,7)	-	-	9 351	(13,8)	13 478	(4,3)
	M	3 908	(1,7)	-	-	12 554	(19,3)	16 462	(5,5)
	<b>Total</b>	<b>8 035</b>	<b>(1,7)</b>	-	-	<b>21 905</b>	<b>(16,5)</b>	<b>29 940</b>	<b>(4,9)</b>
45-64 ans	F	9 085	(3,0)	-	-	15 334	(17,1)	24 422	(6,3)
	M	5 429	(2,2)	-	-	14 370	(17,8)	19 802	(6,0)
	<b>Total</b>	<b>14 514</b>	<b>(2,7)</b>	-	-	<b>29 704</b>	<b>(16,9)</b>	<b>44 224</b>	<b>(6,1)</b>
65-74 ans	F	-	-	11 119	(4,0)	-	-	11 116	(4,1)
	M	-	-	6 919	(3,0)	-	-	6 916	(3,0)
	<b>Total</b>	-	-	<b>18 038</b>	<b>(3,6)</b>	-	-	<b>18 032</b>	<b>(3,6)</b>
75-84 ans	F	-	-	10 838	(5,5)	-	-	10 838	(5,5)
	M	-	-	5 348	(4,1)	-	-	5 348	(4,1)
	<b>Total</b>	-	-	<b>16 186</b>	<b>(4,9)</b>	-	-	<b>16 186</b>	<b>(4,9)</b>
85 ans et +	F	-	-	5 664	(8,9)	-	-	5 664	(8,9)
	M	-	-	1 710	(6,8)	-	-	1 710	(6,8)
	<b>Total</b>	-	-	<b>7 374</b>	<b>(8,3)</b>	-	-	<b>7 374</b>	<b>(8,3)</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>14 558</b>	<b>(1,9)</b>	<b>27 621</b>	<b>(5,2)</b>	<b>26 155</b>	<b>(11,5)</b>	<b>68 334</b>	<b>(4,5)</b>
	<b>M</b>	<b>11 904</b>	<b>(1,7)</b>	<b>13 977</b>	<b>(3,6)</b>	<b>29 932</b>	<b>(13,7)</b>	<b>55 813</b>	<b>(4,3)</b>
	<b>Total</b>	<b>26 462</b>	<b>(1,8)</b>	<b>41 598</b>	<b>(4,5)</b>	<b>56 087</b>	<b>(12,6)</b>	<b>124 147</b>	<b>(4,4)</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable.

En 2006, la prévalence totale d'usage d'AP :

- était de 4,4 % et bien répartie entre les sexes;
- selon les sexes était plus élevée chez les hommes que chez les femmes jusqu'à 45 ans; après cet âge, la prévalence d'usage d'AP s'inversait;
- selon les groupes d'âge était la plus élevée chez les 85 ans et plus, suivis par le groupe des 45-64 ans;
- selon les catégories de personnes assurées était la plus élevée chez les PAE (12,6 %); elle était presque 3 fois plus élevée que celle des PA (4,5 %) et 7 fois plus élevée que celle des AD (1,8 %);
- parmi les enfants et les adolescents était plus élevée chez les garçons (1,2 %) que chez les filles (0,5 %).

Le tableau suivant présente la proportion des personnes qui ont utilisé un APT au moins une fois au cours de l'année 2006 parmi tous les utilisateurs d'AP.

**Tableau 3 :** Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques qui ont utilisé un antipsychotique typique (APT) au moins une fois au cours de 2006, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées			Total
		AD	PA	PAE	
0-17 ans	F	7,6	-	8,5	7,8
	M	5,9	-	5,8	5,9
	<b>Total</b>	<b>6,4</b>	-	<b>6,4</b>	<b>6,4</b>
18-24 ans	F	14,0	-	18,2	16,7
	M	10,4	-	19,8	17,2
	<b>Total</b>	<b>12,0</b>	-	<b>19,3</b>	<b>17,0</b>
25-44 ans	F	18,9	-	25,2	23,3
	M	15,3	-	29,9	26,3
	<b>Total</b>	<b>17,1</b>	-	<b>27,8</b>	<b>25,0</b>
45-64 ans	F	37,8	-	36,4	36,9
	M	33,3	-	41,2	39,0
	<b>Total</b>	<b>36,1</b>	-	<b>38,7</b>	<b>37,9</b>
65-74 ans	F	-	42,9	-	42,9
	M	-	44,0	-	44,0
	<b>Total</b>	-	<b>43,3</b>	-	<b>43,3</b>
75-84 ans	F	-	27,2	-	27,2
	M	-	28,4	-	28,4
	<b>Total</b>	-	<b>27,6</b>	-	<b>27,6</b>
85 ans et +	F	-	15,2	-	15,2
	M	-	14,5	-	14,5
	<b>Total</b>	-	<b>15,0</b>	-	<b>15,0</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>29,9</b>	<b>31,0</b>	<b>31,3</b>	<b>30,9</b>
	<b>M</b>	<b>21,8</b>	<b>34,4</b>	<b>33,9</b>	<b>31,4</b>
	<b>Total</b>	<b>26,3</b>	<b>32,2</b>	<b>32,7</b>	<b>31,1</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable.

Nous avons observé que la proportion d'usage des APT en 2006 :

- était de 31 % et bien répartie entre les sexes;
- selon les groupes d'âge était la plus élevée dans le groupe des 65-74 ans (43,3 %), suivi par le groupe des 45-64 ans (37,9 %);
- selon les sexes était plus élevée chez les hommes dans tous les groupes d'âge, sauf les groupes d'âge extrêmes, soit les moins de 18 ans et les plus de 85 ans;
- était très petite chez les enfants et les adolescents (6,4 %).

Le tableau suivant présente la prévalence d'usage des APT, c'est-à-dire la proportion de personnes qui ont utilisé au moins une fois un APT au cours de 2006, sur l'ensemble de la population à l'étude.

**Tableau 4** : Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques typiques (APT), selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées			Total
		AD	PA	PAE	
0-17 ans	F	0,03	-	0,05	0,04
	M	0,06	-	0,09	0,07
	<b>Total</b>	<b>0,05</b>	-	<b>0,07</b>	<b>0,05</b>
18-24 ans	F	0,10	-	1,20	0,60
	M	0,20	-	2,80	0,80
	<b>Total</b>	<b>0,20</b>	-	<b>1,90</b>	<b>0,50</b>
25-44 ans	F	0,30	-	3,50	1,00
	M	0,30	-	5,80	1,40
	<b>Total</b>	<b>0,30</b>	-	<b>4,60</b>	<b>1,20</b>
45-64 ans	F	1,10	-	6,20	2,30
	M	0,70	-	6,90	2,30
	<b>Total</b>	<b>1,00</b>	-	<b>6,60</b>	<b>2,30</b>
65-74 ans	F	-	1,70	-	1,70
	M	-	1,30	-	1,30
	<b>Total</b>	-	<b>1,60</b>	-	<b>1,60</b>
75-84 ans	F	-	1,50	-	1,50
	M	-	1,20	-	1,20
	<b>Total</b>	-	<b>1,40</b>	-	<b>1,40</b>
85 ans et +	F	-	1,40	-	1,40
	M	-	1,00	-	1,00
	<b>Total</b>	-	<b>1,30</b>	-	<b>1,30</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>0,60</b>	<b>1,60</b>	<b>3,60</b>	<b>1,40</b>
	<b>M</b>	<b>0,40</b>	<b>1,30</b>	<b>4,60</b>	<b>1,40</b>
	<b>Total</b>	<b>0,50</b>	<b>1,50</b>	<b>4,10</b>	<b>1,40</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable.

Nous avons observé que la prévalence d'usage des APT en 2006 :

- était de 1,4 % et elle était égale entre les sexes;
- selon les groupes d'âge était la plus élevée chez le groupe des 45–64 ans (2,3 %);
- selon les catégories de personnes assurées était presque 3 fois plus élevée chez les PAE (4,1 %) que chez les PA (1,5 %) et plus de 8 fois plus élevée que chez les AD (0,5 %);
- la plus basse était chez les enfants et les adolescents (0,05 %).

Le tableau suivant présente la proportion des personnes qui ont utilisé un APA au moins une fois au cours de l'année 2006, parmi tous les utilisateurs d'AP.

**Tableau 5 :** Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques qui ont utilisé un antipsychotique atypique (APA) au moins une fois au cours de 2006, selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées			Total
		AD	PA	PAE	
0-17 ans	F	95,4	-	94,8	95,2
	M	96,9	-	96,4	96,7
	<b>Total</b>	<b>96,5</b>	-	<b>96,0</b>	<b>96,3</b>
18-24 ans	F	88,8	-	92,4	91,1
	M	94,2	-	95,0	94,8
	<b>Total</b>	<b>91,8</b>	-	<b>94,1</b>	<b>93,4</b>
25-44 ans	F	85,9	-	89,1	88,1
	M	90,3	-	89,0	89,3
	<b>Total</b>	<b>88,0</b>	-	<b>89,1</b>	<b>88,8</b>
45-64 ans	F	68,6	-	78,8	75,0
	M	74,4	-	78,8	77,6
	<b>Total</b>	<b>70,8</b>	-	<b>78,8</b>	<b>76,2</b>
65-74 ans	F	-	64,5	-	64,5
	M	-	63,9	-	63,9
	<b>Total</b>	-	<b>64,3</b>	-	<b>64,3</b>
75-84 ans	F	-	77,4	-	77,4
	M	-	76,6	-	76,6
	<b>Total</b>	-	<b>77,1</b>	-	<b>77,1</b>
85 ans et +	F	-	88,7	-	88,7
	M	-	89,8	-	89,8
	<b>Total</b>	-	<b>88,9</b>	-	<b>88,9</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>75,7</b>	<b>74,5</b>	<b>83,3</b>	<b>78,1</b>
	<b>M</b>	<b>84,3</b>	<b>71,9</b>	<b>84,7</b>	<b>81,4</b>
	<b>Total</b>	<b>79,6</b>	<b>73,6</b>	<b>84,0</b>	<b>79,6</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable.

Nous avons observé qu'en 2006 :

- la proportion totale des utilisateurs d'APA était de 79,6 %, soit plus que le double de la proportion d'utilisateurs des APT (31,1 %);
- selon les sexes, la proportion d'usage d'APA était presque égale;
- selon les groupes d'âge, les groupes d'âge extrêmes avaient l'usage le plus élevé d'APA;
- selon les catégories de personnes assurées, l'usage d'APA était plus élevé chez les PAE que chez les PA et les AD.

Le tableau suivant présente la prévalence d'usage des APA, c'est-à-dire la proportion de personnes qui ont utilisé au moins une fois un APA, au cours de 2006, sur l'ensemble de la population à l'étude.

**Tableau 6** : Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques atypiques (APA), selon les groupes d'âge et les catégories d'assurés, en 2006

Groupe d'âge	Sexe	Catégorie de personnes assurées			Total
		AD	PA	PAE	
0-17 ans	F	0,4	-	0,5	0,4
	M	1,1	-	1,5	1,2
	<b>Total</b>	<b>0,7</b>	-	<b>1,0</b>	<b>0,8</b>
18-24 ans	F	0,9	-	5,9	1,9
	M	1,5	-	13,6	4,2
	<b>Total</b>	<b>1,1</b>	-	<b>9,3</b>	<b>2,9</b>
25-44 ans	F	1,4	-	12,3	3,8
	M	1,5	-	17,2	4,9
	<b>Total</b>	<b>1,5</b>	-	<b>14,7</b>	<b>4,3</b>
45-64 ans	F	2,1	-	13,5	4,7
	M	1,7	-	13,2	4,7
	<b>Total</b>	<b>1,9</b>	-	<b>13,3</b>	<b>4,7</b>
65-74 ans	F	-	2,6	-	2,6
	M	-	1,9	-	1,9
	<b>Total</b>	-	<b>2,3</b>	-	<b>2,3</b>
75-84 ans	F	-	4,2	-	4,2
	M	-	3,1	-	3,2
	<b>Total</b>	-	<b>3,8</b>	-	<b>3,8</b>
85 ans et +	F	-	7,9	-	7,9
	M	-	6,1	-	6,1
	<b>Total</b>	-	<b>7,4</b>	-	<b>7,4</b>
<b>Total</b>	<b>F</b>	<b>1,4</b>	<b>3,8</b>	<b>9,6</b>	<b>3,5</b>
	<b>M</b>	<b>1,5</b>	<b>2,1</b>	<b>11,6</b>	<b>3,5</b>
	<b>Total</b>	<b>1,4</b>	<b>3,3</b>	<b>10,6</b>	<b>3,5</b>

AD = adhérents; PA = personnes âgées; PAE = prestataires de l'assistance-emploi; - = non applicable.

Nous avons observé qu'en 2006, la prévalence d'usage des APA était :

- de 3,5 % et que l'usage était égal entre les sexes;
- selon les groupes d'âge la plus élevée chez les personnes du groupe des 85 ans et plus (7,4 %) et la plus basse, chez les enfants et les adolescents (0,8 %);
- selon les catégories de personnes assurées plus de 7 fois plus élevée chez les PAE (10,6 %) que chez les AD (1,4 %) et plus de 3 fois plus élevée que chez les PA.

La prévalence d'usage des APA ou des APT, c'est-à-dire la proportion de personnes qui ont utilisé au moins une fois un AP au cours de 2006 sur l'ensemble de la population à l'étude, est présentée selon les régions de résidence et le type d'AP, APT ou APA, dans le tableau suivant.

**Tableau 7 :** Prévalence (%) d'usage des antipsychotiques (typiques ou atypiques), par région sociosanitaire de résidence, en 2006

Région sociosanitaire de résidence	Typique	Atypique
Québec	1,5	3,6
Bas-Saint-Laurent	1,3	3,3
Gaspésie–Îles-de-la Madeleine	1,3	3,2
Mauricie–Bois-Francs	1,3	3,0
Chaudière-Appalaches	1,2	3,3
Estrie	1,1	2,9
Montréal-Centre	1,1	2,5
Saguenay–Lac-Saint-Jean	1,1	2,5
Côte-Nord	1,0	2,2
Outaouais	0,9	3,1
Montérégie	0,9	2,9
Lanaudière	0,9	1,6
Laval	0,8	2,8
Abitibi-Témiscamingue	0,8	2,7
Laurentides	0,8	2,1
Nord-du-Québec	0,4	2,6
Indéterminée	0,4	1,3
Nunavik et Terres-Cries-de-la-Baie-James	0,0	0,0

Nous avons observé qu'en 2006 :

- les APA étaient beaucoup plus prescrits que les APT dans toutes les régions de Québec;
- les régions plus éloignées des centres urbains avaient une prévalence plus faible d'usage d'APA et d'APT;
- parmi toutes les régions de la province, c'est dans la région de Québec que la prévalence d'usage des APA et des APT était la plus élevée.

Comme il est mentionné dans la méthodologie, les utilisateurs d'AP ont été répartis dans des groupes mutuellement exclusifs selon leur type d'utilisation, qui dépendait, entre autres, du nombre d'AP reçus et de la durée pour laquelle ils étaient reçus. Voici la répartition des utilisateurs selon ces différents types d'utilisation.

**Tableau 8** : Répartition des utilisateurs d'antipsychotiques, selon le type d'utilisation (monothérapie et polythérapie de longue durée ou thérapie de courte durée), en 2006

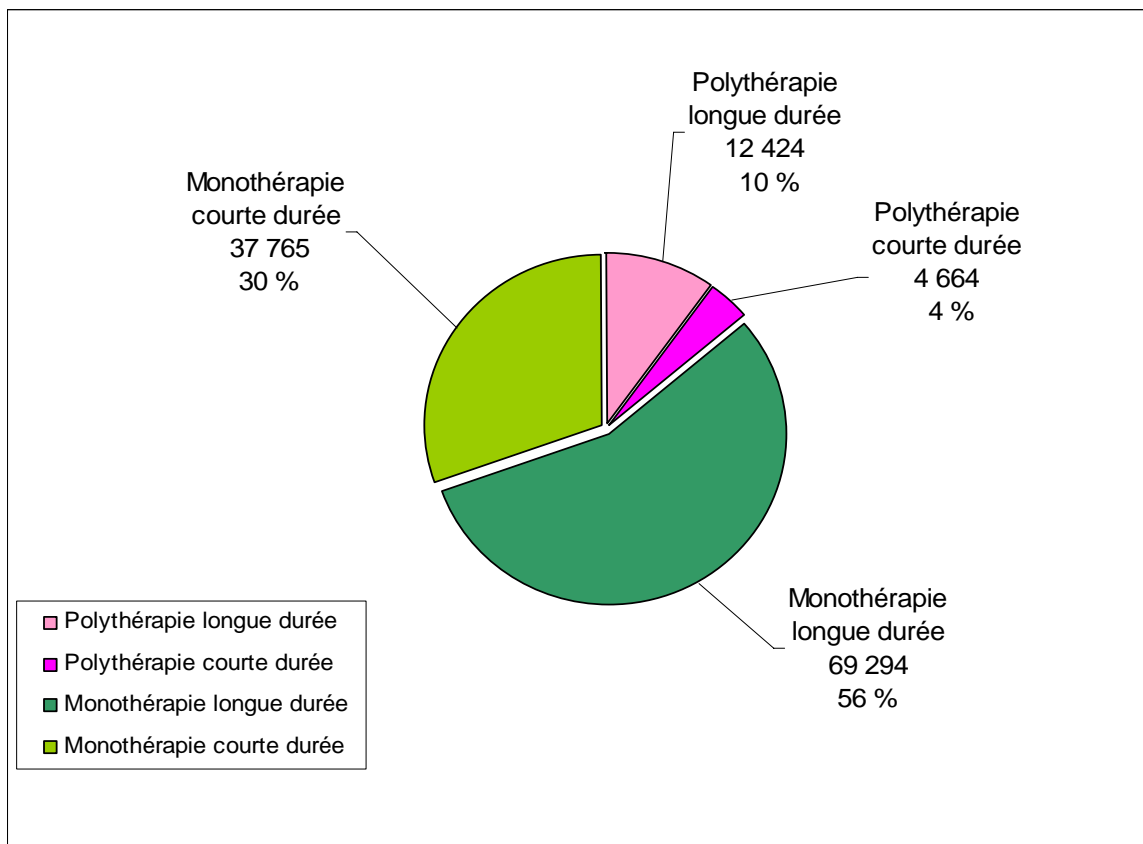
Type d'utilisation d'AP	Nombre de personnes	% sur le total d'utilisateurs (124 147)
<b>Thérapie de longue durée</b>		
Polythérapie de longue durée <sup>1</sup>		
4 AP et plus	71	0,06
3 AP	1 198	0,96
2 AP	11 155	8,99
Monothérapie de longue durée <sup>2</sup>		
1 AP	69 294	55,82
<b>Thérapie de courte durée<sup>3</sup></b>		
1 AP	37 765	30,42
Plus d'un AP	4 664	3,76
<b>Grand total</b>	<b>124 147</b>	<b>100,00</b>

1 Au moins un épisode de 60 jours ou plus d'usage continu de polythérapie dans l'année

2 Sans épisode continu de polythérapie antipsychotique, mais avec au moins un épisode continu de 60 jours ou plus, en monothérapie antipsychotique dans l'année

3 Sans aucun épisode de 60 jours ou plus d'usage continu d'AP, dans l'année, mais avec un usage d'un AP ou de plusieurs AP, de moins de 60 jours dans l'année

**Figure 1 :** Proportion (%) des utilisateurs d'antipsychotiques selon le type d'utilisation (monothérapie et polythérapie de longue durée ou thérapie de courte durée), en 2006



- Polythérapie de longue durée : au moins un épisode de 60 jours ou plus d'usage continu de polythérapie antipsychotique dans l'année 2006;
- Polythérapie de courte durée : sans aucun épisode d'usage continu de 60 jours ou plus, d'un AP ou de plusieurs AP;
- Monothérapie de longue durée : sans épisode continu de polythérapie antipsychotique, mais avec au moins un épisode continu en monothérapie antipsychotique dans l'année 2006;
- Monothérapie de courte durée : un usage d'un seul AP de moins de 60 jours dans l'année 2006.

Nous avons observé, qu'en 2006 :

- la majorité (56 %) des utilisateurs d'AP se trouvent dans la catégorie de monothérapie de longue durée, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas reçu de polythérapie antipsychotique en continu pour plus de 60 jours, mais qu'ils ont reçu un AP pendant une telle période au moins une fois dans l'année;
- 12 424 utilisateurs d'AP (10 %) ont reçu une polythérapie antipsychotique de longue durée, c'est-à-dire qu'ils ont reçu plus d'un AP en concomitance pour 60 jours consécutifs ou plus, au moins une fois au cours de l'année;
- 107 059 utilisateurs (soit 86 %) n'ont jamais reçu une thérapie antipsychotique en concomitance, pour 60 jours consécutifs ou plus, ou pour moins de 60 jours consécutifs, au cours de l'année.

## 5.2. Les utilisateurs de la polythérapie antipsychotique de longue durée

Parmi les 81 718 utilisateurs de la thérapie de longue durée, 12 424 ont reçu une polythérapie antipsychotique, c'est-à-dire qu'ils ont reçu plus d'un AP en concomitance pour 60 jours consécutifs ou plus au cours de 2006. Parmi ces utilisateurs, 71 ont reçu 4 AP ou plus de façon concomitante pour au moins 60 jours consécutifs en 2006; 70 ont reçu 4 AP et 1 utilisateur a reçu 5 AP. Le tableau suivant présente les combinaisons d'AP qui ont été observées plus d'une fois parmi les utilisateurs de la polythérapie de longue durée (4 AP ou plus), en 2006.

**Tableau 9 :** Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la polythérapie antipsychotique de longue durée (4 antipsychotiques ou plus), selon la combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006

Combinaisons d'antipsychotiques*	Utilisateurs (N)	%
Halopéridol-Loxapine-Méthotriméprazine-Quétiapine-Rispéridone (5)	1	1,41
Halo-Olanzapine-Quéti-Rispé (4)	7	9,90
Halo-Méthotri-Olanzapine-Queti	5	7,00
Loxa-Olan-Quétiapine-Rispé	4	5,60
Fluphénazine-Loxa-Méthotri-Quéti	2	2,80
Chlorpromazine-Fluphénazine-Halo-Rispé	2	2,80
Chlor-Loxa-Olan-Rispé	2	2,80
Clozapine-Olan-Quéti-Rispé	2	2,80
Méthotri-Olan--Quéti-Rispé	2	2,80
Loxa-Olan-Pimozide-Quéti	2	2,80
Méthotri-Olan-Pimo-Rispé	2	2,80
Méthotri-Quéti-Rispé-Trifluopérazine	2	2,80

\* Seules les combinaisons utilisées par plus d'une personne sont présentées dans le tableau 9.

Nous avons observé que parmi les 71 personnes ayant utilisé une polythérapie antipsychotique de longue durée (4 AP ou plus) en 2006 :

- il y avait 49 types de combinaisons de 4 AP;
- un seul type de combinaison de 5 AP;
- les trois combinaisons d'AP les plus exploitées ont été utilisées par 16 personnes;
- il y avait seulement 9 personnes dont la polythérapie comprenait la clozapine;
- on observait 8 types de combinaisons différentes comprenant la clozapine.

Dans le tableau suivant, nous présentons les combinaisons d'AP utilisées par plus de 20 personnes pour chaque type de combinaison, parmi les 1 198 utilisateurs de la trithérapie de longue durée (3 AP concomitants), en 2006.

**Tableau 10** : Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la trithérapie antipsychotique de longue durée, selon le type de combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006

Combinaisons d'antipsychotiques	Utilisateurs (N)	%
Olanzapine–Quétiapine–Rispéridone	76	6,3
Halopéridol–Olan–Quéti	56	4,7
Méthotriméprazine–Quéti–Rispé	49	4,1
Halo–Méthotri–Olan	44	3,7
Halo–Quéti–Rispé	39	3,3
Méthotri–Olan–Rispé	35	2,9
Loxapine–Olan–Quéti	34	2,8
Méthotri–Olan–Quéti	31	2,6
Halo–Olan–Rispé	23	1,9
Halo–Méthotri–Quéti	22	1,8
Quéti–Rispé–Zuclopenthixol	21	1,8
Clozapine–Quéti–Rispé	21	1,8

Pour le total des 1 198 personnes sous trithérapie antipsychotique de longue durée en 2006, nous avons observé :

- 204 types de combinaisons différentes;
- 151 personnes (12,6 %) qui utilisaient la clozapine;
- 32 types de combinaisons différentes qui comprenaient la clozapine;
- 110 personnes (9,18 %) qui ont reçu une combinaison formée seulement des APA.

Dans notre cohorte, il y avait 11 155 utilisateurs de la bithérapie antipsychotique de longue durée (2 AP concomitants), en 2006. Seules les 12 combinaisons les plus utilisées en 2006 sont présentées dans le tableau suivant.

**Tableau 11** : Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la bithérapie antipsychotique de longue durée, selon la combinaison d'antipsychotiques reçue, en 2006

Combinaisons d'antipsychotiques	Utilisateurs (N)	%
Quétiapine–Rispéridone	1 755	15,73
Olanzapine–Quétiapine	1 238	11,10
Olanzapine–Rispéridone	896	8,03
Halopéridol–Olanzapine	581	5,21
Halopéridol–Quétiapine	539	4,83
Méthotriméprazine–Rispéridone	407	3,65
Halopéridol–Rispéridone	370	3,32
Méthotriméprazine–Olanzapine	347	3,11
Méthotriméprazine–Quétiapine	274	2,46
Loxapine–Olanzapine	270	2,42
Clozapine–Rispéridone	264	2,37
Loxapine–Quétiapine	218	1,95

Chez les 11 155 utilisateurs de la bithérapie antipsychotique de longue durée, nous avons observé :

- 129 types de combinaisons différentes;
- 4 402 personnes (39,46 %) qui ont reçu une combinaison de deux APA;
- 5 019 personnes (45 %) pour qui la bithérapie comprenait un APT et un APA;
- 780 personnes (7 %) pour qui la bithérapie comprenait deux APT;
- 854 personnes (7,65 %) qui utilisaient la clozapine;
- 15 types de combinaisons d'AP qui comprenaient de la clozapine.

En 2006, 69 294 personnes ont reçu une monothérapie antipsychotique de longue durée, c'est-à-dire qu'elles n'ont reçu qu'un seul AP pour au moins une période de 60 jours consécutifs ou plus, durant l'année. Le tableau suivant présente leur répartition, en ordre décroissant d'usage, selon l'AP reçu.

**Tableau 12 :** Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la monothérapie antipsychotique de longue durée, selon l'antipsychotique reçu, en 2006

Antipsychotiques	Utilisateurs (N)	%
Rispéridone	20 935	30,20
Olanzapine	17 180	24,80
Quétiapine	17 154	24,80
Halopéridol	3 051	4,40
Méthotriméprazine	2 997	4,30
Clozapine	1 563	2,30
Trifluopérazine	1 270	1,80
Perphénazine	1 117	1,60
Fluphénazine	888	1,30
Loxapine	739	1,10
Chlorpromazine	706	1,00
Zuclopenthixol	480	0,70
Pimozide	361	0,50
Flupenthixol	342	0,50
Prochlorpérazine	251	0,40
Piportil	108	0,20
Thioridazine	95	0,10
Thiopropérazine	29	0,04
Thiotixène	28	0,04
<b>Total</b>	<b>69 294</b>	<b>100,00</b>

Parmi les 69 294 utilisateurs de la monothérapie antipsychotique de longue durée :

- 81,4 % ont reçu une monothérapie avec un APA en 2006;
- la clozapine était peu utilisée (2,3 %).

Parmi les 81 718 utilisateurs d'AP de longue durée, en monothérapie ou en polythérapie, en 2006 :

- 148 personnes (0,2 %) ont reçu de la thioridazine, retirée du marché en 2005 par Santé Canada, mais qui peut être obtenue avec une approbation spéciale, pour les patients qui ont de bonnes réponses à cette thérapie;
- seulement 2 283 personnes (2,8 %) ont reçu de la clozapine.

### 5.3. Les utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée

En 2006, 42 429 personnes ont utilisé au moins un AP, sans épisode d'usage consécutif de 60 jours ou plus. Ces personnes pouvaient avoir reçu plus d'un AP en concomitance ou un à la suite de l'autre, ou avoir reçu plus de 60 jours de traitement en 2006 sans toutefois les avoir reçus de façon continue pour une telle période. Parmi ces personnes, 37 765 ont reçu seulement un AP et 4 664 en ont reçu plus d'un. Leur répartition est présentée dans le tableau suivant :

**Tableau 13** : Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée, selon le nombre d'antipsychotiques reçus, en 2006

Nombre d'antipsychotiques	Utilisateurs (N)	%
1	37 765	89,00
2	4 039	9,50
3	536	1,30
4	79	0,20
5	9	0,02
8	1	0,00
<b>Total</b>	<b>42 429</b>	<b>100,00</b>

#### 5.3.1. La polythérapie antipsychotique de courte durée

En 2006 :

- 664 personnes (11 %) ont reçu une thérapie de courte durée (de moins de 60 jours consécutifs), de façon concomitante ou non concomitante. Puisque ce groupe n'a pas été analysé en profondeur et qu'il pouvait comprendre des patients dont la thérapie avait commencé en 2005 ou se terminait en 2007, nous ne présentons pas les résultats relatifs à ce groupe en détail.

Toutefois, quelques résultats méritent d'être mentionnés :

- une personne a reçu 8 antipsychotiques différents sans que la clozapine ne soit prescrite une seule fois en 2006. Les AP reçus sont : le flupenthixol, la fluphénazine, l'halopéridol, la loxapine, la méthotriméprazine, l'olanzapine, le pimozide et la rispéridone;
- 9 personnes ont reçu 5 AP différents;
- 79 personnes ont reçu 4 AP différents;
- 536 personnes ont reçu 3 AP différents;
- 4 039 personnes ont reçu 2 AP différents au cours de l'année 2006.

### 5.3.2. La monothérapie antipsychotique de courte durée

Parmi les utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée, 37 765 personnes ont reçu un seul AP et leur répartition, en fonction de l'AP reçu, est donnée dans le tableau suivant.

**Tableau 14 :** Nombre (N) et proportion (%) d'utilisateurs de la thérapie antipsychotique de courte durée n'ayant reçu qu'un seul antipsychotique, selon l'AP reçu, en 2006

Antipsychotiques	Utilisateurs (N)	%
Quétiapine	11 145	29,50
Prochlorpérazine	8 182	21,70
Rispéridone	7 486	19,80
Olanzapine	6 263	16,60
Méthotriméprazine	1 470	3,90
Halopéridol	1 164	3,10
Chlorpromazine	450	1,20
Fluphénazine	321	0,90
Perphénazine	267	0,70
Trifluopérazine	252	0,70
Zuclopenthixol	180	0,50
Clozapine	173	0,50
Flupenthixol	136	0,40
Loxapine	133	0,40
Pimozide	91	0,20
Piportil	30	0,10
Thioridazine	21	0,10
Thiotixène	1	0,00
<b>Total</b>	<b>37 765</b>	<b>100,00</b>

Nous avons observé que parmi les utilisateurs de la monothérapie antipsychotique de courte durée, en 2006 :

- 25 067, soit 66,4 %, ont reçu des APA;
- l'APT le plus prescrit était la prochlorpérazine;
- 173, soit 0,5 %, ont reçu de la clozapine;
- 21, soit 0,1 %, ont reçu de la thioridazine.



## 6. DISCUSSION

### Prévalence générale

**Au Québec en 2006, la prévalence de l'usage des AP était de 4,4 % dans la population à l'étude, ce qui concorde avec les résultats de deux autres études publiées.**

En effet, Hamann et ses collaborateurs ont observé une prévalence d'usage des AP de 5,6 % dans une étude populationnelle rétrospective menée de 1999 à 2001. Cette étude, tout comme la nôtre, était basée sur les demandes de paiement des pharmaciens, mais elle a été conduite sur 25 millions d'Allemands<sup>90</sup>.

Dans le contexte canadien, peu d'études publiées nous permettent de comparer nos résultats. Une étude manitobaine, qui portait sur 90 % de la population de la province, rapporte une prévalence générale d'usage des AP de 2 % en 2006<sup>91</sup>. L'écart de 2,4 % entre nos données et celles de l'étude manitobaine est probablement lié au fait que notre étude porte sur la population assurée par le régime public d'assurance médicaments (35 % de la population du Québec), où nous observons une surreprésentation de personnes prestataires de l'assistance-emploi (PAE), ayant théoriquement plus de problèmes de santé, en comparaison avec la population de l'étude manitobaine.

**Au Québec, la prévalence de l'usage des AP était de 12,6 % chez les PAE en 2006.** Comme mentionné plus haut, le poids relatif des PAE a certainement contribué au fait que la prévalence est légèrement plus élevée dans notre étude si on la compare à l'étude manitobaine. Une prévalence équivalente (14,5 %) à celle des PAE de notre étude a été observée en 2003 aux États-Unis, dans une population admissible à un programme d'assurance visant les personnes à faible revenu<sup>92</sup>.

*Prévalence de la polythérapie :*

**La polythérapie est présente au Québec et partout dans le monde même si très peu d'études randomisées et à double insu appuient l'efficacité et l'innocuité de l'usage de plusieurs AP en concomitance<sup>36, 43, 47-49</sup>.** En effet, **12 424 utilisateurs d'AP (10 %) ont reçu une polythérapie antipsychotique de longue durée.** Cette pratique semble donc être adoptée par certains cliniciens pour le traitement de la schizophrénie ou d'autres maladies psychiatriques psychotiques ou non psychotiques.

La proportion des utilisateurs d'AP qui recevaient une polythérapie antipsychotique dans notre étude (10 %) se trouve dans l'intervalle de 5 % à 18 %, observée par Stahl, dans une revue de 54 études sur la polythérapie antipsychotique. Cette revue scientifique portait sur 124 études menées partout dans le monde et avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la polythérapie antipsychotique comparée à la monothérapie, chez les patients traités en externe<sup>35</sup>.

Même si la prévalence de la polythérapie antipsychotique varie selon les types de populations à l'étude, selon le milieu de traitement (intra-hospitalier ou en externe) et aussi selon les méthodes utilisées pour définir ce qu'on entend par polythérapie antipsychotique, il demeure intéressant de comparer la prévalence observée dans la présente étude à celle d'autres études.

*Proportion d'usage de 2 AP et plus en concomitance dans le monde, selon la méthode utilisée :*

- De façon instantanée (cross-sectional) et sans égard à la durée de concomitance

Aux États-Unis, l'étude transversale et rétrospective de Kogut et de ses collaborateurs rapporte une prévalence d'usage de la polythérapie antipsychotique de 10 % pour des utilisateurs traités en externe (31 % âgés de 65 ans et plus)<sup>92</sup>. Dans CATIE, la proportion d'usage de 2 AP chez les 1 380 patients traités pour la schizophrénie était de 6 %. Les auteurs ont cependant reconnu que la prévalence pourrait être sous-estimée à cause de la sélection des patients<sup>99</sup>.

En Australie, la proportion d'usage était de 13,5 % dans une population ayant 63 % de patients atteints de schizophrénie et traités en externe<sup>94</sup>.

En Belgique, une proportion de 15,8 % a été déterminée dans une population formée seulement de patients atteints de schizophrénie traités en externe<sup>93</sup>.

Au Japon, jusqu'à 50 % des patients traités en externe<sup>50</sup> et 90 % des patients hospitalisés, atteints de schizophrénie<sup>100</sup>, recevraient une polythérapie antipsychotique.

- Pour une durée d'au moins 14 jours

En Allemagne, Hamann et ses collaborateurs ont observé que 59,7 % de leurs utilisateurs d'AP étaient sous polythérapie<sup>90</sup>; ce qui représente beaucoup plus que ce que l'on observe dans notre échantillon (17,1 %) avec une durée de 15 jours sans aucune discontinuité dans l'approvisionnement.

- Pendant 60 jours consécutifs et plus

Aux États-Unis, des études de cohortes rétrospectives rapportent que 6 % d'utilisateurs d'AP en externe recevaient une polythérapie dans l'année suivant le début de la thérapie<sup>38, 88</sup>. Une autre étude nous apprend que 23 % des patients atteints de schizophrénie ont reçu une polythérapie antipsychotique<sup>89</sup>. Nous observons donc des résultats divergents, même si les durées d'observation sont identiques, du fait que les populations soient différentes.

*Les risques associés aux AP :*

**Parmi les utilisateurs d'AP de notre étude, 79,6 % ont reçu au moins un APA, et ce, malgré le fait que les APA ont été récemment associés à certains effets secondaires importants**<sup>3, 21, 55, 57, 58, 64, 66, 69, 72, 87</sup>. Cette observation est toutefois en accord avec les recommandations à l'effet d'utiliser les APA, sauf la clozapine, en première ligne de traitement des troubles psychiatriques pour tous les âges<sup>8, 14, 15, 79, 95-97</sup>.

*Les choix de prescription d'AP ne sont pas toujours basés sur des données probantes :*

À notre connaissance, aucune étude n'a porté sur les bénéfices et les risques de l'usage concomitant de 3 ou 4 AP ou plus, sur une longue période de temps. Ce type de polythérapie antipsychotique a pourtant été utilisé par 1 269 personnes de notre cohorte, ce qui représente 10,2 % du total des personnes (12 424) sous polythérapie antipsychotique de longue durée.

Selon un des experts consultés, les résultats concernant la polythérapie antipsychotique dans notre étude ne sont pas surprenants. Ils sont consistants avec la progression continue, depuis ces dernières décennies, de la polythérapie en psychiatrie, ce qui comprend aussi la polythérapie antipsychotique<sup>34</sup>. Toutefois, selon plusieurs de nos experts, la tendance actuelle est à l'utilisation d'un seul ou de 2 AP combinés et seulement en cas de non réponse ou si la réponse est partielle. Rien ne justifie l'usage de 3 ou 4 AP concomitants.

Il n'y a qu'un petit nombre d'études qui fournissent des évidences pour soutenir l'efficacité des combinaisons de 2 AP dans les formes résistantes de psychoses. Les lignes directrices canadiennes et américaines sur l'usage des AP n'appuient pas l'usage régulier de la polythérapie AP<sup>6, 7</sup>.

**Parmi les 11 155 utilisateurs de la bithérapie antipsychotique de longue durée, seulement 1 316 (11,8 %) recevaient une combinaison dont l'efficacité est soutenue par la documentation scientifique.** La combinaison de la clozapine et d'un autre AP qui complète son profil pharmacodynamique et pharmacocinétique, comme l'halopéridol ou la trifluopérazine<sup>37</sup>, a été observée auprès de 125 et 17 utilisateurs de la bithérapie antipsychotique respectivement, ce qui représente 1,3 % du total des 11 155 utilisateurs de la bithérapie antipsychotique.

La combinaison appuyée par l'étude de Stahl<sup>36</sup>, soit la clozapine et la chlopromazine, a été observée chez seulement 14 des personnes sous bithérapie, ce qui représente 0,1 % du total de la bithérapie.

Une autre combinaison, la clozapine et la rispéridone, dont l'efficacité a été démontrée dans une étude<sup>49</sup> mais infirmée dans une autre<sup>43</sup>, a été utilisée chez 264 (2,4 %) des 11 155 utilisateurs de la bithérapie, usage plus élevé que celui observé aux États-Unis dans une population de patients atteints de schizophrénie (1,6 %) <sup>98</sup>.

La combinaison de l'olanzapine et de la rispéridone, utilisée par 896 (8 %) des personnes sous bithérapie antipsychotique, a été observée au Japon par Suzuki et ses collaborateurs au cours d'une petite étude ouverte. Les auteurs ont souligné que la polythérapie antipsychotique peut parfois être bénéfique pour une partie des patients, mais au prix d'effets indésirables<sup>101</sup>.

L'usage de la combinaison de l'olanzapine et de la rispéridone, dans notre population à l'étude, se rapproche de celle observée aux États-Unis, où 9,4 % des patients vétérans souffrant de schizophrénie l'ont utilisée pour une période de 90 jours<sup>98</sup> ou plus.

La combinaison d'AP en polythérapie de longue durée qui a été la plus fréquente dans notre étude est la combinaison de la quétiapine et de la rispéridone, suivie par la combinaison de l'olanzapine et de la quétiapine, soit respectivement 15,7 % et 11,1 % du total d'utilisateurs de la bithérapie antipsychotique. Ces deux combinaisons ont été utilisées par plus du quart des patients (26,8 %) suivant une bithérapie antipsychotique de longue durée, malgré l'absence d'études soutenant leur usage.

Pour toutes les autres combinaisons d'AP utilisées dans notre étude et dont nous n'avons pas fait mention ici, à notre connaissance, aucune étude ne soutient leur utilisation.

## 6.1. Forces et limites de l'étude

La principale force de la présente étude descriptive a été la taille importante de la population observée, qui donne une bonne image de l'usage des AP à la grandeur du Québec.

Toutefois, cette population est restreinte aux personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments, soit environ 35 % de la population du Québec. Les personnes couvertes par une assurance médicaments privée ne sont donc pas représentées, ce qui peut avoir un effet sur la validité externe de l'étude. Comme mentionné dans le texte, la proportion de personnes à faible revenu est plus grande, ce qui pourrait laisser supposer que les personnes plus sévèrement atteintes par la maladie se trouvent assurées par le secteur public. Les prévalences d'usage trouvées dans notre étude pourraient donc ne pas s'appliquer à la population générale du Québec ou à celle des personnes assurées par une assurance médicaments privée.

Les données utilisées pour mesurer l'usage des médicaments sont des données de facturation. Elles ne garantissent donc pas que les ordonnances de médicaments facturées à la RAMQ aient réellement été consommées par le patient. De plus, la non-disponibilité de renseignements cliniques sur la personne empêche tout jugement sur la sévérité de la maladie. La nature transversale de l'étude ne permet pas non plus de tenir compte de l'historique médical des personnes.

La méthodologie utilisée a pu faire en sorte que le nombre de personnes sous polythérapie de longue durée ait pu être sous-estimé. En effet, les analyses ne portaient que sur l'année 2006; il est donc possible que des personnes aient pu commencer un épisode de polythérapie antipsychotique au cours de l'année 2005, qui s'est achevé dans les 59 premiers jours de 2006, ou commencer un épisode de polythérapie antipsychotique dans les 59 derniers jours de 2006. Ces personnes auraient donc été comptabilisées dans la catégorie de la polythérapie antipsychotique de courte durée. Pour qu'un utilisateur ait été considéré comme faisant usage d'une polythérapie antipsychotique de longue durée, il devait avoir reçu plus d'un AP de façon concomitante pour une période de 60 jours consécutifs ou plus. Cette façon de procéder très conservatrice a fait en sorte que les personnes qui faisaient réellement usage de plus d'un AP à la fois, mais qui ont retardé de quelques jours leur renouvellement chaque mois, n'ont donc pas été comptabilisées dans ces groupes.

## 6.2. Conclusion

À notre époque de médecine factuelle, **la rareté des données probantes de qualité en santé mentale est frappante**. En conséquence, les professionnels de la santé mentale n'arrivent pas à obtenir de l'information utile pour appuyer leurs décisions cliniques. Le directeur des *National Institutes of Mental Health* des États-Unis décrit cette situation comme « le malheureux état actuel de la psychiatrie » où « trop d'études offrent des résultats peu pertinents pour la pratique et trop peu de cliniciens ont une pratique qui repose sur des résultats de recherche ». Le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires, qui touchent environ 1 % de la population canadienne (environ 300 000 Canadiens pour chaque maladie), en est donc certainement affecté<sup>102</sup>.

Les cliniciens qui prescrivent une polythérapie antipsychotique à leurs patients devraient donc le faire avec prudence. Ils sont invités à adopter un système structuré de surveillance et à mettre en place des collaborations avec les médecins de famille, les autres spécialistes et les autres professionnels de la santé, principalement les pharmaciens, afin d'améliorer les soins pour ces patients<sup>56</sup>.

Les résultats de la présente étude (volet 1) nous portent à un questionnement sur les différentes raisons pouvant expliquer l'usage de plusieurs AP en concomitance, notamment en ce qui concerne les combinaisons de plus de 2 AP. Cela laisse supposer une efficacité limitée des agents antipsychotiques et révèle les tentatives des médecins de trouver des solutions à des maladies psychiatriques sévères.

Afin d'améliorer cette situation, il faut notamment exiger que des études conduisant à des niveaux de preuve suffisants se fassent dans ce domaine. Il faut aussi favoriser les échanges et l'enseignement basés sur des données scientifiques valides. Certains experts consultés ont recommandé qu'une justification thérapeutique soit ajoutée sur l'ordonnance pour les patients nécessitant un traitement particulier, comme lorsque 2 AP ou plus sont prescrits en concomitance de façon régulière. Aussi, un suivi serré des effets secondaires du traitement de ces patients devrait être effectué et documenté.

Pour ces raisons, et après consultation d'un groupe d'experts en psychiatrie, le Conseil du médicament compte solliciter la collaboration de l'Association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ), du Collège des médecins du Québec (CMQ), de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ) et de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ), ainsi que d'autres partenaires concernés, relativement à la création d'un outil d'aide à la décision ayant pour objectif l'usage optimal des antipsychotiques.



## 7. RÉFÉRENCES

1. Lalonde Pierre; Aubut Jocelyn GFec. *Psychiatrie clinique. Une approche bio-psycho-sociale*, tome II. 2001;2(2001):1102-80.
2. Schnell BD, Lee; Gin, AS; Grymonpré, R; Johnson, David W. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. 2007.
3. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol* 2004;4(1):53-7.
4. Koda-Kimble MA YLY. *Applied Therapeutics The Clinical Use of Drugs*. Seventh edition ed: 2001 Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
5. Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2017-28.
6. Lehman AF LJ. Practice Guideline for the Treatment of patients with schizophrenia, (American), second edition. *The American Journal of Psychiatry* 2004;second edition(feb 2004):3-74.
7. Addington D, Bouchard R, Goldberg J, Honer B, Malla A, Norman R. Clinical Practice Guideline (Canadian). *The Canadian Journal of Psychiatry* 2005;50(supplement 1):7s-43s.
8. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 2:5-99; discussion 100-2; quiz 3-4.
9. Bezchlibnyk-Butler KZ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs- 17-th revised edition*. 2007:82-144.
10. Chiles JA, Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Krasnoff AS, Shon SS. The Texas Medication Algorithm Project: development and implementation of the schizophrenia algorithm. *Psychiatr Serv* 1999;50(1):69-74.
11. Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, Crismon ML, Rush AJ, Shon SP. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):649-57.
12. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, et al. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30(3):627-47.
13. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 12:5-19.
14. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. *J Clin Psychiatry* 2004;65(4):500-8.

15. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1751-62.
16. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9657):31-41.
17. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A Meta-Analysis of Head-to-Head Comparisons of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008.
18. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68(2):e04.
19. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(10):1079-87.
20. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353(12):1209-23.
21. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res* 2005;80(1):45-53.
22. Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006;163(12):2080-9.
23. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):611-22.
24. Swartz MS, Perkins DO, Stroup TS, et al. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):428-36.
25. Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, et al. What CATIE found: results from the schizophrenia trial. *Psychiatr Serv* 2008;59(5):500-6.
26. Nasrallah HA, Meyer JM, Goff DC, et al. Low rates of treatment for hypertension, dyslipidemia and diabetes in schizophrenia: data from the CATIE schizophrenia trial sample at baseline. *Schizophr Res* 2006;86(1-3):15-22.

27. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(6):633-47.
28. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(4):600-10.
29. Owens DC. What CATIE Did: Some Thoughts on Implications Deep and Wide. *Psychiatr Serv* 2008;59(5):530-3.
30. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* 2007;89(1-3):211-24.
31. Lewis SW, Davies L, Jones PB, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10(17):iii-iv, ix-xi, 1-165.
32. Covell NH, Finnerty MT, Essock SM. Implications of CATIE for mental health services researchers. *Psychiatr Serv* 2008;59(5):526-9.
33. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(5):321-2.
34. Shriqui C. Polypharmacie en psychiatrie: nouvelles tendances, vieilles mœurs. *L'information psychiatrique* 2005;81, no 2(février 2005):101-9.
35. Stahl SM. Focus on antipsychotic polypharmacy: evidence-based prescribing or prescribing-based evidence? *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(2):113-6.
36. Stahl SM, Grady MM. A critical review of atypical antipsychotic utilization: comparing monotherapy with polypharmacy and augmentation. *Curr Med Chem* 2004;11(3):313-27.
37. Kennedy NB, Procyshyn RM. Rational antipsychotic polypharmacy. *Can J Clin Pharmacol* 2000;7(3):155-9.
38. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998-2003. *Clin Ther* 2007;29(1):183-95.
39. Patrick V, Schleifer SJ, Nurenberg JR, Gill KJ. Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatr Serv* 2006;57(1):21-3.
40. Biancosino B, Barbui C, Marmai L, Dona S, Grassi L. Determinants of antipsychotic polypharmacy in psychiatric inpatients: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(6):305-9.

41. Barbui C, Nose M, Mazzi MA, et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(6):355-62.
42. Ito H, Koyama A, Higuchi T. Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *Br J Psychiatry* 2005;187:243-7.
43. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354(5):472-82.
44. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(4):369-73.
45. Conley RR, Kelly DL. Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50(11):898-911.
46. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the Addition of a Second Antipsychotic Drug Improve Clozapine Treatment? *Schizophr Bull* 2008.
47. Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan WW. Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99 Suppl:S87-91.
48. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997;171:569-73.
49. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):130-6.
50. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, et al. Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7(2):133-42.
51. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. *Can J Psychiatry* 2001;46(4):334-9.
52. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002;28(1):75-84.
53. Megna JL, Kunwar AR, Mahlotra K, Sauro MD, Devitt PJ, Rashid A. A study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe and persistent mental illness. *J Psychiatr Pract* 2007;13(2):129-37.

54. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004;161(4):700-6.
55. Saari KM, Lindeman SM, Viilo KM, et al. A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia: the Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005;66(5):559-63.
56. Cohn TA, Sernyak MJ. Metabolic monitoring for patients treated with antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51(8):492-501.
57. Hagg S, Lindblom Y, Mjorndal T, Adolfsson R. High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(2):93-8.
58. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res* 2005;80(1):19-32.
59. Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119(1):4-14.
60. Newcomer JW. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry* 2007;68 Suppl 1:20-7.
61. De Hert M, Schreurs V, Sweers K, et al. Typical and atypical antipsychotics differentially affect long-term incidence rates of the metabolic syndrome in first-episode patients with schizophrenia: a retrospective chart review. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):295-303.
62. Correll CU, Harris JL, Pantaleon Moya RA, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Low-density lipoprotein cholesterol in patients treated with atypical antipsychotics: missed targets and lost opportunities. *Schizophr Res* 2007;92(1-3):103-7.
63. Mackin P, Bishop DR, Watkinson HM. A prospective study of monitoring practices for metabolic disease in antipsychotic-treated community psychiatric patients. *BMC Psychiatry* 2007;7:28.
64. Meyer JM, Davis VG, Goff DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008;101(1-3):273-86.
65. Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1334-49.
66. Joukamaa M, Heliovaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *Br J Psychiatry* 2006;188:122-7.

67. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177:212-7.
68. Bar KJ, Koschke M, Boettger MK, et al. Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;95(1-3):115-23.
69. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res* 2008.
70. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(12):1308-12.
71. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360(3):225-35.
72. Rasanen S, Hakko H, Viilo K, Meyer-Rochow VB, Moring J. Excess mortality among long-stay psychiatric patients in Northern Finland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2003;38(6):297-304.
73. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull* 2004;30(2):255-64.
74. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry* 2002;159(1):103-8.
75. Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *J Psychiatr Pract* 2005;11(6):369-78.
76. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001;62(7):545-51.
77. Chue P, Emsley R. Long-acting formulations of atypical antipsychotics: time to reconsider when to introduce depot antipsychotics. *CNS Drugs* 2007;21(6):441-8.
78. De Graeve D, Smet A, Mehnert A, et al. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2005;23 Suppl 1:35-47.
79. Kane JM, Eerdeken M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003;160(6):1125-32.
80. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, et al. Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(6):323-9.

81. Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1(2):129-39.
82. Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164(3):402-8.
83. Lambert MT, Griffith JM, Hendrickse W. Characteristics of patients with substance abuse diagnoses on a general psychiatry unit in a VA Medical Center. *Psychiatr Serv* 1996;47(10):1104-7.
84. Alphas L, Anand R, Islam MZ, et al. The international suicide prevention trial (interSePT): rationale and design of a trial comparing the relative ability of clozapine and olanzapine to reduce suicidal behavior in schizophrenia and schizoaffective patients. *Schizophr Bull* 2004;30(3):577-86.
85. Radomsky ED, Haas GL, Mann JJ, Sweeney JA. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 1999;156(10):1590-5.
86. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89(1-3):91-100.
87. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
88. Valuck RJ, Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R. How expensive is antipsychotic polypharmacy? Experience from five US state Medicaid programs. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2567-76.
89. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998-2000. *J Clin Psychiatry* 2004;65(10):1377-88.
90. Hamann J, Ruppert A, Auby P, Pugner K, Kissling W. Antipsychotic prescribing patterns in Germany: a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18(4):237-42.
91. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Kozyrskyj A, Sareen J, Enns MW. Utilization and costs of antipsychotic agents: a canadian population-based study, 1996-2006. *Psychiatr Serv* 2008;59(5):547-53.
92. Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of antipsychotic medication in a medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Manag Care Pharm* 2005;11(1):17-24.
93. Hanssens L, De Hert M, Wampers M, Reginster JY, Peuskens J. Pharmacological treatment of ambulatory schizophrenic patients in Belgium. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006;2:11.

94. Wheeler A. Atypical antipsychotic use for adult outpatients in New Zealand's Auckland and Northland regions. *N Z Med J* 2006;119(1237):U2055.
95. Molsinger CD, Perron GA, Lacy TJ. Use of atypical antipsychotic drugs in patients with dementia. *Am Fam Physician* 2003;67(11):2335-40.
96. Pogge DL, Young K, Insalaco B, Harvey PD. Use of atypical antipsychotic medications in adolescent psychiatric inpatients: a comparison with inpatients who did not receive antipsychotic medications during their stay. *Int J Clin Pract* 2007;61(6):896-902.
97. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(2):104-20.
98. Kreyenbuhl JA, Valenstein M, McCarthy JF, Ganoczy D, Blow FC. Long-term antipsychotic polypharmacy in the VA health system: patient characteristics and treatment patterns. *Psychiatr Serv* 2007;58(4):489-95.
99. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv* 2006;57(8):1094-101.
100. Ito C, Kubota Y, Sato M. A prospective survey on drug choice for prescriptions for admitted patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53 Suppl:S35-40.
101. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, et al. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2008.
102. Shuchman M, Hebert PC, Kale R, Sibbald B, Flegel K, MacDonald N. Bringing a research base to psychiatry. *Cmaj* 2008;178(10):1257-60.



[www.cdm.gouv.qc.ca](http://www.cdm.gouv.qc.ca)