

Dosage sérique des antipsychotiques
par chromatographie liquide de haute
performance couplée à la spectrométrie
de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation des médicaments et
des technologies à des fins de remboursement

Dosage sérique des antipsychotiques par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

Rédaction

Cynthia Mbuya-Bienge
Khesraw Muradqadam

Collaboration

Geneviève Bigras
Annie Dubé
Thomas Mortier
Julie Rivard

Coordination scientifique

Patrick Dufort
Éric Potvin

Direction

Mélanie Caron
Sylvie Bouchard

Le présent produit de connaissance a été présenté au Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage (ADD) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 mai 2024.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteure et auteur principaux

Cynthia Mbuya-Bienge, M. Sc. (jusqu'au 13 mai 2024)
Khesraw Muradqadam, M. Sc.

Collaboratrices et collaborateur internes

Geneviève Bigras, B. Pharm., M. Sc.
Annie Dubé, Ph. D.
Thomas Mortier, Pharm. D., M. Sc.
Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc.

Coordonnateurs scientifiques

Patrick Dufort, M. A.
Éric Potvin, Ph. D.

Directrices

Mélanie Caron, Pharm. D., ICD.D
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.
(jusqu'au 31 janvier 2024)

Repérage de l'information scientifique

Karine Bélanger, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Bureau – Méthodologies et éthique

Hervé Zomahoun, M. Sc.

Soutien administratif

Christine Lemire
Lourdes Michaela Gazemar

Équipe de l'édition

Jean Talbot
Nathalie Vanier

Sous la coordination de
Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de
Jonathan Aubin, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024
ISBN 978-2-550-98895-3 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dosage sérique des antipsychotiques par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS). Avis rédigé par Cynthia Mbuya-Bienge et Khesraw Muradqadam. Québec, Qc : INESSS; 2024. 45 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ce rapport les membres du comité d'experts sont :

D^r Pierre-Olivier Héту, biochimiste clinique, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

D^{re} Nadia Nadeau, médecin psychiatre, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) du Bas-Saint-Laurent – Hôpital régional de Rimouski

M^{me} Nadia Saïdi, infirmière praticienne en santé mentale, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

D^r Matthieu Tittley, médecin psychiatre, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

M^{me} Fannie Thériault, pharmacienne, Institut national de psychiatrie légale Philippe-Pinel

Consultations *ad-hoc*

Pour ce rapport les personnes suivantes ont été consultées :

D^r Nicolas Caron, biochimiste clinique, Centre de toxicologie du Québec (CTQ)

M. Michel Lebrun, conseiller en biologie médicale, Direction de la biovigilance et de la biologie médicale, Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

M^{me} Andrée-Anne Marcoux, conseillère scientifique, CTQ

Comité délibératif permanent (CDP) – Approches diagnostiques et dépistage (ADD)

Présidente

D^{re} Ewa Sidorowicz, médecin interniste et gestionnaire retraitée, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Vice-présidente

D^{re} Madeleine Durand, médecin spécialiste, Service de médecine interne du CHUM, Chercheuse au Centre de recherche du CHUM, Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Membres

M. Vincent Beaucher, chargé de cours, Université de Sherbrooke

D^{re} Stella Brunet, médecin spécialiste en médecine interne générale, professeure d'enseignement clinique au CIUSSS du Saguenay – Lac-Saint-Jean, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^{re} Natalie Cormier, médecin de famille, groupe de médecine familiale (GMF) Harricana Amos, chargée d'enseignement clinique à l'Université de Montréal, GMF universitaire Les Eskers

D^r Benoit Corriveau, médecin spécialiste en santé publique et médecine préventive, Direction régionale de santé publique de Montréal et CHUM

D^{re} Paola Diadori, médecin spécialiste en neurologie, professeure agrégée de clinique, Départements de neurosciences et pédiatrie, Université de Montréal

D^r Guy Fink, biochimiste clinique, professeur associé, Département de biochimie – génomique fonctionnelle, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Steffany Grondin, conseillère en génétique, CUSM – Hôpital général de Montréal

M. Jason Robert Guertin, professeur agrégé, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Suzanne Kocsis Bédard, professionnelle de recherche, Équipe de rhumatologie, Centre de recherche du CHUS, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

D^r Christian Lavallée, médecin spécialiste en maladies infectieuses et microbiologie médicale, directeur médical, grappe OPTILAB Montréal – CHUM

M. Nicolas Martelin, économiste, chargé de cours et président, Prostperia

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Déclaration d'intérêts

Pour l'ensemble des cliniciens consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Certains cliniciens ont déclaré des intérêts financiers pour la participation à des comités-conseils et des paiements pour des dépenses de congrès par des compagnies pharmaceutiques. Aucune de ces activités n'entrent en conflit avec le sujet du présent document.

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet avis.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Il est à noter que les conclusions de cet avis sont issues de la littérature scientifique en fonction de l'information disponible au moment de la réalisation de ces travaux. Les conclusions et les recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	V
SIGLES ET ACRONYMES	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODE D'ÉVALUATION	3
1.1 Besoin décisionnel.....	3
1.2 Questions d'évaluation.....	3
1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise	4
1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications	4
1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique.....	4
1.4 Données contextuelles et expérientielles.....	5
1.5 Évaluation économique.....	5
1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts.....	5
2 CONTEXTE D'ÉVALUATION.....	6
2.1 Problématique	6
2.2 Suivi thérapeutique des patients sous antipsychotiques	6
2.2.1 Situation actuelle de l'implantation au Québec.....	7
2.2.2 Principe analytique	7
2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné	7
2.3 Interventions comparatrices	8
3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE.....	9
3.1 Recommandations des organisations d'intérêt	9
3.2 Contexte social et politique	11
3.3 Constats	12
4 DIMENSION POPULATIONNELLE	13
4.1 Spectre de la schizophrénie, autres troubles psychotiques et troubles de l'humeur.....	13
4.2 Épidémiologie de la maladie	14
4.3 Traitement de la maladie.....	14
4.3.1 Intervalle thérapeutique de référence des antipsychotiques	15
4.3.2 Effets indésirables causés par les antipsychotiques.....	16
4.4 Situation actuelle au Québec et besoins de santé non comblés.....	16
4.4.1 Sondages destinés aux laboratoires de biologie médicale de la province	17
4.4.2 Sondages destinés aux pharmaciens et aux psychiatres de la province.....	18
4.4.3 Perspectives des cliniciens consultés	18
4.5 Constats	20
5 DIMENSION CLINIQUE.....	21
5.1 Utilité clinique	21

5.1.1	Données issues de la documentation scientifique	21
5.1.2	Qualité méthodologique et limites des publications	21
5.1.3	L'utilité du suivi thérapeutique sur la survenue des effets indésirables	22
5.1.4	L'utilité du suivi thérapeutique sur la réduction des hospitalisations.....	22
5.1.5	Variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques en fonction de l'intervalle thérapeutique de référence (ITR).....	23
5.1.6	Autres données concernant l'effet du suivi thérapeutique dans la prise en charge des patients sous antipsychotiques.....	25
5.1.7	Perspective du comité consultatif.....	25
5.2	Constats	29
6	DIMENSION ORGANISATIONNELLE.....	30
6.1	Respect d'un temps de réponse cliniquement adéquat.....	30
6.2	Contraintes techniques de l'implantation du test.....	30
6.3	Constats	32
7	DIMENSION ÉCONOMIQUE	33
7.1	Efficience.....	33
7.1.1	Revue de la documentation scientifique économique.....	33
7.1.2	Efficience du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS.....	33
7.2	Analyse d'impact budgétaire	34
7.3	Constats	38
	CONSTATS ET INCERTITUDES.....	39
	RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS.....	42
	RÉFÉRENCES.....	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Description de la demande	2
Tableau 2	Questions d'évaluation	3
Tableau 3	Intervalle thérapeutique de référence et seuil toxique des antipsychotiques disponibles au Canada selon le niveau de recommandation du TDM*	10
Tableau 4	Liste des antipsychotiques typiques et atypiques disponibles au Québec	15
Tableau 5	Liste des dosages d'antipsychotiques disponibles dans le <i>Répertoire</i>	17
Tableau 6	Données d'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques*.....	27
Tableau 7	Estimations du demandeur pour le nombre de dosages	34
Tableau 8	Dosages réalisés à l'extérieur du Québec	35
Tableau 9	Impacts budgétaires de l'introduction au <i>Répertoire</i> du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS	37

RÉSUMÉ

Introduction

Une demande d'introduction d'une nouvelle analyse au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été transmise à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale. Le mandat confié vise à évaluer la pertinence du dosage des antipsychotiques par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) dans le cadre du suivi thérapeutique (aussi nommé TDM, de l'anglais *therapeutic drug monitoring*) de certains troubles psychotiques et de l'humeur. Étant donné que cette demande comporte des antipsychotiques pour lesquels le test ne figure pas dans le *Répertoire*, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) juge nécessaire que la pertinence de cette analyse soit évaluée selon une perspective provinciale.

Méthodologie

La démarche d'évaluation comprend une revue de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et des consultations menées auprès de cliniciens et d'autres parties prenantes. La méthodologie a été déployée autour de sept questions d'évaluation portant sur les cinq dimensions du cadre d'appréciation de la valeur des interventions de l'INESSS. Une revue de la littérature économique a été réalisée concernant l'efficacité du dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'introduction du dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS au *Répertoire* a été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé. L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et synthétisé sous la forme de constats afin de guider le processus de délibération du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de recommandations.

Contexte de l'évaluation

Les troubles psychotiques regroupent plusieurs conditions pouvant être sévères et persistantes. La schizophrénie est un trouble psychotique chronique qui touche la pensée, les sentiments et les émotions, de même que les perceptions et les comportements des personnes atteintes. Le trouble bipolaire, quant à lui, est un trouble de l'humeur caractérisé par des épisodes récurrents de manie ou d'hypomanie, qui alternent avec des épisodes dépressifs. Les antipsychotiques sont utilisés pour traiter les symptômes psychotiques de ces conditions. Selon les individus, ces médicaments peuvent avoir une efficacité, une innocuité et des effets indésirables variables. Un recours au suivi thérapeutique par dosage des antipsychotiques est de plus en plus recommandé pour améliorer la prise en charge des patients. À ce jour, au Québec, le

Répertoire contient les tests correspondant aux dosages de sept antipsychotiques, soit l'aripiprazole, la chlorpromazine, la clozapine, l'olanzapine, la palipéridone, la rispéridone et la quétiapine. Toutefois, de nombreux autres antipsychotiques utilisés ne bénéficient d'aucune procédure de dosage officiellement inscrite au *Répertoire*.

Dimension socioculturelle

- Les sociétés savantes recommandent le suivi thérapeutique de la plupart des antipsychotiques selon différents niveaux de preuve. Le suivi thérapeutique de certains antipsychotiques est recommandé comme le standard de soins, tandis que pour d'autres il pourrait être utile dans certaines situations cliniques.
- Le suivi thérapeutique des antipsychotiques est recommandé pour plusieurs sous-groupes de patients, notamment les enfants, les adolescents, les personnes âgées, les femmes enceintes ou allaitantes, les individus avec certaines comorbidités, les patients vivant avec une déficience intellectuelle et ceux sous autorisation judiciaire de soins.

Dimension populationnelle

- Les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur sont des maladies chroniques qui touchent le quotidien des personnes atteintes. Un dosage en temps opportun des antipsychotiques pourrait contribuer à prendre des décisions cliniques individualisées pertinentes. Cela améliorerait entre autres l'efficacité, la tolérabilité, l'acceptabilité et la fiabilité du traitement.
- Au Québec, il existe encore des enjeux d'équité envers les personnes souffrant de troubles psychotiques et de l'humeur, qui ne semblent pas recevoir des soins optimaux dans plusieurs situations.
- À la demande des cliniciens, l'offre actuelle de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des antipsychotiques pourrait être bonifiée par l'ajout de certains antipsychotiques et par la réduction du temps de réponse actuel jugé inadéquat.

Dimension clinique

- Les données scientifiques disponibles soutiennent que plusieurs facteurs, dont l'âge, l'ethnicité et la forme pharmaceutique du médicament, peuvent influencer les concentrations plasmatiques des antipsychotiques.
- Les variations interindividuelles des concentrations d'antipsychotiques sont associées à une plus grande probabilité d'avoir des concentrations sous-thérapeutiques ou indétectables. Des concentrations suprathérapeutiques peuvent aussi être détectées, augmentant la probabilité d'effets indésirables ou de toxicités.
- Le suivi thérapeutique pourrait aider à prévenir les effets indésirables graves et, du fait même, aider à réduire la durée des hospitalisations.

- Afin de tirer profit des bénéfices anticipés du dosage des antipsychotiques, notamment la réduction des hospitalisations, les cliniciens soulignent que les résultats devraient être obtenus dans un court délai.

Dimension organisationnelle

- Les cliniciens estiment que la désignation d'un seul centre pour faire la majorité des dosages d'antipsychotiques ne serait pas adéquate en raison des délais engendrés.
- Le multiplexage par HPLC-MS/MS permet d'optimiser le traitement des échantillons, de réduire les coûts des analyses et d'améliorer le temps de réponse des dosages de médicaments moins utilisés.
- Les cliniciens mentionnent qu'un temps de réponse de 7 jours ouvrables tel que proposé par le centre demandeur demeure trop long pour être utile cliniquement dans plusieurs situations et pour plusieurs médicaments, même s'il constitue un gain comparativement à la situation actuelle. Les cliniciens mentionnent qu'un délai de 48 heures pour avoir un résultat serait nécessaire dans environ la moitié des situations cliniques, mais qu'il resterait souhaitable pour l'ensemble des demandes et pour tous les antipsychotiques.
- Les cliniciens mentionnent aussi un besoin d'accompagnement pour faciliter l'interprétation des résultats. À cet effet, les rapports devront être suffisamment détaillés et comporter l'information nécessaire pour guider la prise en charge du patient.

Dimension économique

- L'efficacité des analyses proposées ne peut être évaluée justement compte tenu du fait que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou estimés. L'ajout de ces analyses au *Répertoire* et leurs disponibilités comme outils de suivi thérapeutique pour les cliniciens pourraient permettre une meilleure prise en charge des patients avec un contrôle sous-optimal de leur maladie. Une réduction des hospitalisations et des effets indésirables liés aux traitements ainsi que des gains sur la qualité de vie des patients sont des issues anticipées par ces dosages, mais qui ne peuvent être mesurées.
- La valeur pondérée de chacune des analyses est de 86,43. Il est possible que la valeur pondérée fluctue en fonction du nombre de demandes qui seront acheminées au laboratoire. De surcroît, ce volume de demandes dépendra du temps de réponse des analyses.
- L'introduction des analyses proposées au *Répertoire* pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 2 000 \$ jusqu'à 125 000 \$. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la variation nette pourrait être d'environ -3 500 \$ jusqu'à 7 500 \$ (scénario 1) ainsi que d'environ 18 500 \$ jusqu'à 280 000 \$ (scénario 2).

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage d'antipsychotiques par HPLC-MS/MS au *Répertoire*.

Précisions accompagnant la recommandation

Afin de maximiser l'utilité clinique anticipée, l'INESSS précise que les conditions suivantes sont nécessaires à l'implantation de l'analyse proposée :

- Pour les demandes urgentes, un temps de réponse global (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) devrait avoisiner 48 heures. Pour les autres demandes, un temps de réponse à l'intérieur de 7 jours ouvrables serait acceptable.
- Considérant la faible volumétrie des antipsychotiques à ajouter, la désignation d'un seul centre, le Centre de toxicologie du Québec (CTQ), serait suffisante pour le moment si celui-ci est en mesure d'offrir les services de dosage dans les délais souhaités. Il serait important de planifier le transport des échantillons pour que les tests soient accessibles à toute la province et de s'assurer d'une transmission efficace des résultats à même le SIL-P et le DSQ.
- Un suivi d'implantation des tests au cours des prochaines années devra être mis en place afin de documenter notamment les indications cliniques, les temps de réponse, la volumétrie et les coûts d'analyse.
- L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

SUMMARY

Quantification of antipsychotics in serum using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS)

Introduction

A request to add a new test to the *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (hereinafter the “*Répertoire*”) has been submitted to the Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS) in accordance with the evaluation mechanism for new medical laboratory tests. The mandate given was to assess the relevance of quantifying antipsychotics using high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) in the context of therapeutic drug monitoring (TDM) for certain psychotic and mood disorders. Given that this request concerns antipsychotics for which the test does not appear in the *Répertoire*, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) considers that the relevance of this test should be assessed from a provincial perspective.

Methodology

The evaluation process included a review of the scientific literature, a search of the grey literature, and consultations with clinicians and other stakeholders. The methodology was based on seven evaluation questions covering the five dimensions in INESSS’s framework for determining the value of interventions. A review of the economic literature concerning the cost-effectiveness of the HPLC-MS/MS quantification of antipsychotics was conducted. A budget impact analysis examining the costs associated with adding HPLC-MS/MS quantification of antipsychotics to the *Répertoire* was performed. Costs were projected over a three-year period from a healthcare system perspective. All of the scientific, contextual and experiential data were interpreted and were synthesized into findings in order to guide the Standing Deliberative Committee - Diagnostic Approaches and Screening (CDP-ADD)’s deliberative process for the purpose of developing recommendations.

Assessment context

Psychotic disorders are a group of potentially severe and persistent conditions. Schizophrenia is a chronic psychotic disorder that can affect the individual’s thoughts, feelings and emotions, and their perceptions and behaviours. Bipolar disorder, on the other hand, is a mood disorder characterized by recurring episodes of mania or hypomania that alternate with depressive episodes. Antipsychotics are used to treat the psychotic symptoms of these conditions. Their efficacy, safety and adverse effects can vary according to the individual. The use of therapeutic drug monitoring of antipsychotics is increasingly recommended for improving patient management. Currently, in Québec, the *Répertoire* contains tests for quantifying seven antipsychotics namely, aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, olanzapine, paliperidone, risperidone and quetiapine.

However, for many other antipsychotics used, there is no quantification procedure officially listed in the *Répertoire*.

Sociocultural dimension

- Learned societies recommend therapeutic monitoring for most antipsychotics based on different levels of evidence. Therapeutic monitoring of certain antipsychotics is recommended as the standard of care, whereas for others, it may be useful in certain clinical situations.
- Therapeutic monitoring of antipsychotics is recommended for a number of patient populations, namely, children, adolescents, the elderly, pregnant or breastfeeding women, individuals with certain comorbidities, patients living with intellectual disabilities, and those under court-mandated care.

Populational dimension

- Psychotic disorders and mood disorders are chronic illnesses that affect the individual's daily life. The timely measurement of antipsychotic levels may contribute to sound individualized clinical decisions. This would improve, among other things, the treatment's efficacy, tolerability, acceptability and reliability.
- There are still equity issues in Québec that affect people with psychotic and mood disorders, who do not seem to receive optimal care in many situations.
- At the clinician's request, the current offer of tests for the therapeutic monitoring of antipsychotics could be improved by adding certain antipsychotics and reducing the current turnaround time, which is considered unsatisfactory.

Clinical dimension

- The current available scientific data indicate that a number of factors, such as age, ethnicity and dosage form, can influence plasma antipsychotic concentrations.
- Interindividual variations in antipsychotic levels are associated with a greater likelihood of having subtherapeutic or undetectable concentrations. Supratherapeutic levels, which can increase the probability of adverse effects or toxicities, can be detected as well.
- Therapeutic monitoring may help prevent serious adverse effects and thereby help reduce the length of hospital stay.
- To obtain the anticipated benefits of antipsychotic quantification, especially the reduction in hospitalizations, the clinicians stress that the results should be available within a short timeframe.

Organizational dimension

- The clinicians consider that designating a single centre for most of the antipsychotic measurements would not be sufficient because of the resulting turnaround times.
- Multiplex HPLC-MS/MS assay can help in the processing of the samples, reduce test costs and improve the turnaround time for the measurement of drugs that are used less often.
- The clinicians said that a turnaround time of 7 working days, as proposed by the requesting centre, is too long to be clinically useful in many situations and for many drugs, even if it is an improvement over the current situation. They indicated that a result turnaround time of 48 hours would be necessary in about half of the clinical situations but that it would be desirable for most of the requests and for all antipsychotics.
- The clinicians also mentioned a need for support in interpreting results. To this end, the reports should be sufficiently detailed and contain the necessary information for guiding patient management.

Economic dimension

- The cost-effectiveness of the proposed tests cannot be accurately determined, given that the clinical outcomes and the costs cannot be properly measured or estimated. The addition of these tests to the *Répertoire* and their availability as therapeutic monitoring tools for clinicians could lead to better management of patients with suboptimal control of their illness. A reduction in hospitalizations, a reduction in the adverse effects associated with the treatments, and gains in patient quality of life are some of the anticipated outcomes of these measurements, but they cannot be measured.
- The weighted value of each test is 86.43. It is possible that the weighted value will fluctuate according to the number of requests sent to the laboratory. Furthermore, this request volume will depend on the test turnaround time.
- Including the proposed tests in the *Répertoire* could generate, during the first 3 years, additional costs of approximately \$2000 to \$125,000. The sensitivity analyses performed show that the net variation could be from -\$3500 to \$7500 (scenario 1) and from approximately \$18,500 to \$280,000 (scenario 2).

INESSS'S OVERALL RECOMMENDATION

In light of the findings based on the five value dimensions, INESSS recommends that the Minister add HPLC-MS/MS quantification of antipsychotics in the *Répertoire*.

Details accompanying the recommendation

To maximize the anticipated clinical utility, INESSS states that the following conditions are necessary for implementing the proposed test:

- For urgent requests, an overall turnaround time (from specimen collection to results reporting) should be about 48 hours. For other requests, a turnaround time of up to 7 workdays would be acceptable.
- Given the small number of antipsychotics to be added, designating a single facility, the Centre de toxicologie du Québec (CTQ), would suffice for the time being if it is able to offer the quantification services within the desired turnaround times. It would be important to plan specimen transport so that the tests are accessible throughout the province and to ensure efficient transmittal of the results directly to the SIL-P and the DSQ.
- The test's implementation will be monitored in the next few years to document, among other things, the clinical indications, the turnaround times, the request volume and the test costs.
- The test must meet the requirements set out in ISO standard 15189.

SIGLES ET ACRONYMES

AGNP	Association of Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry
AGREE-REX	de l'anglais : Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation – Recommendations Excellence
APAP	Antipsychotiques injectables à action prolongée
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
APC	Association des psychiatres du Canada
CDP	Comité délibératif permanent
CHU	Centre hospitalier universitaire
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CTQ	Centre de toxicologie du Québec
DSQ	Dossier santé Québec
EIG	Effets indésirables graves
HEJ	Hôpital de l'Enfant-Jésus
HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITR	Intervalle thérapeutique de référence
HPLC-MS/MS	Chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
ROBINS-E	de l'anglais : <i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures</i>
ROBIS	de l'anglais : <i>Risk Of Bias In Systematic Reviews</i>
RC	Rapport de cote
RR	Rapport de risque
SCS	Société canadienne de schizophrénie
SIL-P	Système d'information de laboratoire provincial
SQS	Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées
TDM	de l'anglais : <i>Therapeutic drug monitoring</i>

INTRODUCTION

Nature de la demande présentée à l'INESSS

La demande d'introduction de nouvelles analyses au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale* (ci-après nommé « *Répertoire* ») a été effectuée par le Centre de toxicologie du Québec (CTQ) et transmise à l'INESSS selon le mécanisme d'évaluation des nouvelles analyses de biologie médicale¹.

Cet avis a pour but de présenter au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) une recommandation relative à l'introduction au *Répertoire* d'analyses par chromatographie liquide de haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) pour le dosage sérique de plusieurs antipsychotiques et le suivi thérapeutique des personnes atteintes de troubles psychotiques et de l'humeur.

Description de la demande

Les informations présentées dans le [tableau 1](#) sont celles transmises par le laboratoire à l'origine de la demande d'ajout d'analyse et ont servi de point de départ à ces travaux. La configuration initiale des analyses à évaluer concernait le dosage de trois antipsychotiques (fluphénazine, halopéridol et ziprasidone). Lors des consultations préliminaires, l'INESSS a constaté le besoin d'élargir l'évaluation au dosage d'autres antipsychotiques. La présente évaluation porte donc sur la pertinence d'introduire le dosage des antipsychotiques au *Répertoire* pour l'ensemble des besoins à l'échelle du Québec. Il est à noter que l'INESSS a reçu une demande d'évaluation distincte concernant le dosage sérique de la clozapine par test immunologique. Cette demande fera l'objet d'une évaluation et d'une publication distinctes.

¹ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale [site Web]. Consultable à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003378/> (consulté le 16 avril 2024).

Tableau 1 Description de la demande

Demandeur	Centre de toxicologie du Québec (CTQ)
Nom de l'analyse	Dosage sérique de la fluphénazine, de l'halopéridol et de la ziprasidone par HPLC-MS/MS.
Objectif	Faire le suivi thérapeutique des patients traités par ces antipsychotiques.
Population cible	<p>Patients souffrant d'un trouble psychotique ou d'un trouble de l'humeur traités par des antipsychotiques :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Individus ayant des problèmes de métabolisme des antipsychotiques (ex. : attribuables à des polymorphismes des cytochromes); 2. Enfants/adolescents; 3. Individus présentant des comorbidités pouvant influencer sur la pharmacocinétique (ex. : chirurgie bariatrique); 4. Individus chez qui des toxicités ou un manque d'observance sont soupçonnés.
Intervention proposée	Mesure de la concentration sérique/plasmatique de ces antipsychotiques à l'aide de la HPLC-MS/MS.
Comparateurs	Suivi clinique sans dosage thérapeutique des antipsychotiques ou en comparaison avec l'offre actuelle des tests.
Modalités, trajectoire de l'échantillon et temps de réponse	L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Le temps de réponse proposé dans la demande initiale est de 7 jours ouvrables. Le prélèvement sanguin sera effectué au centre de prélèvement de l'établissement local, puis transitera par le laboratoire serveur de la grappe pour être expédié au CTQ, situé à Québec.
Valeur pondérée*	87,0 pour chaque antipsychotique dans le cas où le protocole proposé par le demandeur est utilisé.
Analyses prévues annuellement	Au cours des 3 prochaines années, un volume provincial annuel de 25 tests est estimé respectivement pour la fluphénazine et la ziprasidone. Pour l'halopéridol, 100 tests sont estimés pour la première année suivant l'introduction de l'analyse, 125 pour la seconde et 150 pour la troisième année.

* La valeur pondérée est une valeur relative qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation d'une procédure de biologie médicale.

1 MÉTHODE D'ÉVALUATION

1.1 Besoin décisionnel

Le MSSS a mandaté l'INESSS pour évaluer la pertinence du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS selon une approche multiplex.

1.2 Questions d'évaluation

La démarche d'évaluation comprend une revue rapide de la documentation scientifique, une recherche de la littérature grise et une consultation menée auprès de psychiatres, de pharmaciens, d'infirmières praticiennes spécialisées en santé mentale et de biochimistes cliniques. Sept questions d'évaluation ont été formulées ([tableau 2](#)).

Tableau 2 Questions d'évaluation

DIMENSIONS	QUESTIONS D'ÉVALUATION
Socioculturelle	Quels sont les aspects politiques, historiques, sociaux ou culturels ainsi que les positions publiques et les obstacles soulevés par les différentes parties prenantes concernant le dosage des antipsychotiques?
Populationnelle	Dans quelle mesure l'introduction du dosage des antipsychotiques au <i>Répertoire</i> pour en faire le suivi thérapeutique (de l'anglais <i>therapeutic drug monitoring</i> ou TDM) pourrait-elle contribuer à un meilleur état de santé et de bien-être pour la population visée dans un souci d'équité?
Clinique	Quels sont les bénéfices cliniques anticipés d'effectuer le dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS chez les populations visées relativement au contrôle des symptômes et à la réduction des effets indésirables?
	Quel est l'effet du dosage des antipsychotiques sur la qualité de vie, la santé des patients concernés et le parcours de soins relativement aux hospitalisations, aux choix de traitements ou autres?
Organisationnelle	Quelles seraient les répercussions organisationnelles engendrées par l'implantation éventuelle d'un dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS (ressources humaines et matérielles, équipements, besoins de formation, transport d'échantillons, temps de réponse)?
Économique	Est-ce que le suivi thérapeutique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS constitue une intervention efficiente comparativement à l'offre actuelle de tests?
	Quel serait l'impact budgétaire d'introduire au <i>Répertoire</i> un test permettant d'effectuer le dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS?

1.3 Données issues de la documentation scientifique et de la littérature grise

1.3.1 Stratégie de repérage de l'information et de la sélection des publications

La stratégie de repérage a été élaborée en collaboration avec une conseillère en information scientifique de l'INESSS. Le repérage de l'information a été effectué en décembre 2023 en interrogeant les bases de données MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews et NHS Economic Evaluation Database à l'aide de mots clés du vocabulaire libre et contrôlé (MeSH) se trouvant à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*.

La littérature grise a été recherchée sur les sites d'organisations d'intérêt ou de sociétés savantes afin d'y repérer des guides de pratique clinique, des consensus d'experts ou des énoncés de position relatifs à l'utilisation des tests permettant d'effectuer le suivi thérapeutique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS (Annexe B du document *Annexes complémentaires*). Les moteurs de recherche Google et Google Scholar ont été aussi mis à contribution pour repérer des documents pertinents. Les références des documents retenus ont été également consultées afin de compléter la recherche documentaire. Les documents transmis par le laboratoire à l'origine de la demande initiale d'évaluation ont été consultés pour compléter la collecte d'informations.

Les critères de sélection des publications figurent à l'annexe C du document *Annexes complémentaires*. La sélection des études (Annexe D du document *Annexes complémentaires*) et l'extraction des informations et des résultats d'intérêt (tableaux d'extraction disponibles sur demande) ont été réalisées par un seul professionnel, mais vérifiées par un deuxième.

1.3.2 Évaluation de la qualité méthodologique

Une évaluation de la qualité méthodologique des études retenues (Annexe E du document *Annexes complémentaires*) a été réalisée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les outils validés, propres au devis d'étude et reconnus par le Bureau – Méthodologie et éthique (BME) de l'INESSS qui ont été utilisés sont : ROBIS [Whiting *et al.*, 2016] pour les revues systématiques, ROBINS-E [Higgins *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2022] pour les études observationnelles et la grille AGREE-REX [Brouwers *et al.*, 2020] pour les lignes directrices et les guides de pratique clinique avec recommandations. Au terme de cette évaluation, toute divergence entre les professionnels scientifiques a été discutée entre eux afin de trouver un consensus.

1.4 Données contextuelles et expérientielles

Afin de mobiliser les parties prenantes, un comité consultatif a été mis sur pied. Il est composé d'un biochimiste clinique et de cliniciens issus des spécialités médicales de la psychiatrie et de la santé mentale, en plus d'une pharmacienne. Les informations et les perspectives pertinentes à l'évaluation sont résumées sous une forme narrative en exposant les principaux constats et incertitudes exprimés par les membres du comité.

Parallèlement, l'INESSS a procédé à une consultation en ligne auprès des directeurs des grappes de laboratoires de biologie médicale afin de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de service pour le dosage des antipsychotiques au Québec. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe G-1 du document *Annexes complémentaires*. Des recherches dans les banques de données médico-administratives du MSSS ont également servi à détailler les analyses disponibles dans le *Répertoire* ainsi que celles effectuées à l'extérieur du Québec.

De plus, un sondage a été acheminé à l'Association des médecins psychiatres du Québec et à l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec afin d'obtenir la perspective de leurs membres sur la pertinence de recourir au suivi thérapeutique par dosage sérique des antipsychotiques. Les questions constituant ce sondage sont présentées à l'annexe G-2 du document *Annexes complémentaires*.

1.5 Évaluation économique

Une revue rapide de la documentation scientifique a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité du dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS dans un contexte de suivi thérapeutique. La stratégie de recherche documentaire figure à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. L'INESSS a évalué la possibilité de réaliser sa propre analyse d'efficacité à partir des données repérées dans la littérature. Une analyse d'impact budgétaire considérant les coûts liés à l'ajout au *Répertoire* de plusieurs antipsychotiques par HPLC-MS/MS a également été réalisée. Les coûts ont été projetés sur un horizon de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

1.6 Formulation des recommandations et gestion des conflits d'intérêts

L'ensemble des données scientifiques, contextuelles et expérientielles a été interprété et apprécié à l'aide d'une approche basée sur la valeur globale définie selon cinq dimensions : socioculturelle, populationnelle, clinique, organisationnelle et économique. Les constats issus de cette démarche évaluative ont guidé le processus délibératif du Comité délibératif permanent – Approches diagnostiques et dépistage (CDP-ADD) en vue de l'élaboration de recommandations.

Afin de garantir l'intégrité de la démarche d'évaluation, tous les membres des comités et les cliniciens consultés ont rempli un formulaire de déclaration des conflits d'intérêts et de rôles, directs ou indirects, qui sont divulgués dans les pages liminaires de cet avis.

2 CONTEXTE D'ÉVALUATION

2.1 Problématique

Les antipsychotiques sont utilisés, autant chez les adultes que les enfants, pour traiter les symptômes psychotiques associés à divers troubles de santé mentale, notamment la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression. Ils visent à réduire les symptômes, mais ils ont un large éventail d'effets indésirables possibles allant de mineurs à graves et irréversibles, qui peuvent réduire l'observance thérapeutique et causer des arrêts de traitement. De plus, des variabilités interindividuelles peuvent compromettre l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments.

2.2 Suivi thérapeutique des patients sous antipsychotiques

Le dosage de la concentration plasmatique ou sérique des antipsychotiques permettrait de réaliser un suivi thérapeutique ou TDM (de l'anglais *therapeutic drug monitoring*), c'est-à-dire d'aider à l'évaluation initiale de la posologie, de s'assurer de l'observance et de l'efficacité du traitement, d'ajuster la dose en cas de présence de toxicités induites ou d'effets indésirables et d'évaluer l'effet d'interaction médicamenteuse dans les situations de polypharmacie. L'effet clinique de ces médicaments dépend de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) des patients, qui peut varier en raison de plusieurs facteurs (âge, comorbidité, ethnicité, génétique, tabagisme, etc.). Ainsi, des ajustements personnalisés des doses permettraient une prise en charge plus optimale de ces patients.

D'autant plus, le dosage plasmatique ou sérique pour effectuer le suivi thérapeutique des antipsychotiques peut être un outil intéressant puisque :

- les concentrations sanguines sont un bon indicateur de la concentration cérébrale, en particulier pour les médicaments lipophiles [Biso *et al.*, 2024];
- les effets cliniques et les effets indésirables ressentis d'un antipsychotique sont davantage corrélés aux concentrations sanguines qu'à la dose administrée [Jonsson *et al.*, 2019];
- l'utilisation du suivi thérapeutique permet de mieux comprendre une non-réponse au traitement comparativement à une pseudo-résistance ou à une vraie résistance [Mauri *et al.*, 2018]. La résistance au traitement se définit comme la présence simultanée des trois critères suivants : le bon diagnostic psychiatrique a été posé, le patient a reçu le traitement adéquat, et les symptômes qui persistent malgré le traitement. La pseudo-résistance décrit la situation dans laquelle un patient ne répond pas au traitement, bien que les critères de résistance au traitement ne soient pas remplis (ex. : en raison d'un diagnostic incorrect ou d'une exposition inadéquate au traitement) [Howes *et al.*, 2022].

2.2.1 Situation actuelle de l'implantation au Québec

À ce jour, au Québec, le *Répertoire* contient plusieurs tests correspondant au dosage d'antipsychotiques par HPLC-MS/MS, seuls ou en panel. Ces tests sont réalisés par la grappe de la Capitale-Nationale ou au CTQ. Certains dosages d'antipsychotiques non inscrits au *Répertoire*, dont la fluphénazine, la ziprasidone, l'halopéridol et la lurasidone, sont envoyés hors Québec.

2.2.2 Principe analytique

Les techniques chromatographiques (liquide ou en phase gazeuse) combinées avec des méthodes de détection adaptées (ultraviolet, fluorescence, spectrométrie de masse) sont les technologies favorisées pour l'analyse des composés neuropsychiatriques. Parmi celles-ci, la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) couplée à la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) est la méthode analytique la plus sensible et sélective pour l'évaluation quantitative de ces médicaments et de leurs métabolites [Cao *et al.*, 2020]. De ce fait, la HPLC-MS/MS est de plus en plus utilisée dans la mesure des médicaments et est désormais considérée comme la méthode d'analyse de référence dans le suivi thérapeutique [Tuzimski et Petruczynik, 2020].

La HPLC-MS/MS permet de séparer les différents médicaments et métabolites selon leurs propriétés physicochimiques (rapport masse/charge). La méthode de préparation des échantillons, le type de colonne chromatographique, l'étalon interne et les conditions de détection sont des paramètres importants à fixer pour assurer une mesure appropriée des molécules d'intérêt et éviter les interférences avec la matrice (sérum ou plasma) ou d'autres médicaments [Tuzimski et Petruczynik, 2020]. Pour cette raison, la présente évaluation considère que la HPLC-MS/MS est la méthode étalon pour le dosage des médicaments.

La HPLC-MS/MS permet de développer en laboratoire une méthode dite « maison » pour effectuer le dosage de plusieurs antipsychotiques, et ce, en fonction des besoins cliniques. À ce jour, aucune trousse commerciale ne permet de faire le dosage des antipsychotiques en multiplex par HPLC-MS/MS.

2.2.3 Modalité d'administration du test à partir du laboratoire désigné

L'analyse est proposée pour une hiérarchisation suprarégionale. Les tests seront réalisés à partir d'un échantillon de plasma ou de sérum prélevé chez un patient dans les établissements. Les échantillons transiteront ensuite par le laboratoire serveur de la grappe pour être expédiés au CTQ où ils seront apprêtés pour une analyse sur les appareils de HPLC-MS/MS. Il est possible que les échantillons soient temporairement conservés au CTQ jusqu'à ce que le nombre accumulé permette d'optimiser l'utilisation de l'appareil. Le temps de réponse proposé dans la demande est de 7 jours ouvrables.

2.3 Interventions comparatrices

Puisque le présent rapport vise à statuer sur la pertinence d'utiliser la HPLC-MS/MS selon une approche par panel pour effectuer le dosage de certains antipsychotiques, l'intervention comparatrice est donc le suivi thérapeutique effectué sans ces dosages. En l'absence de ces dosages, il n'existe pas d'autres tests permettant de fournir au clinicien traitant les concentrations sanguines d'antipsychotiques, ce qui pourrait guider un ajustement de la dose. Le clinicien doit se fier à son jugement clinique, à une réponse sous-optimale au traitement, à une détérioration des symptômes et à l'apparition d'effets indésirables pour modifier la prise en charge des patients.

Mis à part les méthodes chromatographiques, les antipsychotiques peuvent être dosés au moyen de tests immunologiques. Ceux-ci sont considérés comme des méthodes de routine en raison de leur facilité et de leur vitesse d'opération, mais possèdent certaines limites attribuables à l'utilisation d'anticorps spécifiques. Les méthodes immunologiques (un anticorps pour un médicament) ne permettent pas de doser les métabolites actifs aux propriétés voisines de certains antipsychotiques. Elles ne seront donc pas considérées comme un comparateur à l'analyse par HPLC-MS/MS en multiplex.

3 DIMENSION SOCIOCULTURELLE

3.1 Recommandations des organisations d'intérêt

Dans le cadre de cette évaluation, les recommandations de différentes organisations d'intérêt ont été repérées. L'évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues a été jugée bonne avec un faible risque de biais (Annexe E du document *Annexes complémentaires*).

Au Canada, les lignes directrices sur la pharmacothérapie de la schizophrénie chez l'adulte [Remington *et al.*, 2017] approuvées par l'Association des psychiatres du Canada (APC) et la Société canadienne de schizophrénie (SCS) mentionnent qu'une évaluation de la dose et de la réponse doit être faite au cours de la phase initiale de traitement chez les patients vivant un premier épisode de psychose. En cas de mauvaise réponse au médicament, il convient d'évaluer l'observance du traitement et la consommation d'autres substances. Selon les auteurs, les données indiquent que la capacité des cliniciens à déceler avec précision les personnes qui n'adhèrent pas au traitement est limitée et qu'il convient de compléter cette approche par d'autres stratégies, dont le suivi thérapeutique des médicaments.

À l'échelle internationale, deux consensus, le *Therapeutic Drug Monitoring task force*, de l'Association of Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry (AGNP)² [Hiemke *et al.*, 2018], et l'American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP), en collaboration avec l'AGNP [Schoretsanitis *et al.*, 2020], ont pris position sur la mise en place du suivi thérapeutique des antipsychotiques. Selon ces guides de pratique, la mesure des concentrations sanguines d'antipsychotiques serait bénéfique chez plusieurs sous-groupes de patients tels que les individus ayant des problèmes de métabolisme des antipsychotiques, les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants, adolescents ou personnes âgées, les individus ayant des comorbidités influant sur la pharmacocinétique (ex. : insuffisance rénale ou hépatique, chirurgie bariatrique), les patients souffrant d'inflammations ou d'infections aiguës ou chroniques, les individus avec un indice de masse corporelle anormalement bas ou élevé, les patients vivant avec des déficiences intellectuelles et les patients sous autorisation judiciaire de soins.

Ces guides indiquent qu'un suivi thérapeutique serait recommandé pour la plupart des antipsychotiques, mais selon différents niveaux. Ils définissent quatre niveaux de recommandation en fonction des preuves scientifiques soutenant le TDM des antipsychotiques. Le suivi thérapeutique des antipsychotiques de niveau 1 est fortement recommandé et peut être considéré comme la norme de soins. Il est recommandé pour l'ajustement de la dose, pour des indications particulières et pour la résolution de

² L'*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) est un groupe de travail interdisciplinaire composé de psychiatres, de neurologues, de psychothérapeutes, de pharmacologues, de biochimistes, de pharmaciens et de chimistes d'hôpitaux universitaires et d'hôpitaux et institutions s'occupant majoritairement de soins des patients en Allemagne, en Suisse, en Autriche et en Italie. Leur article est considéré comme la référence en matière de recommandations concernant les meilleures pratiques du suivi thérapeutique des médicaments neuropsychiatriques (y compris les antipsychotiques).

problèmes pour les antipsychotiques du niveau 2, et utile dans certaines indications pour les antipsychotiques de niveau 3. Le TDM est potentiellement utile et restreint à certaines situations cliniques ou pour une résolution de problèmes pour les antipsychotiques du niveau 4. Les niveaux de recommandation sont définis en fonction des preuves scientifiques permettant d'établir une association entre les niveaux thérapeutiques de référence et la réponse clinique. Les niveaux de recommandation des antipsychotiques disponibles au Canada sont présentés dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 Intervalle thérapeutique de référence et seuil toxique des antipsychotiques disponibles au Canada selon le niveau de recommandation du TDM*

Médicament ou métabolite actif	Intervalle thérapeutique de référence (ng/mL)	Niveau d'alerte du laboratoire/ seuil toxique (ng/mL)
Niveau 1 : le TDM est fortement recommandé pour ces antipsychotiques		
Clozapine	350 – 600	1 000
Fluphénazine	1 – 10	15
Halopéridol	1 – 10	15
Olanzapine	20 – 80	100
Niveau 2 : le TDM est recommandé pour ces antipsychotiques		
Aripiprazole	100 – 350	1 000
Chlorpromazine	30 – 300	600
Flupenthixol	0,5 – 5	15
Paliperidone	20 – 60	120
Quetiapine	100 – 500	1 000
Risperidone plus 9-hydroxyrisperidone	20 – 60	120
Ziprasidone	50 – 200	400
Niveau 3 : le TDM est utile pour ces antipsychotiques		
Brexipiprazole	40 – 140	280
Cariprazine	10 – 20	40
Lurasidone	15 – 40	120
Loxapine	5 – 10	20
Pimozide	15 – 20	20
Zuclopenthixol	4 – 50	100

Abréviations : ng/mL : nanogramme par millilitre; TDM : de l'anglais *therapeutic drug monitoring*.

* Les données proviennent du guide de pratique de Hiemke et collaborateurs [2018].

Ces guides de pratique définissent également les indications du TDM. Pour les médicaments avec un intervalle thérapeutique de référence bien établi ou dont celui-ci est étroit, il est pertinent de mesurer les concentrations de médicaments dans le sang afin d'ajuster la dose après la prescription initiale ou après un changement de dose. L'AGNP [Hiemke *et al.*, 2018] recommande d'ailleurs la mesure de concentration sanguine obligatoirement dans cette situation pour les antipsychotiques dont le suivi thérapeutique est fortement recommandé (niveau 1), tels que la clozapine, la fluphénazine, l'halopéridol et l'olanzapine. Elle est aussi obligatoire pour certains médicaments pour lesquels le TDM est recommandé en raison de problèmes liés à l'innocuité. En outre, le suivi thérapeutique pourrait servir d'outil pour guider la prise de décisions dans plusieurs situations cliniques :

- Suspicion de manque d'observance;

- Absence d'une réponse clinique ou récurrence des symptômes à des doses thérapeutiques recommandées;
- Rechute sous traitement d'entretien;
- Présence d'effets indésirables intolérables ou toxicités à des doses thérapeutiques recommandées;
- Interactions médicamenteuses potentielles ou suspectées;
- Détermination d'une concentration plasmatique optimale lorsque le patient a atteint l'objectif thérapeutique fixé;
- Passage d'une préparation originale à une forme générique (et vice versa).

3.2 Contexte social et politique

La santé mentale est au cœur des préoccupations ministérielles depuis les dernières années. Le gouvernement du Québec a lancé, en 2022, le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 visant à faciliter la mise en place de conditions favorisant la santé mentale ainsi qu'un accompagnement optimal des personnes et de leurs proches³. L'accès en temps opportun au bon service devient alors une priorité par le soutien de l'implantation du Programme québécois pour les troubles mentaux (PQPTM)⁴ dans tous les établissements publics de santé et de services sociaux de la province. Ce programme vise à accroître et à améliorer l'offre publique de services en se basant sur trois principes fondamentaux : une organisation et des services fondés sur les données probantes, une mesure clinique en continu (aussi nommée *monitorage*) et des intervenants formés et soutenus cliniquement. L'accès à une analyse de dosage des antipsychotiques permettant notamment d'orienter la prise en charge des patients s'insère dans la visée de ces politiques.

En 2023, 12 % des postes en psychiatrie dans les établissements publics du Québec étaient vacants, et il semblait encore y avoir des difficultés d'accès à ces soins pour les personnes en ayant besoin⁵. Or, il est bien connu que des services adaptés et accessibles sont cruciaux dans le continuum des soins pour les patients atteints de troubles de santé mentale et favorisent l'observance thérapeutique au traitement. La Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées (SQS) met l'accent sur l'importance de l'observance au traitement pour mieux contrôler les symptômes des troubles psychiatriques et améliorer le fonctionnement interpersonnel

³ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le Plan d'action interministériel en santé mentale 2022-2026 – S'unir pour un mieux-être collectif [site Web]. Consultable à : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-003301/> (consulté le 22 avril 2024).

⁴ Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme québécois pour les troubles mentaux : des auto-soins à la psychothérapie (PQPTM) [site Web]. Consultable à : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/sante-mentale/programme-quebecois-pour-les-troubles-mentaux/a-propos/> (consulté le 22 avril 2024).

⁵ Lachance, Nicolas. « Santé mentale : peu d'accès aux soins pour les personnes vulnérables », *Le Journal de Québec* [site Web]. Consultable à : <https://www.journaldequebec.com/2023/05/25/sante-mentale--peu-dacces-aux-soins-pour-les-personnes-vulnerables> (consulté le 23 avril 2024).

des personnes atteintes⁶. En effet, le manque d'observance au traitement est la principale cause de rechute chez les patients. L'abandon du traitement, autant pharmacologique que celui des thérapies psychosociales, peut être vu comme une problématique majeure de santé publique puisqu'il entraîne une augmentation du taux de suicide, de risque de violence, d'itinérance, de délits et de réhospitalisations. En ce sens, les cliniciens consultés soutiennent que le dosage des antipsychotiques qui est recommandé dans plusieurs situations pour valider l'observance au traitement pourrait leur donner un outil supplémentaire en contribuant à limiter les conséquences de santé publique d'un traitement sous-optimal des personnes atteintes de troubles psychotiques ou de l'humeur.

3.3 Constats

- Les sociétés savantes recommandent le suivi thérapeutique de la plupart des antipsychotiques selon différents niveaux de preuve. Le TDM de certains antipsychotiques est recommandé comme le standard de soins, tandis que pour d'autres il pourrait être utile dans certaines situations cliniques.
- Le suivi thérapeutique des antipsychotiques est recommandé pour plusieurs sous-groupes de patients, notamment les enfants, les adolescents, les personnes âgées, les femmes enceintes ou allaitantes, les individus avec certaines comorbidités, les patients vivant avec une déficience intellectuelle et ceux sous autorisation judiciaire de soins.

⁶ Société québécoise de la schizophrénie et des psychoses apparentées. L'importance de l'adhésion au traitement, [site Web]. Consultable à : <https://www.schizophrénie.qc.ca/fr/adhesion-au-traitement> (consulté le 18 avril 2024).

4 DIMENSION POPULATIONNELLE

4.1 Spectre de la schizophrénie, autres troubles psychotiques et troubles de l'humeur

Le spectre de la schizophrénie et les autres troubles psychotiques regroupent plusieurs conditions sévères et persistantes. Les autres troubles psychotiques comprennent notamment le trouble délirant, le trouble psychotique, le trouble schizoaffectif et la personnalité schizotypique. Ces troubles sont définis par des anomalies dans un ou plusieurs des cinq domaines suivants : idées délirantes, hallucinations, désorganisation de la pensée (discours), comportement moteur anormal ou grossièrement désorganisé (y compris la catatonie) qui se rapportent à des symptômes positifs. Ils peuvent aussi inclure des symptômes négatifs comme une diminution de l'expression émotionnelle, l'aboulie (diminution des activités motivées et volontaires), l'alogie (diminution du débit de la parole), l'anhédonie (diminution de la capacité à éprouver du plaisir) et l'asociabilité (manque apparent d'intérêt pour les interactions sociales) [APA, 2022]. Il existe également un troisième groupe de symptômes dits cognitifs, qui regroupent l'altération de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives. Les causes des troubles psychotiques sont plurifactorielles. L'apparition des symptômes est souvent le résultat d'une combinaison de facteurs physiques, génétiques, psychologiques et environnementaux. Des événements stressants ou émotionnels, l'abus d'alcool et la consommation de certaines drogues augmentent également le risque de vivre un épisode psychotique. Cependant, les raisons précises pour lesquelles certaines personnes développent des symptômes restent inconnues⁷. La schizophrénie et les autres troubles psychotiques modifient le fonctionnement quotidien des personnes qui en sont atteintes et de leurs proches, bien que la présence, l'évolution et l'intensité des symptômes varient selon les individus.

Les troubles de l'humeur, quant à eux, sont des perturbations marquées des émotions dont les formes les plus fréquentes sont la dépression, les troubles bipolaires et la dysthymie. Le trouble bipolaire est caractérisé par des épisodes de manie ou d'hypomanie, qui alternent avec des épisodes dépressifs. Ces épisodes peuvent être entrecoupés de périodes euthymiques [APA, 2022]. Tout comme la schizophrénie, les causes du trouble bipolaire sont multifactorielles. Les causes exactes sont toutefois inconnues, bien qu'une forte composante héréditaire puisse être à l'origine de la maladie. Le fonctionnement psychosocial des personnes qui souffrent de ces épisodes est gravement touché.

⁷ National Health Service (NHS). *Bipolar disorder*, [site Web]. Consultable à : <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/bipolar-disorder/> (consulté le 22 avril 2024).

4.2 Épidémiologie de la maladie

Au Canada, la schizophrénie touche 1 % des personnes de 10 ans et plus. Sa prévalence est plus élevée chez les hommes (56 %) que chez les femmes (44 %)⁸. Les symptômes apparaissent généralement vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, plus tôt chez les hommes que chez les femmes [McGrath *et al.*, 2008]. Environ 30 % des nouveaux cas de schizophrénie surviennent chez les 20 à 34 ans. Le trouble bipolaire est épisodique et souvent récurrent. Sa prévalence à vie chez les adultes canadiens est de 2,4 % et celle sur 12 mois est de 1 % pour l'ensemble de la population⁹. Tout comme la schizophrénie, il débute habituellement vers la fin de l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Il est toutefois aussi fréquent chez l'homme que la femme.

4.3 Traitement de la maladie

Les antipsychotiques typiques (de première génération) et atypiques (de deuxième ou troisième génération) constituent le traitement de la schizophrénie et des troubles psychotiques. Ils sont aussi utilisés dans le traitement de certains troubles de l'humeur, dont le trouble bipolaire [Rybakowski, 2023]. Le [tableau 4](#) présente la liste des antipsychotiques disponibles au Québec. Les principales différences entre les antipsychotiques typiques et atypiques concernent leur mécanisme d'action et leur affinité pour certains récepteurs, ce qui entraîne différents effets cliniques. Les antipsychotiques typiques agissent principalement sur les voies dopaminergiques du cerveau en bloquant les récepteurs de type D2, ce qui les rend plus efficaces pour cibler les symptômes positifs. Les antipsychotiques atypiques agissent sur les récepteurs dopaminergiques et de la sérotonine, notamment le 5-HT2A, ce qui permet d'avoir un effet sur les symptômes positifs et négatifs ainsi que cognitifs. La prise d'antipsychotiques agissant sur la dopamine est associée à un risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux qui sont des troubles du mouvement induits par ces médicaments [Chokhawala et Stevens, 2024]. Ces effets comprennent la dystonie (contractions musculaires involontaires), la dyskésie tardive (mouvements involontaires répétitifs), le parkinsonisme, l'akinésie (incapacité ou difficulté à exécuter certains mouvements) et l'akathisie (incapacité à rester immobile) [D'Souza et Hooten, 2024].

Certains antipsychotiques typiques (fluphénazine, halopéridol, zuclopenthixol) et atypiques (aripiprazole, palipéridone et rispéridone) peuvent être administrés sous forme injectable à longue ou courte action.

⁸ Système canadien de surveillance des maladies chroniques (SCSMC), août 2019. Schizophrénie (10 ans et plus); utilisation des services de santé pour la schizophrénie (1 an et plus). Gouvernement du Canada [site Web]. Consultable au : <https://www.canada.ca/fr/services/sante/publications/maladies-et-affections/schizophrenie-canada.html> (consulté le 16 mai 2024).

⁹ Minister of Public Works and Government Services Canada. The Human Face of Mental Health and Mental Illness in Canada, 2006. N° HP5-19/2006E au catalogue. Gouvernement du Canada [site Web]. Consultable au : <https://publications.gc.ca/site/eng/9.650258/publication.html> (consulté le 16 mai 2024).

Tableau 4 Liste des antipsychotiques typiques et atypiques disponibles au Québec

Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques	
1 ^{re} génération	2 ^e génération	3 ^e génération
Chlorpromazine Flupenthixol Fluphénazine Halopéridol Loxapine Méthotriméprazine Péricyazine Pimozide Prochlorpérazine Trifluopérazine Zuclopenthixol	Clozapine Lurasidone Olanzapine Palipéridone* Quétiapine Rispéridone Ziprasidone	Aripiprazole Brexpiprazole† Cariprazine‡

* Seule la forme injectable de la palipéridone est inscrite sur la *Liste des médicaments* et donc couverte par la RAMQ.

† Le brexpiprazole n'est pas inscrit sur la *Liste des médicaments* et n'est donc pas couvert par la RAMQ.

‡ La cariprazine est inscrite sur la *Liste des médicaments* uniquement pour le traitement de la schizophrénie.

4.3.1 Intervalle thérapeutique de référence des antipsychotiques

L'intervalle thérapeutique de référence se définit comme un intervalle de concentration sanguine du médicament qui permet d'obtenir une efficacité et une innocuité acceptables [Hiemke *et al.*, 2018]. Cet intervalle est composé d'une limite inférieure, en deçà de laquelle il est relativement improbable qu'un patient réponde au traitement, et d'une limite supérieure, au-delà de laquelle l'amélioration de l'effet thérapeutique est improbable et la tolérance au médicament diminue. La plupart des antipsychotiques possèdent un intervalle thérapeutique, mais ce dernier est établi à partir d'estimations réalisées chez des populations adultes prenant un seul antipsychotique en monothérapie à des doses présumées thérapeutiquement efficaces. Ainsi, les intervalles thérapeutiques ne reflètent pas nécessairement la réalité pour tous les patients, tels que les enfants et les adolescents qui pourraient obtenir un bénéfice thérapeutique en dehors des valeurs établies. En ce sens, le suivi thérapeutique peut aider le clinicien à définir l'intervalle thérapeutique adéquat pour son patient [Schoretsanitis *et al.*, 2020].

Pour la plupart des antipsychotiques, il y a un risque accru de toxicité lorsque les concentrations sanguines sont plus élevées que la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique de référence. Le niveau d'alerte pour le laboratoire est un seuil au-dessus duquel le risque de toxicité augmente considérablement et qui oblige le laboratoire à informer immédiatement le prescripteur pour un ajustement de la dose. Dans la majorité des cas, le niveau d'alerte est défini comme une concentration sanguine de médicament qui est deux fois plus élevée que la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique de référence [Hiemke *et al.*, 2018]. Les intervalles thérapeutiques de référence et les seuils

d'alerte pour les antipsychotiques disponibles au Québec sont présentés dans le [tableau 3](#).

4.3.2 Effets indésirables causés par les antipsychotiques

Les antipsychotiques ont un vaste profil d'effets indésirables qui peuvent influencer sur l'attitude d'un patient envers le traitement, et par le fait même l'observance à celui-ci. Parmi les effets indésirables possibles, on trouve des effets anticholinergiques (p. ex. : sécheresse buccale, constipation), une prise de poids et d'autres syndromes métaboliques (p. ex. : diabète), des convulsions, des mouvements involontaires du corps (p. ex. : tremblements, raideurs), des dysfonctionnements sexuels (p. ex. : absence de menstruations, écoulement mammaire), de la sédation et des effets extrapyramidaux jumelés à des mouvements involontaires. Cette liste demeure toutefois sommaire; d'autres effets indésirables peuvent survenir selon les types d'antipsychotiques utilisés. Plusieurs lignes directrices et consensus d'experts recommandent alors de choisir les antipsychotiques dans une optique de minimiser leurs effets indésirables plutôt que d'augmenter leur efficacité, qui est considérée comme similaire d'un antipsychotique à l'autre, à l'exception peut-être de la clozapine, qui est perçue par des cliniciens comme étant plus efficace. De plus, le choix d'un antipsychotique devrait se faire en fonction de la situation clinique et des préférences du patient. Par ailleurs, plusieurs stratégies telles qu'une diminution de la dose ou un changement de médication sont utilisées pour gérer les effets indésirables occasionnés par la prise d'antipsychotiques [Stroup et Gray, 2018].

4.4 Situation actuelle au Québec et besoins de santé non comblés

Actuellement, plusieurs dosages d'antipsychotiques par HPLC-MS/MS sont disponibles dans le *Répertoire*. La grappe de la Capitale-Nationale effectue uniquement le dosage de la clozapine/norclozapine et de l'olanzapine, tandis que le CTQ effectue le dosage de plusieurs antipsychotiques. Le [tableau 5](#) présente une liste des antipsychotiques dont le dosage est au *Répertoire*. À noter qu'un code supplémentaire, le 80014, est inscrit pour une analyse en panel de 14 substances incluant des antidépresseurs antipsychotiques et non tricycliques. De plus, le code 80064, correspondant au dosage sérique de la loxapine par HPLC-MS/MS, a été retiré du *Répertoire* en 2022-2023 puisque ce médicament n'est presque plus utilisé.

Tableau 5 Liste des dosages d'antipsychotiques disponibles dans le Répertoire

Antipsychotiques	Dosage par HPLC-MS/MS disponible dans le Répertoire	Code du Répertoire	Analyse offerte par la grappe Capitale-Nationale	Analyse offerte par le CTQ
Aripiprazole	✓	80400		✓
Chlorpromazine	✓	80183		✓
Clozapine	✓	30632 et 80034	✓	✓
Olanzapine	✓	30720 et 80277	✓	✓
Palipéridone	✓	80317		✓
Rispéridone	✓	80092		✓
Quétiapine	✓	80284		✓

Note : Un code additionnel, 80014, figure au *Répertoire* et correspond à une analyse en panel pour des antidépresseurs, antipsychotiques et non tricycliques (sérum) (HPLC-MS/MS) comprenant les substances suivantes : bupropion, hydroxybupropion, clozapine, desméthylclozapine, amoxapine, mirtazapine, moclobémide, olanzapine, quétiapine, rispéridone, 9-hydroxyrispéridone, trazodone et pimozide; le code 80064 correspondant au dosage sérique de la loxapine par HPLC-MS/MS a été retiré du *Répertoire* en 2022-2023.

Dans le but de broser un tableau plus précis de la situation actuelle en matière d'offre de service pour le dosage des antipsychotiques ainsi que de comprendre l'ampleur des besoins de santé non comblés, l'INESSS a élaboré deux courts sondages dont l'un était destiné aux codirecteurs des grappes de laboratoires et l'autre aux pharmaciens d'établissement et aux psychiatres de la province (Annexe G du document *Annexes complémentaires*).

4.4.1 Sondages destinés aux laboratoires de biologie médicale de la province

Un sondage a été envoyé aux 11 grappes de laboratoires de biologie médicale de la province, et des réponses ont été obtenues par 8 d'entre elles. Trois laboratoires de la grappe Montréal-CHUM ont répondu, soit l'Institut de cardiologie, le CHUM et l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR). Parmi les 10 laboratoires dont les résultats ont été pris en considération¹⁰, seule la grappe Montréal-CHUM, site HMR, effectue le dosage de la clozapine localement. Les autres laboratoires envoient majoritairement la clozapine (entre 300 et 600 échantillons annuels par grappe) et l'olanzapine vers la grappe de la Capitale-Nationale pour un dosage par HPLC-MS/MS. La rispéridone, la quétiapine, l'aripiprazole et l'halopéridol sont également dosés, mais dans des proportions plus faibles, au CTQ ou analysés à l'extérieur du Québec. Des données de volumétrie des dosages pour les antipsychotiques au *Répertoire* et ceux analysés à l'extérieur du Québec sont présentées à l'annexe H du document *Annexes complémentaires*. Le temps de réponse varie d'une grappe à l'autre et, dans certains cas, également en fonction de

¹⁰ Les réponses de la grappe Outaouais n'ont pas été comptabilisées puisqu'elles reposaient uniquement sur le dosage du lithium, qui ne fait pas partie des médicaments de la classe des antipsychotiques.

l'antipsychotique dosé. Il est d'environ deux à trois semaines pour tout antipsychotique confondu. Les résultats de ce sondage sont disponibles dans le tableau F-1 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

4.4.2 Sondages destinés aux pharmaciens et aux psychiatres de la province

Un autre sondage a été envoyé aux pharmaciens membres du regroupement d'experts en psychiatrie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES) et aux psychiatres de la province. Les questions de ce sondage se trouvent à l'annexe G du document *Annexes complémentaires*. Au total, 168 cliniciens ont répondu au sondage, dont 15 pharmaciens et 153 psychiatres. Treize pharmaciens et 129 psychiatres ont dit prescrire un dosage d'antipsychotiques. Parmi ceux qui ne le prescrivaient pas, les raisons les plus fréquentes étaient la non-accessibilité du test, les délais importants pour obtenir le résultat, le fait que le dosage n'était pas une pratique d'usage pour une population particulière (ex. : pédiatrie) et le manque de connaissances sur la disponibilité du test. De manière générale, le sondage démontre qu'à l'heure actuelle de nombreux antipsychotiques qu'il serait potentiellement pertinent de doser ne le sont pas. Les cliniciens interrogés dosent majoritairement la clozapine, l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, la palipéridone et l'halopéridol, quoique plusieurs mentionnent dans les commentaires vouloir avoir accès au dosage pour tous les antipsychotiques. En revanche, ils estiment que le temps de réponse d'obtention des résultats est inadéquat, car il compromet l'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques et décourage souvent les cliniciens à l'utiliser, bien qu'il soit pertinent dans plusieurs situations. Les réponses du sondage sont disponibles dans les tableaux F-2 et F-3 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires*. Par ailleurs, des fiches récapitulatives résumant la situation actuelle pour les antipsychotiques dosés dans la pratique clinique sont présentées dans le tableau F-5 de l'annexe F du document *Annexes complémentaires*.

4.4.3 Perspectives des cliniciens consultés

Les cliniciens consultés partagent les constats issus des deux sondages. Ils estiment que le dosage pourrait être potentiellement pertinent pour tous les antipsychotiques, bien que le degré d'utilisation soit différent. Ainsi, il faudrait, d'une part, améliorer l'offre de service disponible, en particulier en ce qui a trait au temps de réponse, et, d'autre part, bonifier l'offre de service actuelle en matière d'antipsychotiques dosés. Les cliniciens rapportent prendre des décisions cliniques sous-optimales selon une approche essai et erreur, en se basant sur leur jugement, faute d'accès à un dosage en temps opportun. Cette situation est d'autant plus problématique, car pour certains sous-groupes, dont les patients sous autorisation judiciaire de soins qui reçoivent de la médication contre leur gré, l'absence de dosage plasmatique pour certains antipsychotiques ou les délais déraisonnables pour les obtenir peuvent nuire à leur sécurité et à l'optimisation du traitement. Les cliniciens soulignent aussi la nécessité du dosage pour une population vulnérable telle que les patients avec des problèmes de santé mentale. Selon eux, il existe un enjeu de justice et d'équité envers les patients atteints de troubles psychotiques

ou de l'humeur qui n'ont pas accès aux meilleurs soins. D'ailleurs, les conditions actuelles de pratique sont en contradiction avec le discours sociétal qui met en avant-plan la reconnaissance et la prise en charge des problèmes de santé mentale. Par ailleurs, l'offre de service pour les tests de dosage présentement disponibles n'est pas, pour la majorité, cliniquement utile en raison des délais, ce qui entraîne des coûts évitables pour le système de santé.

En ce qui concerne l'offre de service des antipsychotiques actuellement dosés, les cliniciens estiment que l'ajout d'autres médicaments serait pertinent. On y trouve le zuclopenthixol, un médicament pour lequel le dosage hors Québec est plus difficile, car la molécule n'est pas commercialisée aux États-Unis, la cariprazine, le flupentixol, l'halopéridol et la lurasidone. Toutefois, pour certaines molécules pour lesquelles le nombre d'analyses est faible, la conservation des échantillons analysés à l'extérieur du Québec serait acceptable (ex. : brexpiprazole ou loxapine). Selon les cliniciens, l'ajout du dosage de la ziprasidone et de la fluphénazine, deux médicaments proposés dans la demande originale, ne serait pas pertinent puisque ce sont des molécules qui sont de moins en moins utilisées dans la pratique. Ils soulignent aussi que plusieurs cliniciens ne sont pas au courant de l'offre actuelle en matière de dosages d'antipsychotiques par le CTQ et que, pour plusieurs, la lourdeur administrative des demandes d'analyse à l'extérieur du Québec freine leur utilisation.

Les cliniciens confirment aussi la pertinence des situations cliniques soulevées à la [section 3.1](#) et rajouteraient l'utilité du suivi thérapeutique pour certains antipsychotiques lors d'un arrêt ou d'une reprise tabagique. De plus, ils mettent l'accent sur le fait que, pour certaines populations, l'absence d'un dosage peut limiter le choix de l'antipsychotique même si le médicament est la meilleure option.

4.5 Constats

- Les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur sont des maladies chroniques qui touchent le quotidien des personnes atteintes. Un dosage en temps opportun des antipsychotiques pourrait contribuer à prendre des décisions cliniques individualisées pertinentes en améliorant entre autres l'efficacité, la tolérabilité, l'acceptabilité et la fiabilité du traitement.
- Au Québec, il existe encore des enjeux d'équité envers les personnes souffrant de troubles psychotiques et de l'humeur, qui ne semblent pas recevoir des soins optimaux dans plusieurs situations.
- À la demande des cliniciens, l'offre actuelle de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des antipsychotiques pourrait être bonifiée par :
 - l'ajout de certains antipsychotiques;
 - la réduction du temps de réponse actuel jugé inadéquat.

5 DIMENSION CLINIQUE

5.1 Utilité clinique

5.1.1 Données issues de la documentation scientifique

Dans le cadre de cette évaluation, l'utilité clinique a été définie comme étant l'effet du suivi thérapeutique par dosage des antipsychotiques sur les issues de santé ou la prise en charge des patients traités avec ces médicaments. Une recherche de la documentation scientifique a permis de repérer quatre études primaires [Bhavsar *et al.*, 2023; Fekete *et al.*, 2023; Hyza *et al.*, 2021; McCutcheon *et al.*, 2018] contenant des données permettant d'apprécier l'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques. À noter que la sélection des études est basée sur celles qui traitaient d'au moins un antipsychotique seul ou en combinaison et dont le dosage n'est actuellement pas disponible dans le *Répertoire*. Ainsi, les études traitant uniquement de la clozapine, de la chlorpromazine, de l'olanzapine, de la rispéridone, de la palipéridone, de l'aripiprazole et de la quétiapine n'ont pas été prises en considération. L'effet du suivi thérapeutique était examiné sur trois principales issues, soit la survenue des effets indésirables, la réduction des hospitalisations ainsi que la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques des antipsychotiques par rapport aux intervalles thérapeutiques de référence. Les principaux résultats de ces études sont présentés dans le [tableau 6](#).

5.1.2 Qualité méthodologique et limites des publications

Dans l'ensemble, les études retenues présentaient quelques biais notamment en raison d'une absence de contrôle de facteurs confondants (biais de confusion élevé). Particulièrement, dans l'étude de Fekete et ses collaborateurs [2023], il est difficile d'attribuer tous les bénéfices cliniques observés, dont la prévention des effets indésirables et la réduction des hospitalisations, uniquement à l'utilisation ou non du suivi thérapeutique. D'autres facteurs pourraient également expliquer les résultats, notamment l'observance au traitement, ce qui n'a pas été examiné dans l'étude. L'interprétation des résultats de ces études doit être faite avec prudence en tenant compte de ces limites. Des préoccupations ont aussi été soulevées concernant le risque de biais dans la sélection des participants dans certaines études. Certaines études avaient une faible taille d'échantillon qui rend plus restreinte la généralisabilité de leurs résultats. En outre, une hétérogénéité a été constatée au niveau des populations d'intérêt, des antipsychotiques utilisés et de la méthode d'analyse des échantillons qui n'était pas spécifiée dans deux études. Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique et du risque de biais des études sont présentés à l'annexe E du document *Annexes complémentaires*.

5.1.3 L'utilité du suivi thérapeutique sur la survenue des effets indésirables

Une étude, celle de Fekete et ses collaborateurs [2023], examinait la fréquence des effets indésirables graves attribuables aux médicaments chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans souffrant de handicaps et de troubles psychiatriques ainsi que la possibilité d'éviter ces effets indésirables grâce au suivi thérapeutique. Un effet indésirable grave était défini comme un effet indésirable mortel ou potentiellement mortel qui nécessitait une hospitalisation ou une prolongation de celle-ci, ou qui conduisait à des incapacités persistantes ou importantes. Les auteurs ont utilisé une grille inspirée du *Pediatric Adverse Event Rating Scale* (PAERS) pour détecter les cas dont l'apparition d'effets indésirables avait une possible causalité avec un antipsychotique. Ils utilisaient le score de Schumock [Schumock et Thornton, 1992] pour déterminer si un effet indésirable était potentiellement évitable. Les 102 patients de l'étude totalisaient 273 prescriptions d'antipsychotiques. Environ 21 % des patients traités avec un ou plusieurs antipsychotiques ont eu des effets indésirables graves (n = 22). De ces 22 patients, 15 (68,2 %) étaient traités avec plus d'un antipsychotique. Sur le plan des proportions, le zuclopenthixol était l'antipsychotique avec le plus grand nombre de patients ayant eu des effets indésirables graves (25,9 %, soit 7 patients sur 27). Selon le score de Schumock, 95,5 % des effets indésirables graves étaient évitables. En effet, dans 50 % des cas, un suivi thérapeutique n'avait pas été réalisé, ce qui constitue une indication que l'effet secondaire aurait potentiellement pu être évité. Les auteurs recommandent donc que le suivi thérapeutique soit mis en œuvre dans la pratique clinique quotidienne de cette population, car cela permettrait d'améliorer l'innocuité des médicaments tout en réduisant les coûts des soins de santé.

5.1.4 L'utilité du suivi thérapeutique sur la réduction des hospitalisations

L'étude citée précédemment de Fekete et ses collaborateurs [2023] avait également pour objectif d'estimer la prolongation du séjour hospitalier attribuable aux effets indésirables graves des antipsychotiques. Cette prolongation était mesurée comme la durée, en jours, jusqu'à l'atténuation des symptômes des effets indésirables après l'arrêt du traitement ou une diminution de la dose. Dans cette étude, une prolongation de l'hospitalisation a été documentée pour 16 patients (15,7 % de la cohorte). Pour 11 de ces patients (68,8 %), les effets indésirables graves étaient jugés potentiellement évitables grâce au suivi thérapeutique selon le score de Schumock. Il en a résulté un total de 100 jours de prolongation des hospitalisations pour 9 patients dont les effets indésirables auraient pu être évités par le suivi thérapeutique, selon les auteurs de l'étude. Parmi ces 9 patients, 6 prenaient du zuclopenthixol en mono et en polypharmacie. À eux seuls, ils totalisaient 58 jours supplémentaires d'hospitalisation. Une seconde étude de McCutcheon et collaborateurs [2018] s'intéressait aux patients adultes diagnostiqués avec une schizophrénie résistante au traitement et qui prenaient un traitement autre que la clozapine en monothérapie. Les auteurs définissent la schizophrénie résistante au traitement comme une réponse inadéquate à au moins deux antipsychotiques utilisés convenablement. Cette étude visait à déterminer l'association entre les concentrations sanguines d'antipsychotiques, plus spécifiquement des concentrations sous-

thérapeutiques ou indétectables, et l'admission à l'hôpital. Les auteurs ont défini des seuils de concentrations plasmatiques pour chaque antipsychotique selon des données de la littérature. Ils ont établi qu'un niveau thérapeutique correspondait à une concentration au-dessus du seuil, tandis qu'un niveau sous-thérapeutique correspondait à une concentration sous le seuil. Les résultats de l'étude montraient que les taux d'hospitalisation étaient plus élevés chez les patients avec des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques (31 %), comparativement à ceux avec des concentrations thérapeutiques (11 %), et que cette différence était statistiquement significative ($p = 0,019$). De plus, le rapport de risque d'une hospitalisation était 1,8 fois plus élevé pour les patients avec des concentrations sous-thérapeutiques (IC 95 % : 1,4 à 2,6). Des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques mesurées au début de l'étude avaient une sensibilité de 0,59 (IC 95 % : 0,32 à 0,84) et une spécificité de 0,70 (IC 95 % : 0,59 à 0,78) pour prédire l'admission à l'hôpital au cours des deux années suivantes.

5.1.5 Variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques en fonction de l'intervalle thérapeutique de référence (ITR)

La revue de littérature a permis de repérer trois études qui présentaient des données sur la variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques par rapport à des intervalles thérapeutiques ou à des seuils de référence. Dans leur étude, McCutcheon et ses collaborateurs [2018] indiquaient également certains facteurs clinico-démographiques qui étaient associés à des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques ou indétectables d'antipsychotiques. Douze pour cent (12 %) et 23 % de leur cohorte avaient des concentrations sanguines d'antipsychotiques indétectables et sous-thérapeutiques, respectivement. Dans une analyse bivariée, parmi les facteurs disponibles dans leur étude, un jeune âge ($p = 0,04$), l'origine ethnique noire ($p = 0,006$), une dose initiale plus faible ($p < 0,001$) et une durée de traitement plus courte avec l'antipsychotique ($p = 0,03$) étaient significativement associés à des concentrations sous-thérapeutiques, tandis que le genre ($p = 0,92$), l'antipsychotique utilisé ($p = 0,11$) et le score des symptômes ($p = 0,47$) ne l'étaient pas. De plus, une régression logistique multivariée incluant la dose et l'ethnicité a montré qu'une faible dose initiale d'antipsychotique (rapport de cotes pour 100 mg d'équivalence de chlorpromazine = 1,43; IC 95 % : 1,41 à 1,81; $p = 0,01$) et l'origine ethnique noire (rapport de cotes pour 100 mg d'équivalence de chlorpromazine = 3,23; IC 95 % : 1,27 à 8,22; $p = 0,02$) étaient des prédicteurs de concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques ou indétectables ($p = 0,001$).

L'analyse de concentrations plasmatiques d'antipsychotiques injectables à action prolongée (APAP) a été faite chez 40 patients adultes ayant un diagnostic de schizophrénie ou de troubles apparentés afin de mieux comprendre la relation dose-concentration des APAP [Hyza *et al.*, 2021]. Dans cette étude, seuls 5 patients étaient traités en monothérapie (4 avec du flupentixol et 1 avec de l'halopéridol), tandis que le reste de la cohorte recevait une combinaison d'un APAP et d'un antipsychotique différent

sous forme orale. Les patients devaient prendre le traitement depuis au moins 3 mois, ce qui est généralement une période suffisante pour atteindre un état d'équilibre, et ne pas avoir eu de modification de traitement au cours de cette période. Dans cet établissement, le régime habituel du suivi thérapeutique consistait en deux prises de sang dans un cycle d'administration d'un médicament : la première, le jour de l'administration (avant l'administration de l'injection suivante), et la deuxième, 7 jours plus tard. Lors de la première prise de sang, 24 patients sur 40 (60,0 %; IC 95 % : 43,3 à 75,1) n'ont pas atteint l'intervalle thérapeutique de référence (ITR) dont 8 (20,0 %; IC 95 % : 9,1 à 35,6) avaient des concentrations indétectables. Lors de la deuxième prise de sang, 9 patients sur 37 (24,3 %; IC 95 % : 11,8 à 41,2) n'ont pas atteint l'ITR, mais aucun patient n'avait une concentration sanguine indétectable. Les concentrations sanguines de tous les patients traités en monothérapie au moment de la première prise de sang étaient indétectables. Les auteurs mentionnent que des concentrations sanguines d'antipsychotiques sous la borne inférieure de l'ITR pour plus de la moitié de la cohorte pouvaient s'expliquer par le fait que les ITR sont établis pour des préparations orales. Ainsi, les résultats montrent qu'il y a des différences interindividuelles dans la pharmacocinétique des APAP et soulignent l'importance d'utiliser le suivi thérapeutique en particulier pour l'administration des APAP en monothérapie.

Pour leur part, Bhavsar et ses collaborateurs [2023] ont mené une étude auprès de 40 patients adultes hospitalisés au sein d'un centre médical universitaire et ont obtenu un total de 128 concentrations sanguines interprétables. Les auteurs font la différence entre des concentrations sériques appropriées, qu'ils définissent comme étant celles obtenues 12 heures après l'administration de la dernière dose et à l'état d'équilibre (après 4 à 5 demi-vies de l'antipsychotique), et inappropriées, comme étant celles ne répondant pas aux critères décrits précédemment ou ajustées prématurément par l'équipe médicale. Ils obtiennent des résultats semblables aux autres études avec 70 concentrations sériques (54,7 %) se trouvant à l'extérieur de l'ITR. Les ITR étaient ceux rapportés dans le consensus d'experts de Schoretsanatis et collaborateurs [2020]. En outre, des 61 concentrations sériques appropriées, 31 (50,8 %) étaient à l'extérieur de l'ITR. De même, pour les 67 concentrations sériques inappropriées, 39 (58,2 %) étaient à l'extérieur de l'ITR. De ce fait, 54,3 % (48,4 % des concentrations appropriées et 59,0 % des concentrations inappropriées) de ces concentrations ont nécessité des ajustements de la dose.

Il est important de rappeler que les ITR sont des estimations de concentrations plasmatiques jugées efficaces chez l'adulte à l'échelle populationnelle. Ces intervalles peuvent donc varier en fonction de la situation clinique, de la population et de la forme pharmaceutique de l'antipsychotique (ex. : parentérale versus orale). Ainsi, le suivi thérapeutique semble être un outil utile pour optimiser la prise en charge clinique individuelle.

5.1.6 Autres données concernant l'effet du suivi thérapeutique dans la prise en charge des patients sous antipsychotiques

La récente revue de Pennazio et ses collaborateurs [2022] recense les études publiées après la publication du guide de pratique de l'AGNP [Hiemke *et al.*, 2018] considéré comme la publication de référence concernant le dosage des antipsychotiques. Cette revue non systématique rapporte les résultats de 164 publications, dont 132 études originales, 18 revues, 8 revues systématiques, 2 revues systématiques avec méta-analyse, 3 commentaires courts et un consensus d'experts. Cette revue conclut à l'utilité clinique du suivi thérapeutique dans certaines situations cliniques (vérifier l'observance ou l'innocuité, déterminer une dose minimale pour un patient, etc.) et pour certaines populations (péri-partum, adolescents, personnes âgées, obésité ou avec troubles de l'alimentation et individus présentant des comorbidités qui altèrent la pharmacocinétique (ex. : infection systémique, malabsorption gastro-intestinale, etc.).

Dans l'étude Bhavsar et ses collaborateurs [2023] citée précédemment, les auteurs ont également cherché à évaluer les raisons menant aux demandes de dosage des antipsychotiques. Celles-ci étaient majoritairement demandées pour déterminer si l'intervalle thérapeutique était atteint (82,8 %), pour évaluer si les concentrations sériques étaient établies de manière appropriée (31,2 %), pour vérifier ces concentrations (30,5 %) à la suite d'effets indésirables (28,9 %) et pour vérifier l'observance (14,8 %). Sur les 128 dosages réalisés, 67 ont été qualifiés d'inappropriés, principalement parce que le moment du prélèvement était inadéquat ou non optimal. Parmi eux, 21,1 % ont mené à un ajustement prématuré de la dose. Pour les 61 dosages jugés adéquats, l'étude montre que la plupart des traitements d'antipsychotiques ont été poursuivis, que ce soit à l'intérieur (73,3 %) ou à l'extérieur (51,6 %) de l'intervalle thérapeutique ($p = 0,08$). Les auteurs de cette étude concluent que, lorsqu'il est utilisé de manière appropriée, le TDM peut aider les cliniciens à prescrire des traitements plus sûrs et efficaces. Cependant, lorsqu'il est utilisé de manière inappropriée, par exemple lorsque des modifications de doses sont apportées avant que les résultats ne soient disponibles, ou lorsque le prélèvement est réalisé trop tôt, il peut mener à une désescalade prématurée du traitement, privant les patients de la possibilité d'une amélioration optimale des symptômes cliniques avec la dose prescrite.

5.1.7 Perspective du comité consultatif

Les membres du comité consultatif sont d'avis que les bénéfices cliniques potentiels du suivi thérapeutique (c.-à-d. la réduction des effets indésirables et des toxicités, la réduction des hospitalisations, l'amélioration de l'observance, la diminution des arrêts de traitement et le meilleur contrôle des symptômes, etc.) pourraient être applicables pour tous les antipsychotiques, bien que les proportions dépendent du niveau d'utilisation de l'antipsychotique. Ils réitèrent que pour avoir un effet sur la gestion des hospitalisations, les résultats des dosages devraient être obtenus rapidement. À l'inverse, si le clinicien doit attendre plusieurs semaines avant d'obtenir le résultat, cela pourrait prolonger l'hospitalisation. Ils mentionnent qu'actuellement, en raison des délais, plusieurs patients ne profitent pas des bénéfices anticipés du dosage. Ils ajoutent aussi qu'un meilleur

contrôle des symptômes surviendrait, particulièrement chez des patients ayant un métabolisme atypique, puisqu'un dosage permettrait de justifier l'administration de doses de médicaments dépassant celles indiquées dans la monographie des produits.

Tableau 6 Données d'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques*

[AUTEUR, ANNÉE] DEVIS ÉTUDE	PATIENTS, N	ANTIPSYCHOTIQUES PRESCRITS (%) MÉTHODE D'ANALYSE	RÉSULTATS
PRÉVENTION DES EFFETS INDÉSIRABLES			
[Fekete <i>et al.</i> , 2023] Étude de cohorte rétrospective 2017-2018	Enfants et adolescents (< 18 ans), n = 102 Souffrant de handicaps et de troubles psychiatriques (ICD-10, section F)	Total d'antipsychotiques prescrits, n = 273 Monothérapie ou polypharmacie : Pipampérone (20,5); rispéridone (17,6); aripiprazole (16,1); melpéronne (11,7); zuclopentixhol (9,9); chlorprothixène (7,0); quétiapine (5,9); lévomépromazine (4,0); halopéridol (2,9); olanzapine (2,9); clozapine (0,7); thioridazine (0,7); tiapride (0,4) Méthode d'analyse du TDM : Non spécifiée	Présence d'EIG : 22/102 (21 %) Présence d'EIG chez les patients avec une polypharmacie : 15/22 (68,2 %) EIG potentiellement évitables : 21/22 (95,5 %) EIG potentiellement évitables par TDM : 11/22 (50 %)
RÉDUCTION DES HOSPITALISATIONS			
[Fekete <i>et al.</i> , 2023] Étude de cohorte rétrospective 2017-2018	Enfants et adolescents (< 18 ans), n = 102 Souffrant de handicaps et de troubles psychiatriques (ICD-10, section F)	Total d'antipsychotiques prescrits, n = 273 Monothérapie ou polypharmacie : Pipampérone (20,5); rispéridone (17,6); aripiprazole (16,1); melpéronne (11,7); zuclopentixhol (9,9); chlorprothixène (7,0); quétiapine (5,9); lévomépromazine (4,0); halopéridol (2,9); olanzapine (2,9); clozapine (0,7); thioridazine (0,7); tiapride (0,4) Méthode d'analyse du TDM : Non spécifiée	Patients avec une prolongation de l'hospitalisation attribuable aux EIG : 16/22 (72,7 %) EIG potentiellement évitables par TDM : 11/16 (68,8 %) Nombre de jours de prolongation d'hospitalisations pour 9 patients pour lesquels les EIG auraient pu être prévenus par TDM : 100
[McCutcheon <i>et al.</i> , 2018] Étude transversale pragmatique de janvier 2012 à avril 2017	Patients adultes (≥ 18 ans), n = 99 Diagnostic de schizophrénie résistante au traitement et prenant un traitement autre que la clozapine	Monothérapie seulement d'antipsychotiques oraux : Olanzapine (n = 49); amisulpride (n = 17); aripiprazole (n = 12); quétiapine (n = 9); rispéridone (n = 9); sulpiride (n = 4); halopéridol (n = 1) Méthode d'analyse du TDM : HPLC-MS/MS	Différence significative du taux d'hospitalisation (p = 0,0019) : concentrations sous-thérapeutiques (31 %) vs thérapeutiques (11 %) RR hospitalisation concentrations sous-thérapeutiques versus thérapeutiques = 1,8 (IC 95 % : 1,4-2,6) Prédiction de l'hospitalisation pour un niveau plasmatique sous-thérapeutique à l'entrée dans l'étude : Sensibilité : 0,59 (IC 95 % : 0,32-0,84) Spécificité : 0,70 (IC 95 % : 0,59-0,78)

[AUTEUR, ANNÉE] DEVIS ÉTUDE	PATIENTS, N	ANTIPSYCHOTIQUES PRESCRITS (%) MÉTHODE D'ANALYSE	RÉSULTATS
MESURE DES NIVEAUX PLASMATIQUES DANS L'INTERVALLE THÉRAPEUTIQUE DE RÉFÉRENCE (ITR)			
[Bhavsar <i>et al.</i> , 2023] Étude rétrospective de 2021 à 2023	Patients adultes (≥ 18 ans), n = 40 Majorité diagnostiquée de schizophrénie (n = 18) ou trouble schizo-affectif (n = 13)	Antipsychotiques utilisés (n d'antipsychotiques par patient = 53; n de mesures de taux sanguins = 135) Monothérapie ou polypharmacie : Clozapine (16; 80); rispéridone (22; 35); olanzapine (6; 9); halopéridol (4; 4); aripiprazole (2; 2); palipéridone injectable à action prolongée (3; 5) Méthode d'analyse du TDM : Non spécifiée	Concentration sérique hors de l'ITR : 70/128 (54,7 %) Proportion nécessitant un ajustement : 54,3 % Concentration sérique appropriée hors de l'ITR : 31/61 (50,8 %) Proportion nécessitant un ajustement : 48,4 % Concentration sérique non appropriée hors de l'ITR : 39/67 (58,2 %) Proportion nécessitant un ajustement : 59,0 %
[Hyza <i>et al.</i> , 2021] Étude rétrospective de 2015	Patients adultes (≥ 18 ans), n = 40 Avec un diagnostic de schizophrénie ou de troubles apparentés (F2x.x selon le ICD-10)	Antipsychotiques injectables à action prolongée (APAP) en monothérapie ou polypharmacie : Exclusion : Utilisation du même médicament sous la forme injectable et orale Flupentixol (n = 23); fluphénazine (n = 7); halopéridol (n = 5); palipéridone (n = 3); rispéridone (n = 2) Méthode d'analyse du TDM : HPLC-MS/MS	Nombre de patients en monothérapie : 5/40 (12,5 %) Concentration à la 1 ^{re} prise de sang : Sous l'IRT : 24/40 (60,0 %; IC 95 % : 43,3-75,1) Indéetectable : 8/40 (20,0 %; IC 95 % : 9,1-35,6) Concentration à la 2 ^e prise de sang : Sous l'IRT : 9/37 (24,3 %; IC 95 % : 11,8-41,2) Indéetectable : aucun
[McCutcheon <i>et al.</i> , 2018] Étude transversale pragmatique de janvier 2012 à avril 2017	Patients adultes (≥ 18 ans), n = 99 Diagnostic de schizophrénie résistante au traitement et prenant un traitement autre que la clozapine	Monothérapie seulement d'antipsychotiques oraux : Olanzapine (n = 49); amisulpride (n = 17); aripiprazole (n = 12); quétiapine (n = 9); rispéridone (n = 9); sulpiride (n = 4); halopéridol (n = 1) Méthode d'analyse du TDM : HPLC-MS/MS	Concentration sanguine indéetectable : 12 % Concentration sanguine sous-thérapeutique : 23 % Facteurs significativement associés à des concentrations sous-thérapeutiques : jeune âge (p = 0,04); origine ethnique (p = 0,006); dose initiale plus faible (p < 0,001); durée de traitement plus courte (p = 0,03) Prédicteurs des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques ou indéetectables : RC [†] = 1,43 (IC 95 % : 1,41-1,81; p = 0,01) RC [†] = 3,23 (IC 95 % : 1,27-8,22; p = 0,02)

Abréviations : EIG : effets indésirables graves; IC : intervalle de confiance; ITR : intervalle thérapeutique de référence; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif; TDM : suivi thérapeutique.

* Les antipsychotiques suivants ne sont pas commercialisés au Canada, mais constituaient un traitement administré dans ces études : amisulpride, sulpiride, pipampérone, melpérone, chlorprothixène, thioridazine, tiapride, sertindole.

† RC pour 100 mg d'équivalence de chlorpromazine.

5.2 Constats

- Les données scientifiques disponibles soutiennent que plusieurs facteurs, dont l'âge, l'ethnicité et la forme pharmaceutique du médicament, peuvent influencer les concentrations plasmatiques des antipsychotiques.
- Les variations interindividuelles des concentrations d'antipsychotiques sont associées à une plus grande probabilité d'avoir des concentrations sous-thérapeutiques ou indétectables. Des concentrations suprathérapeutiques peuvent aussi être détectées, augmentant la probabilité d'effets indésirables ou de toxicités.
- Le suivi thérapeutique pourrait aider à prévenir les effets indésirables graves et, du fait même, aider à réduire la durée des hospitalisations.
- Afin de tirer profit des bénéfices anticipés du dosage des antipsychotiques, notamment la réduction des hospitalisations, les cliniciens soulignent que les résultats devraient être obtenus dans un court délai.

6 DIMENSION ORGANISATIONNELLE

L'implantation du dosage par HPLC-MS/MS des nouveaux antipsychotiques mentionnés dans cet avis aurait des implications organisationnelles importantes dans le réseau de la santé au Québec. Dans l'ensemble, les cliniciens consultés et la documentation scientifique ont permis de soulever certains enjeux liés au dosage des antipsychotiques et à l'implantation du dosage de nouveaux médicaments, notamment le temps de réponse cliniquement acceptable pour obtenir les résultats. De plus, le sondage envoyé aux codirecteurs des grappes de laboratoires de biologie médicale a permis de mieux comprendre l'organisation des dosages dans l'état actuel et la capacité des laboratoires à réaliser cette analyse.

6.1 Respect d'un temps de réponse cliniquement adéquat

Le guide de pratique de l'AGNP [Hiemke *et al.*, 2018] recommande que les résultats du TDM soient disponibles pour la prise de décision dans un délai cliniquement significatif. Un service de TDM fonctionnant 24 heures sur 24 est souhaitable, mais un délai de 48 heures est suffisant dans la plupart des cas, sauf en cas d'intoxication, où un service de quelques heures est nécessaire. Ainsi, tous les cliniciens consultés estiment que le temps de réponse actuel pour obtenir les résultats d'un dosage par HPLC-MS/MS pour les antipsychotiques déjà associés à un code du *Répertoire* est inacceptable. En effet, le temps de réponse varie entre une dizaine de jours jusqu'à environ un mois pour des antipsychotiques utilisés fréquemment tels que la clozapine. La situation est d'ailleurs semblable concernant les délais pour les autres antipsychotiques; délais qui peuvent s'étendre sur plusieurs semaines, voire des mois. Le temps de réponse de 7 jours ouvrables proposé par le centre demandeur demeure trop long pour être utile cliniquement dans plusieurs situations et pour plusieurs médicaments, même s'il constitue un gain comparativement à la situation actuelle. Les cliniciens mentionnent également qu'un délai de 48 heures pour avoir un résultat serait nécessaire dans environ la moitié des situations cliniques, mais qu'il resterait souhaitable pour l'ensemble des demandes et pour tous les antipsychotiques. Des analyses d'antipsychotiques en multiplex, surtout pour les antipsychotiques avec une plus faible volumétrie, pourraient être une solution permettant d'optimiser le temps de réponse.

6.2 Contraintes techniques de l'implantation du test

Les méthodes chromatographiques exigent une main-d'œuvre et un équipement spécialisés. Bien que le réseau québécois soit équipé de plusieurs appareils de HPLC-MS/MS, il demeure des enjeux organisationnels complexifiant la mise en place des dosages pour tous les antipsychotiques à l'échelle provinciale. En effet, des HPLC-MS/MS ne sont disponibles que dans les grands centres. De plus, même pour un laboratoire qui possède l'équipement, son utilisation est souvent saturée par d'autres analyses et il n'y a que peu ou pas d'espace dans l'horaire d'utilisation de l'appareil pour ajouter un dosage supplémentaire, surtout si le délai demandé est de 48 heures. À

l'heure actuelle, la volumétrie des antipsychotiques n'est pas assez importante pour justifier l'utilisation d'appareils et de personnels dédiés exclusivement pour cette analyse. Cependant, la HPLC-MS/MS offre la possibilité d'analyser simultanément un lot d'échantillons provenant de différents patients traités avec un ou plusieurs antipsychotiques dans un même essai (multiplexage). Cette technique permettrait d'optimiser une réponse en temps opportun, mais aussi de réduire les coûts d'analyse en combinant le dosage d'antipsychotiques ayant une plus faible volumétrie.

Les cliniciens mentionnent que pour éviter toute rupture de service et améliorer le délai, il faudrait que le dosage des antipsychotiques puisse être disponible dans chaque grand centre. Le CTQ pourrait servir de centre d'expertise possédant une vaste gamme de dosages pour des cas plus complexes. Cependant, ils insistent sur l'importance d'avoir des laboratoires accessibles partout dans la province avec des méthodes plus rapides pour répondre aux demandes courantes. De plus, les cliniciens soulignent que le CTQ reste un laboratoire en marge du réseau de la santé qui n'est pas encore visé par le déploiement du Système d'information de laboratoire provincial (SIL-P) et qui n'a pas accès au Dossier santé Québec (DSQ). Cela amène des enjeux et des délais additionnels sur le plan de la transmission des résultats. Par ailleurs, il faudrait envisager des méthodes efficaces de transport des échantillons, surtout pour les régions éloignées, advenant que tous les échantillons doivent être expédiés au CTQ.

Le CTQ possède l'équipement nécessaire pour faire les analyses et semble être en mesure d'offrir un résultat dans un délai de 48 heures (ouvrables) à partir de la réception des échantillons. Pour ce faire, les responsables de ces analyses au CTQ proposent quelques ajustements dans l'organisation de leurs services. Ils envisagent notamment les pistes de solutions suivantes :

- Instaurer un corridor de services propre au CTQ;
- Développer de nouvelles méthodes de préparation d'échantillons, d'analyse et d'interprétation des résultats;
- Procéder à l'examen des étapes préanalytiques et postanalytiques pour réduire les délais;
- Maximiser les volumétries d'échantillons pour optimiser l'analyse;
- Identifier clairement les échantillons provenant du réseau afin de faciliter leur saisie dans le système informatique;
- S'arrimer avec le réseau de la santé pour avoir accès au SIL-P et au DSQ, qui faciliteront l'envoi et la réception des résultats.

Concernant les volumétries avancées par le demandeur, les cliniciens consultés mentionnent que si les analyses deviennent facilement accessibles dans un temps de réponse cliniquement utile, les demandes de la part des cliniciens vont augmenter pour tous les antipsychotiques, et non seulement pour les nouveaux médicaments ajoutés à l'offre des dosages. Par ailleurs, plusieurs cliniciens soulignent l'importance d'avoir un accompagnement supplémentaire ou une information mieux détaillée dans les rapports

pour faciliter l'interprétation des résultats selon la méthode d'analyse utilisée (HPLC-MS/MS versus test immunologique) par les laboratoires. Il faudrait veiller à ce que la présentation des résultats soit uniforme avec des intervalles thérapeutiques bien définis, y compris un seuil de toxicité.

6.3 Constats

- Les cliniciens estiment que la désignation d'un seul centre pour faire la majorité des dosages d'antipsychotiques ne serait pas adéquate en raison des délais engendrés.
- Le multiplexage par HPLC-MS/MS permet d'optimiser le traitement des échantillons, de réduire les coûts des analyses et d'améliorer le temps de réponse des dosages de médicaments moins utilisés.
- Les cliniciens mentionnent qu'un temps de réponse de 7 jours ouvrables tel que proposé par le centre demandeur demeure trop long pour être utile cliniquement dans plusieurs situations et pour plusieurs médicaments, même s'il constitue un gain comparativement à la situation actuelle. Les cliniciens mentionnent qu'un délai de 48 heures pour avoir un résultat serait nécessaire dans environ la moitié des situations cliniques, mais qu'il resterait souhaitable pour l'ensemble des demandes et pour tous les antipsychotiques.
- Les cliniciens mentionnent aussi un besoin d'accompagnement pour faciliter l'interprétation des résultats. À cet effet, les rapports devront être suffisamment détaillés et comporter l'information nécessaire pour guider la prise en charge du patient.

7 DIMENSION ÉCONOMIQUE

7.1 Efficience

7.1.1 Revue de la documentation scientifique économique

Aucune étude évaluant l'efficience du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS n'a été repérée par les stratégies de recherche documentaire qui figurent à l'annexe A du document *Annexes complémentaires*. La documentation scientifique ne fournit donc pas d'orientation quant à l'efficience d'un tel dosage.

7.1.2 Efficience du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS

Compte tenu de l'absence de données dans la littérature ou fournies par le demandeur mettant en relation les bénéfices cliniques anticipés et les coûts de la méthode, l'INESSS ne peut réaliser sa propre analyse d'efficience afin d'évaluer justement l'efficience des analyses proposées. Comme mentionné dans la dimension clinique, plusieurs avantages cliniques sont attendus, soit entre autres la réduction des effets indésirables et/ou de la toxicité, un meilleur contrôle des symptômes et une amélioration de l'observance. Ces bienfaits pourraient se traduire par une réduction du nombre d'hospitalisations et de leurs durées. Ces hospitalisations peuvent être onéreuses et de longue durée : selon les plus récentes données, le coût moyen et la durée moyenne d'une hospitalisation d'un patient atteint de schizophrénie ou d'un trouble bipolaire sont de 6 271 \$ (1,36 NIRRUs¹¹) et de 16 jours, ainsi que de 5 197 \$ (1,13 NIRRUs) et de 11 jours, respectivement¹².

Il est à noter que bien qu'il ne soit pas possible d'évaluer adéquatement l'efficience du dosage sérique des antipsychotiques, celle-ci dépend de manière importante du délai avant l'obtention des résultats des analyses effectuées. En effet, selon les cliniciens consultés, plus le délai sera court (ex. : à l'intérieur de 48 heures), plus ils seront en mesure de réajuster rapidement la médication et ainsi améliorer ou prévenir certaines issues cliniques indésirables. Toujours selon ces derniers, le délai qui est actuellement proposé par le demandeur de 7 jours ouvrables reste trop long et contribue à continuer à compromettre l'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques. Les cliniciens mentionnent qu'un délai de 48 heures pour obtenir un résultat serait nécessaire dans environ 50 % des situations cliniques jugées plus urgentes, mais qu'il resterait souhaitable pour l'ensemble des demandes.

Mis à part le temps de réponse des résultats des analyses, l'efficience dépendra aussi du nombre d'échantillons à analyser qui seront acheminés au demandeur. En effet, la valeur pondérée soumise est déterminée en fonction d'un certain nombre d'échantillons qui peuvent être analysés pour chaque période définie. La valeur soumise par le demandeur pour chacune des analyses effectuées par HPLC-MS/MS est de 86,43. Ce coût moyen

¹¹ NIRRU : Niveau d'intensité relative des ressources utilisées.

¹² Informations provenant de la base de données médico-administratives du MSSS APR-DRG de 2021 sur la performance hospitalière.

est calculé en tenant compte d'un temps de réponse de 7 jours ouvrables et de 14 échantillons facturables. Dans la mesure où un volume inférieur de demandes seraient acheminées, il est probable que la valeur pondérée réelle de chaque analyse réalisée soit plus élevée que la valeur initiale estimée, ce qui, tout comme le délai d'obtention des résultats, pourrait nuire à l'efficacité des analyses. Le volume de demandes anticipé dépendra de ce délai.

Des démarches ont été entreprises auprès du demandeur pour valider sa capacité à produire les analyses dans un temps plus rapide que celui proposé dans les demandes initiales. Selon les informations reçues, un délai plus court, soit de 48 heures (2 jours ouvrables), serait réalisable, mais nécessiterait une réorganisation des services et des ressources détaillées au sein de la dimension organisationnelle. Il réside une incertitude sur les délais de la mise en place de ces changements et de leur incidence sur la valeur pondérée à long terme des analyses proposées.

7.2 Analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire prend en considération les coûts liés à l'ajout potentiel au *Répertoire* des analyses permettant le dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS. Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de trois ans selon la perspective du système de soins de santé québécois.

L'analyse présente le différentiel de coûts entre trois scénarios, soit le scénario *statu quo* selon lequel les analyses ne sont pas introduites au *Répertoire*, un scénario (1) selon lequel elles y sont ajoutées avec un délai d'obtention des résultats avoisinant les 7 jours et un scénario (2) selon lequel elles y sont ajoutées avec un délai avoisinant les 48 heures. L'analyse de l'INESSS repose sur des renseignements obtenus de diverses sources, y compris la littérature scientifique, les informations fournies par le demandeur ainsi que la consultation de cliniciens et d'autres professionnels de santé traitant des patients avec ces antipsychotiques d'intérêt. Le nombre de dosages estimé pour le scénario 1 est basé sur les estimations telles qu'anticipées par le demandeur pour les trois prochaines années ([tableau 7](#)).

Tableau 7 Estimations du demandeur pour le nombre de dosages

Nombre de dosages estimés par le laboratoire demandeur			
	Halopéridol	Fluphénazine	Ziprasidone
An 1	100	25	25
An 2	125	25	25
An 3	150	25	25

Il est à noter que puisque des estimations n'ont pas été fournies par le demandeur pour la lurasidone, il a été estimé dans ce scénario que 25 dosages seraient demandés annuellement pour ce médicament. Cette estimation est basée sur le nombre de dosages réalisés à l'extérieur du Québec ([tableau 8](#)). L'impact budgétaire net du scénario 1 a été calculé en soustrayant les coûts totaux des analyses actuellement réalisées à l'extérieur du Québec. Le montant obtenu illustre donc les coûts supplémentaires engendrés par l'ajout au *Répertoire* des analyses, toujours selon le nombre de dosages estimés par le demandeur. Pour les fins de l'analyse, le nombre de dosages réalisés à l'extérieur du Québec est présumé constant au cours des trois prochaines années, selon les volumes observés en 2022.

Pour le scénario 2, le nombre de dosages a été estimé tel qu'il le serait selon un délai d'environ 48 heures avant l'obtention d'un résultat, où un nombre plus élevé de demandes est attendu. En effet, un temps de réponse plus rapide augmentera le nombre de demandes. Les principales hypothèses de l'analyse de l'INESSS pour le scénario 2 se déclinent comme suit :

Analyses effectuées à l'extérieur du Québec

- Selon les informations fournies par le laboratoire demandeur ainsi que les données disponibles dans le registre ministériel des analyses réalisées à l'extérieur du Québec, des prélèvements sanguins sont déjà envoyés à l'extérieur de la province. Bien que les analyses réalisées à l'extérieur du Québec soient essentiellement inexistantes pour la fluphénazine, la ziprasidone, la cariprazine, le flupentixol ainsi que le zuclopenthixol, il y a cependant eu une croissance pour les volumétries annuelles de l'halopéridol et celle de la lurasidone dans les années observées ([tableau 8](#)). Ces échantillons représentent dans l'analyse les valeurs utilisées dans les scénarios 1 et 2. En 2022-2023, selon le registre des envois hors Québec du MSSS, le coût moyen par analyse était de 72,24 \$.

Tableau 8 Dosages réalisés à l'extérieur du Québec

Nombre de dosages réalisés à l'extérieur du Québec							
	Halopéridol	Lurasidone	Ziprasidone	Fluphénazine	Cariprazine	Flupentixol	Zuclopenthixol
2020	58	0	0	0	0	0	0
2021	54	3	0	1	0	0	0
2022	76	18	1	0	0	0	0

Population admissible aux dosages

- Patients amorçant un antipsychotique : Selon les cliniciens consultés, il est attendu de façon globale qu'environ 10 à 20 % des patients amorçant un antipsychotique sous une forme orale pourraient bénéficier d'un dosage sérique. Advenant que les tests soient réalisés rapidement et que le délai avant l'obtention du résultat soit cliniquement utile, cette proportion pourrait aller jusqu'à 20 à 40 %. De plus, pour les fins de cette analyse, l'hypothèse émise est qu'en moyenne 1 à 3 dosages par patient seraient effectués à l'initiation d'un nouveau traitement, ce qui couvrirait la grande majorité des situations cliniques. Toutes ces valeurs ont été testées par des analyses de sensibilité (Annexe I du document *Annexes complémentaires*). Pour les patients amorçant la cariprazine, le flupentixol ou le zuclopenthixol, des dosages ont aussi été considérés avec les mêmes hypothèses. Il est à noter toutefois que, selon les cliniciens, les patients avec une couverture d'assurance privée pour ces médicaments présentent dans l'ensemble un meilleur contrôle de leur maladie et le besoin pour des dosages serait moins important. Il peut tout de même être nécessaire pour certains d'entre eux d'évaluer l'exposition au traitement. Il a donc plutôt été considéré dans les analyses que 10 % (au lieu des hypothèses précédentes) de ces patients amorçant les médicaments d'intérêt nécessiteront des dosages.
- Patients amorçant la fluphénazine ou la ziprasidone : Puisque la demande anticipée pour ces médicaments est très faible, notamment parce qu'ils sont de moins en moins prescrits, les estimations du demandeur concernant la volumétrie (25 tests par médicament, par année) sont jugées réalistes.
- Patients présentement sous traitement : Selon les cliniciens consultés, il est attendu que des dosages ne soient demandés que pour une minorité de ces patients. Leur nombre est difficilement estimable et constitue une incertitude.

Volumétrie et autres coûts

- Croissance des demandes : Une augmentation graduelle de la volumétrie est à prévoir suivant l'ajout au *Répertoire* de ces analyses. Cette croissance serait justifiée par une diffusion accrue de la disponibilité de ces tests auprès des prescripteurs, mais également par le besoin qui existe chez les cliniciens pour un outil de suivi médical précis permettant de mieux optimiser le traitement pour les patients. Pour les besoins de l'analyse, une augmentation annuelle de 5 % est présumée par l'INESSS.
- Demandes de dosages pour d'autres antipsychotiques : Il est probable que des dosages soient demandés pour d'autres médicaments que les quatre évalués et qui ne sont pas inscrits au *Répertoire*, ce qui pourrait augmenter l'impact budgétaire anticipé. Il en va de même pour les patients incarcérés ou institutionnalisés.

Autres intrants économiques : Les coûts liés à l'acquisition d'équipement n'ont pas été pris en considération dans l'analyse, étant donné que cette technologie est disponible dans les laboratoires du CTQ et qu'elle pourra répondre à la demande anticipée. De surcroît, les coûts liés à l'embauche de personnel ont été exclus de l'analyse. Par ailleurs, les frais d'honoraires des médecins impliqués dans l'interprétation du résultat du test, tout comme les coûts découlant des modalités de prélèvement des échantillons, ont été exclus de l'analyse. Les coûts de transport ont cependant été quantifiés dans les analyses : des coûts de 112 \$ ont été pris en compte pour des analyses faites à l'extérieur du Québec (code du *Répertoire* : 70006) et, considérant l'emplacement géographique du CTQ, un coût de 4,40 \$ a été retenu pour les autres (code du *Répertoire* : 70002, envois intergroupes). Les résultats de l'analyse d'impact budgétaire figurent dans le [tableau 9](#).

Tableau 9 Impacts budgétaires de l'introduction au *Répertoire* du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS

	AN 1	AN 2	AN 3	TOTAL
Scénario <i>statu quo</i>				
Nombre d'analyses actuellement réalisées	95	95	95	285
Coûts	17 503 \$	17 503 \$	17 503 \$	52 509 \$
Scénario 1 (Ajout au <i>Répertoire</i> avec un temps de réponse de 7 jours)				
Nombre d'analyses futures	175	200	225	600
Variation brute*	15 895 \$	18 166 \$	20 437 \$	54 498 \$
Variation nette†	-1 608 \$	663 \$	2 934 \$	1 989 \$
Analyses de sensibilité‡	Sur 3 ans, économies les plus élevées			-3 461 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			7 439 \$
Scénario 2 (Ajout au <i>Répertoire</i> avec un temps de réponse d'environ 48 heures)				
Nombre d'analyses futures	561	651	741	1 952
Variation brute*	50 915 \$	59 090 \$	67 265 \$	177 269 \$
Variation nette†	33 412 \$	41 587 \$	49 762 \$	124 760 \$
Analyses de sensibilité§	Sur 3 ans, coûts les plus faibles			18 414 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés			280 155 \$

* La variation brute correspond aux coûts liés à la couverture publique de l'analyse.

† La variation nette correspond au différentiel des scénarios dans lesquels les analyses sont ajoutées au *Répertoire* et du scénario *statu quo* (sans l'ajout des analyses).

‡ Des analyses de sensibilité dans des scénarios inférieur et supérieur ont été effectuées pour évaluer l'incertitude autour des estimations du demandeur ($\pm 10\%$).

§ Des analyses de sensibilité dans des scénarios inférieur et supérieur ont été effectuées pour évaluer l'effet d'une variation de la proportion de nouveaux patients amorçant un traitement pour lesquels un dosage est requis (10, 15, 20 % et 30, 35 et 40 %) ainsi que du nombre de dosages par patient (1 et 3). Ces modifications correspondent à un total sur 3 ans de 781 et de 3 662 analyses pour les scénarios inférieur et supérieur, respectivement.

Selon les hypothèses retenues, l'ajout des analyses proposées au *Répertoire* pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels minimaux de 1 989 \$ et de 124 760 \$, si le délai d'obtention des résultats est de 48 heures. Sur cet horizon temporel, le nombre d'analyses réalisées est estimé à 600 et à 1 952. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la variation nette pourrait être de -3 461 \$ à 7 439 \$ ainsi que de 18 414 \$ à 280 155 \$ dans les scénarios 1 et 2, respectivement.

Notons qu'advenant une amélioration graduelle du délai avant l'obtention des résultats des dosages des antipsychotiques déjà inscrits au *Répertoire*, une hausse de leur volumétrie ne peut être exclue, mais est difficilement estimable. L'analyse ne prend toutefois pas en compte cette conséquence.

7.3 Constats

- L'efficacité des analyses proposées ne peut être évaluée justement compte tenu du fait que les issues cliniques et les coûts ne peuvent être adéquatement mesurés ou estimés. L'ajout de ces analyses au *Répertoire* et leurs disponibilités comme outils de suivi pour les cliniciens permettraient une meilleure prise en charge des patients avec un contrôle optimal de leur maladie. Une réduction des hospitalisations et des effets indésirables liés aux traitements ainsi que des gains sur la qualité de vie des patients sont des issues anticipées par ces dosages, mais qui ne peuvent être mesurées.
- La valeur pondérée de chacune des analyses est de 86,43. Il est possible que la valeur pondérée fluctue en fonction du nombre de demandes qui seront acheminées au laboratoire. De surcroît, ce volume de demandes dépendra du temps de réponse des analyses.
- L'introduction des analyses proposées au *Répertoire* pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels d'environ 2 000 \$ jusqu'à 125 000 \$. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la variation nette pourrait être d'environ -3 500 \$ jusqu'à 7 500 \$ (scénario 1) ainsi que d'environ 18 500 \$ jusqu'à 280 000 \$ (scénario 2).

CONSTATS ET INCERTITUDES

L'analyse et l'intégration des données issues de la littérature scientifique, des principales lignes directrices et des positions prises par différentes organisations d'intérêt ainsi que la perspective des cliniciens permettent d'établir les constats et incertitudes suivants relativement à la pertinence du dosage sérique des antipsychotiques par HPLC-MS/MS. Ces constats et incertitudes ont également été soulevés dans les sections respectives de cet avis.

	CONSTATS	INCERTITUDES
SOCIOCULTURELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les sociétés savantes recommandent le suivi thérapeutique de la plupart des antipsychotiques selon différents niveaux de preuve. Le TDM de certains antipsychotiques est recommandé comme le standard de soins, tandis que pour d'autres il pourrait être utile dans certaines situations cliniques. ▪ Le suivi thérapeutique des antipsychotiques est recommandé pour plusieurs sous-groupes de patients, notamment les enfants, les adolescents, les personnes âgées, les femmes enceintes ou allaitantes, les individus avec certaines comorbidités, les patients vivant avec une déficience intellectuelle et ceux sous autorisation judiciaire de soins. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bien que le dosage pourrait être pertinent pour tous les antipsychotiques, son utilisation devrait suivre les niveaux de preuves associées à chaque médicament. ▪ L'absence d'intervalles thérapeutiques de référence clairement définis pour plusieurs sous-populations (ex. : enfants, adolescents) pourrait limiter l'utilité du dosage pour ces groupes.
POPULATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les troubles psychotiques et les troubles de l'humeur sont des maladies chroniques qui touchent le quotidien des personnes atteintes. Un dosage en temps opportun des antipsychotiques pourrait contribuer à prendre des décisions cliniques individualisées pertinentes en améliorant entre autres l'efficacité, la tolérabilité, l'acceptabilité et la fiabilité du traitement. ▪ Au Québec, il existe encore des enjeux d'équité envers les personnes souffrant de troubles psychotiques et de l'humeur, qui ne semblent pas recevoir des soins optimaux dans plusieurs situations. ▪ À la demande des cliniciens, l'offre actuelle de tests pour effectuer le suivi thérapeutique des antipsychotiques pourrait être bonifiée : par l'ajout de certains antipsychotiques et par la réduction du temps de réponse actuel jugé inadéquat. 	

	CONSTATS	INCERTITUDES
CLINIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les données scientifiques disponibles soutiennent que plusieurs facteurs, dont l'âge, l'ethnicité et la forme d'administration du médicament, peuvent influencer les concentrations plasmatiques des antipsychotiques. ▪ Les variations interindividuelles des concentrations d'antipsychotiques sont associées à une plus grande probabilité d'avoir des concentrations sous-thérapeutiques ou indétectables. Des concentrations supratherapeutiques peuvent aussi être détectées, augmentant la probabilité d'effets indésirables ou de toxicités. ▪ Le suivi thérapeutique pourrait aider à prévenir les effets indésirables graves et, du fait même, aider à réduire la durée des hospitalisations. ▪ Afin de tirer profit des bénéfices anticipés du dosage des antipsychotiques, notamment la réduction des hospitalisations, les cliniciens soulignent que les résultats devraient être obtenus dans un court délai. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'ampleur des bénéfices cliniques escomptés, notamment la réduction des hospitalisations, dépend entre autres du délai d'obtention des résultats. ▪ Certaines études ayant évalué l'effet du TDM sur les hospitalisations n'ont pas tenu compte de facteurs qui pourraient influencer les concentrations sous-thérapeutiques et le risque d'hospitalisations tels que la non-observance au traitement.
ORGANISATIONNELLE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les cliniciens estiment que la désignation d'un seul centre pour faire la majorité des dosages d'antipsychotiques ne serait pas adéquate en raison des délais engendrés. ▪ Le multiplexage par HPLC-MS/MS permet d'optimiser le traitement des échantillons, de réduire les coûts des analyses et d'améliorer le temps de réponse des dosages de médicaments moins utilisés. ▪ Le temps de réponse de 7 jours ouvrables tel que proposé par le centre demandeur demeure trop long pour être utile cliniquement dans plusieurs situations et pour plusieurs médicaments, même s'il constitue un gain comparativement à la situation actuelle. ▪ Les cliniciens mentionnent qu'un délai de 48 heures pour avoir un résultat serait nécessaire dans environ la moitié des situations cliniques, mais qu'il resterait souhaitable pour l'ensemble des demandes et pour tous les antipsychotiques. ▪ Les cliniciens mentionnent aussi un besoin d'accompagnement pour faciliter l'interprétation des résultats. À cet effet, les rapports devraient être suffisamment détaillés et comporter l'information nécessaire pour guider la prise en charge du patient. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une meilleure intégration du laboratoire demandeur aux systèmes informatiques du réseau et une réorganisation des services actuels seront nécessaires pour favoriser une offre de service en temps opportun. ▪ La disponibilité des ressources spécialisées en HPLC-MS/MS est un enjeu dans les laboratoires de biologie médicale du réseau. ▪ Des méthodes de transport des échantillons efficaces devraient être envisagées, en particulier pour les régions éloignées. ▪ La volumétrie actuelle des analyses est sous-estimée et il est difficile de quantifier son augmentation anticipée puisqu'elle dépendra du temps de réponse et des nouveaux antipsychotiques qui seront dosés.

	CONSTATS	INCERTITUDES
ÉCONOMIQUE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La documentation scientifique ne fournit pas d'orientation quant à l'efficacité du dosage par HPLC-MS/MS des antipsychotiques. ▪ Bien que l'efficacité des analyses proposées soit inconnue, il est anticipé que le dosage sérique permettra une meilleure prise en charge des patients. Un suivi thérapeutique optimal pourrait aider à prévenir des effets indésirables chez les patients et à réduire les hospitalisations. ▪ L'introduction des analyses proposées pourrait engendrer, au cours des trois premières années, des coûts additionnels minimaux d'environ 2 000 \$. L'impact budgétaire a été estimé à environ 125 000 \$ avec un délai avant l'obtention plus rapide des résultats. Les analyses de sensibilité réalisées montrent que la variation nette pourrait être d'environ -3 500 \$ jusqu'à 7 500 \$ dans le scénario avec un délai de 7 jours ainsi que d'environ 18 500 \$ jusqu'à 280 000 \$ dans le scénario avec un délai de 48 heures. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bien qu'il soit probable d'observer une diminution des hospitalisations suivant l'ajout de ces analyses, une incertitude demeure sur le nombre de dosages par patient qui seront requis pour obtenir ces bénéfices ainsi que sur la réduction des hospitalisations. ▪ Un nombre de demandes plus faible qu'attendu pour les analyses proposées pourrait influencer la valeur pondérée à la hausse. ▪ La réorganisation des ressources à l'interne et l'optimisation des procédures nécessaires à l'atteinte d'un temps de réponse de 48 heures influenceront la valeur pondérée des nouvelles analyses à la hausse. Une augmentation de la volumétrie des analyses actuellement disponibles pourrait aussi être observée, quoique difficilement mesurable. ▪ Les projections sur le plan des proportions de patients qui seront dosés ainsi que du nombre de dosages par patient sont des estimations moyennes fournies par les cliniciens consultés. Celles-ci pourraient fluctuer à l'échelle provinciale selon les centres et les prescripteurs.

RÉSUMÉ DE LA DÉLIBÉRATION ET RECOMMANDATIONS DE L'INESSS

Les membres du CDP reconnaissent en majorité la pertinence d'introduire le dosage des antipsychotiques au *Répertoire* :

- Selon eux, l'ajout de nouveaux antipsychotiques à ceux déjà présents au *Répertoire* permettra de bonifier l'offre actuelle et de répondre à la demande des cliniciens, particulièrement si le temps de réponse est optimisé de manière à préserver l'utilité clinique du suivi thérapeutique des antipsychotiques. Pour ce faire, l'organisation du dosage devrait cibler 2 jours ouvrables pour réaliser l'analyse, ce qui permettrait de respecter un délai d'environ 48 heures et d'absorber une plus grande volumétrie sans pour autant engendrer des coûts supplémentaires;
- Les membres du CDP-ADD soulignent également que le bénéfice clinique du suivi thérapeutique de certains antipsychotiques est appuyé par peu d'études, qui comportent par ailleurs quelques limites méthodologiques. Ainsi, il serait important d'assurer un suivi de l'implantation de ces analyses en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques et de mettre à jour les données sur l'utilité clinique des nouveaux antipsychotiques.

Les membres du CDP-ADD ont soulevé certaines limites au processus d'évaluation :

- L'absence de consultation d'un groupe de patients et/ou de proches aidants;
- L'absence d'un consensus sur le nombre de dosages par patient, ce qui pourrait entraîner une hausse de la volumétrie anticipée.

Les membres du CDP-ADD se sont prononcés en majorité en faveur de l'introduction du dosage des antipsychotiques par HPLC-MS/MS au *Répertoire* :

- La force des preuves scientifiques soutenant les bénéfices cliniques du dosage des antipsychotiques est faible à modérée, entraînant des incertitudes quant à la valeur ajoutée du test, comparativement au jugement clinique seul;
- Il réside une incertitude sur la capacité de ces dosages à réduire le nombre d'hospitalisations ainsi que leurs durées pour les utilisateurs des médicaments concernés;
- Le volume de dosages dépendra du temps de réponse des analyses, avec un temps de réponse de 48 heures qui favorisera un nombre plus élevé de demandes.

RECOMMANDATION GÉNÉRALE DE L'INESSS

À la lumière des constats dégagés à partir des cinq dimensions de valeur, l'INESSS recommande au ministre d'introduire le dosage d'antipsychotiques par HPLC-MS/MS au *Répertoire*.

Précisions accompagnant la recommandation

Afin de maximiser l'utilité clinique anticipée, l'INESSS précise que les conditions suivantes sont nécessaires à l'implantation de l'analyse proposée :

- Pour les demandes urgentes, un temps de réponse global (du prélèvement de l'échantillon à la transmission des résultats) devrait avoisiner 48 heures. Pour les autres demandes, un temps de réponse à l'intérieur de 7 jours ouvrables serait acceptable;
- Considérant la faible volumétrie des antipsychotiques à ajouter, la désignation d'un seul centre, le CTQ, serait suffisante pour le moment si celui-ci est en mesure d'offrir les services de dosage dans les délais souhaités. Il serait important de planifier le transport des échantillons pour que les tests soient accessibles à toute la province et de s'assurer d'une transmission efficace des résultats à même le SIL-P et le DSQ;
- Un suivi d'implantation des tests au cours des prochaines années devra être mis en place afin de documenter notamment les indications cliniques, les temps de réponse, la volumétrie et les coûts d'analyse;
- L'analyse devra satisfaire aux exigences de la norme ISO 15189.

RÉFÉRENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (5th ed., text rev.) éd 2022.
- Bhavsar NC, Dopheide JA, Botello TE, Wang M. Therapeutic Drug Level Monitoring of Antipsychotics at an Inpatient Psychiatric Hospital. *Ther Drug Monit* 2023;28:28.
- Biso L, Aringhieri S, Carli M, Scarselli M, Longoni B. Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Enhancing Treatment Precision and Patient Outcomes. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024;17(5)
- Brouwers MC, Spithoff K, Kerkvliet K, Alonso-Coello P, Burgers J, Cluzeau F, et al. Development and Validation of a Tool to Assess the Quality of Clinical Practice Guideline Recommendations. *JAMA Netw Open* 2020;3(5):e205535.
- Cao Y, Zhao F, Chen J, Huang T, Zeng J, Wang L, et al. A simple and rapid LC-MS/MS method for the simultaneous determination of eight antipsychotics in human serum, and its application to therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020;1147:122129.
- Chokhawala K et Stevens L. Antipsychotic Medications. Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- D'Souza RS et Hooten WM. Extrapyramidal Symptoms. Dans : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
- Fekete S, Guntzel T, Egberts K, Geissler J, Neubert A, Gerlach M, et al. Serious Adverse Drug Reactions to Antipsychotics in Minors with Multiple Disabilities: Preventability and Potential Cost Savings by Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmacopsychiatry* 2023;56(1):32-9.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51(1-02):9-62.
- Higgins JPT, Morgan RL, Rooney AA, Taylor KW, Thayer KA, Silva RA, et al. A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). *Environ Int* 2024;186:108602.
- Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Mol Psychiatry* 2022;27(1):58-72.
- Hyza M, Silhan P, Ceskova E, Skront T, Kacirova I, Urinovska R, Grundmann M. Plasma Levels of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Outpatient Care: A Retrospective Analysis. *Neuropsychiatr* 2021;17:1069-75.
- Jonsson AK, Spigset O, Reis M. A Compilation of Serum Concentrations of 12 Antipsychotic Drugs in a Therapeutic Drug Monitoring Setting. *Ther Drug Monit* 2019;41(3):348-56.

- Mauri MC, Paletta S, Di Pace C, Reggiori A, Cirnigliaro G, Valli I, Altamura AC. Clinical Pharmacokinetics of Atypical Antipsychotics: An Update. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(12):1493-528.
- McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, et al. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;137(1):39-46.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- Pennazio F, Brasso C, Villari V, Rocca P. Current Status of Therapeutic Drug Monitoring in Mental Health Treatment: A Review. *Pharmaceutics* 2022;14(12):01.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry* 2017;62(9):604-16.
- Rybakowski JK. Application of Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. *Brain sci* 2023;13(3)
- Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Marder SR, Citrome L, Newcomer JW, et al. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *J Clin Psychiatry* 2020;81(3):19.
- Schumock GT et Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992;27(6):538.
- Stroup TS et Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry* 2018;17(3):341-56.
- Tuzimski T et Petruczynik A. Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules (Basel)* 2020;25(17)
- Wang WW, Zhou QX, Ma L, Feng SH, Yang ZR, Sun F, Zhan S. [Introduction of a tool to assess Risk of Bias in Non-randomized Studies-of Environmental Exposure (ROBINS-E)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2022;43(1):98-104.
- Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 2016;69:225-34.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

