

La polypharmacie expliquée

Par Philippe Vincent, pharmacien

Comment expliquer la polypharmacie que nous administrons à nos patients? À l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, les patients hospitalisés reçoivent en moyenne entre 3 et 5 psychotropes. Ceci représente le nombre moyen de fioles de médicaments que les patients doivent gérer chez eux.



	PREMIERS ÉPISODES PSYCHOTIQUES	TROUBLES PSYCHOTIQUES PROLONGÉS	TROUBLES PSYCHOTIQUES COMPLEXES ET RÉSISTANTS	TROUBLES ANXIEUX ET DE L'HUMEUR	GÉRONTO-PSYCHIATRIE	DÉFICIENCES INTELLECTUELLES
Médiane	1	2	3	3	3	4
Écart	1 à 3	1 à 5	1 à 7	1 à 7	1 à 7	1 à 7

Le tableau ci-dessus indique le nombre de psychotropes pris régulièrement (avec exclusion des antipsychotiques injectables à action prolongée) par programme.

Environ 75 % des usagers hospitalisés nécessitent un traitement antipsychotique, principalement pour la schizophrénie, le trouble schizoaffectif et la maladie affective bipolaire. De ceux-ci, 54,3 % prennent un seul antipsychotique, 39 % en reçoivent deux et 6,7 % en reçoivent trois.

Devant ces chiffres auxquels nous sommes confrontés au quotidien, il est normal de vouloir simplifier la pharmacothérapie de nos patients. Ce désir peut avoir plusieurs origines : la médecine factuelle, la sécurité, les demandes des patients, les échecs au traitement, la réponse partielle ou encore la complexité perçue par les intervenants, entre autres.

Quelles sont les causes de la polypharmacie ?

Les psychotropes fonctionnent relativement bien pour soulager les patients de leur détresse ou de leur désorganisation mentale¹. Il est normal qu'une personne souffrante, qui consulte un spécialiste de la santé mentale bienveillant, reçoive, entre autre, un psychotrope. Il est même désirable, si cette souffrance est multidimensionnelle ou difficile à soulager, que le spécialiste de la santé mentale bienveillant prescrive, entre autre, plus d'un psychotrope.

Cette pratique fonctionne bien lorsque les traitements sont individualisés à l'aide de la médecine factuelle, les recommandations d'experts ou de principes théoriques.

Principes théoriques

Le principe fondamental de la psychopharmacologie est que l'efficacité et la nocivité des psychotropes sont directement proportionnelles à la quantité qui est fixés aux sites d'action, lesquels sont généralement des récepteurs cellulaires ou des protéines intracellulaires. Cette fixation s'appelle le mécanisme d'action. La plupart des psychotropes en ont plusieurs. Ceux-ci ne sont pas toujours directement liés à l'efficacité², mais sont généralement responsables d'effets indésirables. Par exemple, l'olanzapine assèche la bouche, car elle bloque le récepteur de l'acétylcholine M1, mais ce blocage n'a aucun effet thérapeutique. Par ailleurs, il est théoriquement possible de combiner des mécanismes d'action provenant de plusieurs médicaments pour obtenir des résultats thérapeutiques identiques. D'après ces principes théoriques, nous pouvons prévoir l'efficacité et la sécurité des psychotropes d'après la charge totale des mécanismes d'action, qu'ils proviennent d'un seul ou de plusieurs médicaments.

Une autre théorie pouvant expliquer la polypharmacie est la non-réponse ou la réponse partielle au traitement. L'expérience clinique supporte que la réponse à un psychotrope est variable selon les individus et qu'il est difficile d'en prévoir les effets. Nous avons souvent

l'impression d'essayer un trousseau de clés pour ouvrir la porte mystère sur l'âme et la souffrance du patient. Ce problème est ésotérique, certes, car il n'y a pas d'explication unifiée dans la littérature scientifique. Cependant, certaines pistes de réflexion sont avancées, permettant d'expliquer la non-réponse au traitement.

D'abord, il se peut que la concentration de médicament soit faible au site d'action, dû à une faible pénétration de la barrière hématoencéphalique, une faible concentration plasmatique, ou un métabolisme accéléré au cerveau, au foie ou aux reins. De plus, les psychotropes peuvent induire ou inhiber le métabolisme par les cytochromes dans le cerveau, ce qui peut modifier l'équilibre dans les neurotransmetteurs et les neurohormones³. C'est pourquoi la dose prescrite de la majorité des psychotropes explique seulement un faible pourcentage de l'effet thérapeutique à cause de la variabilité interindividuelle des concentrations sanguines résultantes dans le cerveau⁴.

Une deuxième explication est que les effets pharmacologiques des psychotropes varient en fonction de la génétique des patients^{5,6}. Ceci implique que certains gènes et récepteurs sont activés ou inhibés différemment chez deux personnes qui prennent le même médicament. Au niveau physiopathologique, il se peut aussi que les effets pharmacologiques des psychotropes soient court-circuités par des seconds messagers intracellulaires encore inconnus de la science.

Toutefois, les interactions pharmacocinétiques ne contribuent pas significativement au problème de la non-réponse, car elles sont rares entre les psychotropes, à l'exception de certains ISRS et anticonvulsivants qui peuvent en provoquer.

Finalement, des recommandations d'experts et certaines grandes études sont en faveur de la polypharmacie en cas de réponse partielle au traitement.

Recommandations d'experts et médecine factuelle

Traitement de la maladie affective bipolaire – Les associations de psychotropes pour le traitement et le maintien de la maladie affective bipolaire sont et seront toujours bien documentées, car l'indication officielle d'adjuvant au valproate et au lithium doit être obligatoirement étudiée.

En effet, l'algorithme de traitement du CANMAT pour la maladie affective bipolaire propose dès la 2^e ligne de traitement d'ajouter un adjuvant ou de substituer par une autre classe thérapeutique⁷.

De plus, la maladie affective bipolaire étant une maladie à deux pôles de souffrance, il est pratiquement normal que les patients prennent des médicaments qui traitent les deux pôles. Malheureusement, seulement deux psychotropes peuvent être utilisés en monothérapie pour toutes les phases de la maladie : le lithium et la quétiapine.

Dépression – La bithérapie pour la dépression majeure est défendable une fois sur deux.

La grande étude STAR*D avait pour but d'identifier un algorithme de traitement optimal pour la population souffrant d'un premier échec au traitement. Les résultats sont équivoques : ajouter un médicament ou substituer par un autre sont des stratégies comparables tant au niveau de l'efficacité que de la sécurité⁸. L'algorithme de traitement CANMAT pour le traitement pharmacologique de la dépression propose aussi d'ajouter un adjuvant en cas de réponse partielle au traitement⁹.

Schizophrénie – Une méta-analyse de Correll et al. a évalué la différence d'efficacité entre la monothérapie et la bithérapie¹⁰. Elle a recensé 19 études pour 1 216 participants dont 88,3% étaient hospitalisés et 89,6% en phase chronique : 11 des 19 études comparaient la clozapine en monothérapie versus bithérapie. Le nombre de patients à traiter pour obtenir une réponse clinique était de sept. Au niveau de la sécurité, les données étaient insuffisantes pour les joindre ensemble dans une méta-analyse. Le seul facteur prédictif d'une réponse en ce qui concerne nos patients est l'usage de la clozapine en bithérapie.

Par ailleurs, plusieurs facteurs influençant la réponse ne font pas partie de notre pratique clinique habituelle,

notamment de débiter deux antipsychotiques en même temps ou encore d'utiliser des doses plus faibles lorsque deux antipsychotiques sont combinés.

Les auteurs concluent que, malgré ces résultats, les analyses de sensibilité incitent à la prudence et qu'il faudrait seulement réserver la bithérapie aux patients fortement malades, surtout que l'ampleur des risques encourus est inconnue.

Par contre, toutes les lignes directrices du monde recommandent d'utiliser la monothérapie antipsychotique pour traiter les troubles psychotiques et de réserver la bithérapie seulement en cas d'échec à la clozapine, faute de nouvelles molécules prometteuses¹¹.

Diagnostics multiples – Beaucoup de patients ont une souffrance multidimensionnelle et ont plus d'un diagnostic. Par exemple, il est rationnel qu'un patient schizophrène faisant une dépression reçoive un antidépresseur en plus de son antipsychotique, ou une benzodiazépine s'il souffre d'insomnie.

Le revers de la médaille

Certains facteurs liés à notre système de soins favorisent la polypharmacie : la sévérité de la maladie de nos patients de 3^e ligne (aiguë et chronique), l'abus de substances autour et à l'intérieur de l'hôpital, les pressions administratives pour les congés qui augmentent la charge de travail, les changements de prescripteurs pendant les transferts de soins qui diminuent la période d'observation de l'efficacité, et la représentation des compagnies pharmaceutiques¹².

Effets secondaires

La médecine factuelle sur les effets néfastes de la polypharmacie est pauvre. Il faut extraire des hypothèses à partir d'étude réalisées pour d'autres raisons.

La méta-analyse de Correll, mentionnée plus haut, n'a pas trouvé de différence en terme d'effets secondaires rapportés par les patients, à l'exception d'une élévation de la prolactine lorsque la rispéridone ou le sulpiride sont utilisés en bithérapie¹⁰.

Une étude épidémiologique de 11 ans regroupant plus de 66 881 patients n'a pas démontré que la polypharmacie antipsychotique était plus néfaste pour le risque de mort ou le risque de décès par maladie cardiovasculaire¹³.

Les réactions extrapyramidales sont proportionnelles à la dose totale d'antipsychotique. Ainsi, lorsque deux antipsychotiques sont utilisés, le risque s'additionne¹⁴. Une revue d'utilisation des antipsychotiques, effectuée par le département de pharmacie, a effectivement démontré que la charge antipsychotique double ou triple lorsque deux ou trois antipsychotiques sont prescrits. Toutefois,

puisque les antipsychotiques ont des mécanismes d'action similaire, les effets secondaires ne s'additionnent pas toujours.

Le risque relatif de développer un diabète fut rapporté dans une étude rétrospective de 345 937 patients sur une période de 10 ans. Il était de 1,48 (IC 95% : 1,44–1,51) avec un antipsychotique, 1,68 (IC 95% : 1,61–1,76) avec deux antipsychotiques et 1,96 (IC 95% : 1,82–2,10) avec trois antipsychotiques. Ces différences sont statistiquement significatives mais cliniquement difficile à interpréter¹⁵.

Les risques d'effets secondaires avec la polypharmacie dans le traitement de la maladie affective bipolaire s'étudient différemment. Les stabilisateurs de l'humeur sont souvent donnés ensembles, et puisque leurs mécanismes d'action sont différents, les effets secondaires s'additionnent toujours. Dans le traitement de la dépression, l'addition de médicaments d'une autre classe pharmacologique (lithium, buspirone) fut associé à deux fois plus d'effets indésirables dans la grande étude STAR*D.

Malgré que la médecine factuelle est pauvre, nous pouvons affirmer avec certitude que les effets secondaires idiosyncrasiques (allergiques) s'additionnent à chaque nouvelle molécule. Ces effets, qui causent souvent des défaillances d'organes, sont les plus néfastes et les plus mortels, mais heureusement les plus rares.

La non-adhésion augmente généralement avec la complexité du traitement médicamenteux, mais ceci ne fut jamais étudié en psychiatrie. Elle crée un cercle vicieux dans lequel la non-réponse au traitement occasionne une augmentation de dose ou une polypharmacie.

Finalement, les coûts de la polypharmacie sont jusqu'à trois fois plus élevés selon la littérature.

La trajectoire de réponse au traitement à l'IUSMM est inconnue pour toutes les maladies. Une étude descriptive pourrait en montrer le point de départ.

Enfin, le principal argument pour limiter la polypharmacie pour nos patients est le manque de données sur la sécurité et l'efficacité à long terme. En tant qu'Institut, nous devons montrer l'exemple et améliorer les standards de pratiques par l'innovation. 🏆

Références

1. Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. The British Journal of Psychiatry. 2012 Feb 1;200(2):97–106.
2. Andrade C. Antidepressant action of atypical antipsychotics: focus on ziprasidone monotherapy, with a few twists in the tale. J Clin Psychiatry. 2013.
3. Miksys S, Tyndale RF. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. J Psychiatry Neurosci. 2013 May;38(3):152–63.

- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep 27;44(06):195–235.
- Malhotra AK, Zhang J-P, Lencz T. Pharmacogenetics in psychiatry: translating research into clinical practice. *Mol. Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2011 Nov 15;17(8):760–9.
- Boks MP, de Jong NM, Kas MJH, Vinkers CH, Fernandes C, Kahn RS, et al. Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology. *Epigenetics*. 2012 Jan 1;7(1):20–8.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*. 2013 Feb;15(1):1–44.
- Mark Sinyor MD, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Canadian journal of psychiatry*. 2010;55(3):126–35.
- Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal of Affective Disorders*. 2009 Oct;117 Suppl 1(S1):S26–S43.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bulletin*. 2009 Mar;35(2):443–57.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*. 2012 Jul;13(5):318–78.
- Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic Polypharmacy. *Psychiatric Clinics of North America*. 2012 Sep;35(3):661–81.
- Tiihonen J, Lönqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009 Aug 22;374(9690):620–7.
- Lochmann van Bennekom MW, Gijsman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*. 2013 Mar 21;27(4):327–36.
- Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct;197(4):266–71.

Une question d'hormone!

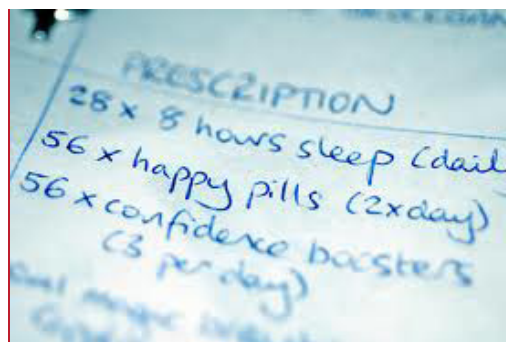
Par Julie Charbonneau, pharmacienne

La prolactine est une hormone sécrétée par les cellules lactotrophes de la glande pituitaire antérieure. Son rôle principal est le développement des seins lors de la grossesse et de la lactation lors de l'allaitement. La sécrétion de prolactine est pulsatile et est influencée par plusieurs facteurs physiologiques comme le sommeil, le stress et les estrogènes.

Plusieurs mécanismes sont en place pour contrôler les niveaux physiologiques de prolactine. Le mécanisme de contrôle le plus dominant est l'inhibition par la dopamine au niveau des récepteurs D₂.

Qu'est-ce qu'une hyperprolactinémie ?

Une hyperprolactinémie est une augmentation des concentrations sériques de prolactine au-delà des valeurs normales prévues pour le fonctionnement de l'organisme.



Si < 50 mcg/L : probablement insuffisance rénale, test non à jeun, trauma, période post-ictal, exercice, cirrhose et hypothyroïdie.

Si < 100 mcg/L : probablement cause médicamenteuse.

Si > 250 mcg/L : probablement prolactinome.

Si > 500 mcg/L : probablement macroprolactinome.

Symptômes

Les symptômes seront différents selon le sexe. Chez l'homme, les symptômes seront des dysfonctions sexuelles, la diminution de la libido, de la gynécomastie et rarement de la galactorrhée. Ces symptômes seront dépendants du niveau de prolactine sérique.

TABEAU 1 - Causes possibles d'hyperprolactinémie

Physiologie	Grossesse, allaitement, période post-partum, stress
Pathologie	Test non à jeun, exercice excessif, antécédent de chirurgie thoracique ou trauma, insuffisance rénale, cirrhose, période post-ictal (1-2h après convulsion), hypothyroïdie primaire, adénome de la glande pituitaire (prolactinome)
Médicaments	Antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antipsychotiques 1 ^{re} génération [halopéridol, zuclopenthixol, perphénazine], rispéridone, palipéridone, métoclopramide, dompéridone, antagoniste H ₂ , vérapamil, estrogènes, antiandrogènes, opioïdes

Causes

Différentes causes sont associées à la présence d'une hyperprolactinémie (voir tableau 1).

En présence d'un prolactinome, d'autres symptômes sont présents comme des céphalées et des troubles visuels. Selon les données de la littérature, le niveau de prolactine sérique peut aider à déterminer quelle est la cause la plus probable.

Chez la femme préménopausée, les troubles menstruels seront aussi fonction du niveau de prolactine sérique (voir tableau 2).

Chez la femme ménopausée, elle ne présentera aucun symptôme en raison de l'arrêt du cycle menstruel. Par contre, si l'hyperprolactinémie est associée à un prolactinome, alors elle présentera des céphalées et des troubles visuels.

TABEAU 2 - Impact de la prolactine sur les troubles menstruels

Hyperprolactinémie	Femme préménopausée
20-50 mcg/L	Pas nécessairement trouble menstruel
50-100 mcg/L	<ul style="list-style-type: none"> • Aménorrhée • Oligoménorrhée (diminution quantitative des règles)
> 100 mcg/L	<ul style="list-style-type: none"> • Hypogonadisme • Aménorrhée • Bouffées de chaleur • Sécheresse vaginale

Conséquences

Chez la femme, une des conséquences de l'hyperprolactinémie est l'infertilité et ce, en raison des dysfonctions sexuelles et des troubles menstruels associés. À moyen et long terme, les risques de souffrir d'ostéoporose sont augmentés.

Chez les hommes, les dysfonctions sexuelles peuvent également conduire à de l'infertilité. À long terme, à l'instar des femmes, les hommes peuvent souffrir d'ostéoporose. De plus, les hommes pourront avoir une perte musculaire.


Traitement

En présence d'une hyperprolactinémie asymptomatique, un suivi étroit est approprié, sinon, le traitement dépendra de la cause sous-jacente identifiée. Généralement, la prolactine se normalise dans les premières semaines suivant le début du traitement. Effectuer un nouveau dosage un mois après le début de la thérapie facilite le monitoring et permet de faire des ajustements rapides.

Dans le cas d'un trouble pathologique, par exemple une tumeur, les options possibles sont la chirurgie, la radiothérapie ou les agonistes dopaminergiques comme la bromocriptine ou la cabergoline.

En présence d'une hyperprolactinémie induite par un traitement pharmacologique, l'arrêt de la médication en cause est souhaité. Étant donné le risque de réapparition des symptômes dépressifs/psychotiques lors d'une modification dans la thérapie pharmacologique, il est recommandé de soupeser les risques versus les bénéfices d'arrêter ou de diminuer le médicament concerné ou de changer pour un autre antipsychotique qui est moins à risque (aripiprazole, quétiapine, olanzapine). Quelquefois l'ajout de l'aripiprazole à la thérapie antipsychotique peut aider à normaliser le niveau de prolactine.

Qu'est-ce qui se fait à l'institut ?

Le CMDP a publié des lignes directrices disponibles sur intranet en se basant sur les dernières recommandations de la littérature médicale. Pour faciliter le diagnostic et la prise en charge, il est maintenant recommandé d'effectuer un dosage de la prolactine avant de débuter le traitement pharmacologique. En présence d'une valeur élevée, il est conseillé de doser la prolactine une nouvelle fois une semaine plus tard. Une consultation en médecine interne ou en endocrinologie est recommandée en cas de doute sur la cause ou pour obtenir une expertise additionnelle. 

Références

1. Voicu V, Medvedovici A., Ranetti AE., Radulescu FS. *Drug-induced hypo- and hyperprolactinemia : mechanisms, clinical and therapeutic consequences*. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013; avril 21:1-14.
2. Shenenberger D. *Hyperprolactinemia*. Medscape reference. [En ligne] Adresse URL: <http://emedicine.medscape.com/article/121784-overview> (page consultée le 25 avril 2013)
3. Peveler RC, Brandford D, Citrome L et coll. *Antipsychotics and hyperprolactinaemia: clinical recommendations*. J Psychopharmacol 2008; 22(2): 98-103.
4. Snyder PJ. *Clinical manifestations and diagnosis of hyperprolactinemia*. Uptodate. [En ligne] Adresse URL: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hyperprolactinemia?source=search_result&search=hyperprolactinemia&selectedTitle=2~141 (page consultée le 25 avril 2013)
5. Snyder PJ. *Treatment of hyperprolactinemia due to lactotroph adenoma and other causes*. Uptodate. [En ligne] Adresse URL: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperprolactinemia-due-to-lactotroph-adenoma-and-other-causes?source=search_result&search=hyperprolactinemia&selectedTitle=3~141 (page consultée le 25 avril 2013)

Quelques blagues pour mieux avaler la pilule !

- J'ai de la misère à marcher à cause de mon nerf asiatique !
- J'ai un ongle d'orteil incarcéré !
- Mon mari prend une quantité gastronomique de médicaments !
- Je dois passer une Colombo-scopie.
- J'ai passé un ketchup complet à l'hôpital.
- Mon cardiologue m'a posé un pince-main-cœur.
- Mon médecin m'a dit que j'ai une hernie fiscale.
- Il fait chaud dans votre pharmacie, on se croirait dans un zona.
- Je veux un remède de cheval, pour aller à la selle.
- On m'a dit que vous aviez de la pommade à l'harmonica.
- Avez-vous la pilule du surlendemain ?
- Que dois-je faire, mon fils fait une érection allergique ?
- J'ai de la schizophrénie panoramique.
- Je ne veux pas d'une injection intravénéuse.

