

Intérêt de la pharmaco-épidémiologie dans l'évaluation des médicaments antipsychotiques

Interest of pharmacoepidemiology to evaluate antipsychotic drugs

F. Montastruc*



Définition de la pharmaco-épidémiologie

Avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation clinique du médicament en général repose sur le plan expérimental de l'essai clinique comparatif avec tirage au sort de l'exposition médicamenteuse. Les conclusions de cette évaluation s'avèrent limitées aux patients inclus dans l'essai, en particulier concernant le risque médicamenteux. Dès lors, ces données expérimentales doivent être associées à une évaluation du médicament en conditions réelles (ou dans la "vraie vie"), en utilisant les méthodes de pharmaco-épidémiologie. La pharmaco-épidémiologie a donc pour objectif d'évaluer en conditions réelles et sur de grandes populations l'usage, le risque et l'efficacité des médicaments (1). Elle concerne la prescription du médicament après sa mise sur le marché. Concernant le risque médicamenteux, la pharmaco-épidémiologie prolonge le travail de la pharmacovigilance en quantifiant et en caractérisant les signaux des risques médicamenteux (2). La pharmaco-épidémiologie applique au médicament et à son évaluation pharmacologique les méthodes de l'épidémiologie. Les études de pharmaco-épidémiologie sont donc de nature observationnelle et descriptives (études d'utilisation des médicaments, par exemple) ou analytiques (elles estiment l'association entre un effet favorable ou indésirable et une exposition médicamenteuse) [3]. Concernant l'évaluation des médicaments antipsychotiques, les méthodes de la pharmaco-épidémiologie suscitent un intérêt majeur car la prescription de ces médicaments psychotropes concerne une large population, de différentes classes

d'âge (de l'enfant à la personne âgée), et cette prescription se fait parfois de manière chronique. Nous développons ici quelques exemples illustrant les avantages de la pharmaco-épidémiologie pour la caractérisation de l'utilisation des médicaments antipsychotiques et des risques associés.

Étude de l'utilisation des antipsychotiques en France

Différentes approches ont été utilisées ces dernières années pour caractériser l'utilisation des antipsychotiques en France. D'abord par des enquêtes à l'aide de questionnaires (enquête "Santé mentale en population générale") [4] ou d'entretiens téléphoniques (étude ESEMeD [European Study of the Epidemiology of Mental Disorders]) [5]. Cependant, ces travaux présentaient comme limite importante des biais de sélection dans la participation des personnes aux enquêtes, et ne permettaient pas de quantifier de manière fiable leur utilisation effective. Plus récemment, l'ouverture des bases de données de remboursement de l'Assurance maladie en France a permis une approche plus détaillée et précise de l'utilisation des antipsychotiques, en particulier au cours du temps (6).

L'étude la plus récente rapporte les données d'utilisation des antipsychotiques en France entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2013 (7). L'objectif de l'étude était de décrire la prévalence et l'incidence d'utilisation des antipsychotiques en France, en population générale, en utilisant les données de la base de remboursement EGB (Échantillon généraliste de bénéficiaires) sur une période

* Service de pharmacologie médicale et clinique, centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie et d'informations sur le médicament, CHU de Toulouse, faculté de médecine de Toulouse ; UMR 1027 pharmaco-épidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux, Inserm, université Paul-Sabatier Toulouse III.

Points forts⁺

- » La pharmaco-épidémiologie a pour objectif d'évaluer en conditions réelles et sur de grandes populations l'usage, le risque et l'efficacité des médicaments.
- » La prévalence et l'incidence d'utilisation des antipsychotiques en France étaient relativement stables entre 2007 et 2013. Les données françaises montrent un report croissant de l'utilisation des antipsychotiques de première génération vers ceux de deuxième génération, ainsi qu'une utilisation en augmentation chez l'enfant et l'adolescent.
- » Les études de pharmaco-épidémiologie permettent l'évaluation des risques à moyen et long termes associés à l'exposition aux médicaments antipsychotiques. L'évaluation des effets délétères associés aux changements (*switch*) d'antipsychotiques oraux ou injectables est un enjeu futur pour la pharmaco-épidémiologie.

6 ans, et de décrire les caractéristiques médicales associées à l'usage de ces médicaments. L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie française. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues (8). Cet échantillon permet de réaliser des études longitudinales de pharmaco-épidémiologie et de reconstituer le parcours de soins des patients sur une longue période, que ce soit en ville ou à l'hôpital. L'EGB résulte d'un échantillon au 1/97 des bénéficiaires de l'Assurance maladie française, qu'ils aient ou non perçu des remboursements de soins. Des analyses transversales répétées annuellement ont été réalisées à partir des données de l'EGB sur la période allant du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2013 (pour l'analyse de la prévalence) et au 31 décembre 2012 (pour l'analyse de l'incidence).

Les résultats sur la prévalence et l'incidence d'utilisation des antipsychotiques étaient relativement concordants entre 2007 et 2013. En population générale, la prévalence est restée stable, puisqu'elle était de 20,7‰ (n = 10 252) en 2007 et de 20,5‰ (n = 11 015) en 2013. L'incidence a, elle, diminué, passant de 7,3‰ (n = 3 461) en 2007 à 6,6‰ (n = 3 363) en 2012. Cette diminution s'explique en particulier par un ralentissement net de l'utilisation des antipsychotiques chez la personne âgée (≥ 65 ans) : -10,3% (-13,6; -7,1) pour la prévalence et -12,9% (-18,1; -6,7) pour l'incidence. Cette diminution peut s'expliquer par les initiatives collectives et incitatives de réduction de la prescription des antipsychotiques à la suite des signaux de risque d'accidents cérébrovasculaires chez les personnes âgées souffrant de démence. L'utilisation reste cependant très élevée dans la population des plus de 65 ans. En 2013, la prévalence était de 41,2‰ (39,5 à 42,9) chez les femmes et de 28,2‰ (23,5 à 29,9) chez les hommes. À l'inverse, si l'utilisation chez les enfants et les adolescents (< 16 ans) est proportionnellement plus faible, elle augmente depuis 2007, en particulier chez les garçons. La variation de prévalence était de +38,5% (20,4 à 66,2) pour les garçons et de +18,0% (-8,7 à +63,7) chez les filles. Pour l'incidence, la tendance dans cette population était aussi à l'augmentation, en particulier chez les

garçons (de 1,4‰ [1,1-1,8] en 2007 à 1,6‰ [1,3-2,0] en 2012), mais les effectifs n'étaient pas assez importants pour atteindre la significativité statistique. Par ailleurs, l'utilisation des antipsychotiques de première génération a diminué au cours de la période d'étude de 14,1% (-16,0; -11,8) pour la prévalence et de 20,8% (-23,7; -16,3) pour l'incidence, alors que celle des antipsychotiques de deuxième génération a augmenté de 28,4% (25,3 à 32,5) pour la prévalence et de 18,2% (13,4 à 27,0) pour l'incidence. L'étude retrouvait aussi un taux important de coprescriptions avec, en moyenne, 5 médicaments coprescrits avec 1 antipsychotique. En 2013, 7% des utilisateurs prévalents avaient une comorbidité augmentant le risque d'effets indésirables atropiniques, et 36% avaient au moins une coprescription d'un médicament atropinique. Chez les utilisateurs incidents, les chiffres étaient de 8 et 29%, respectivement. La coprescription d'antiparkinsoniens atropiniques était stable sur la période d'étude pour la prévalence (13% des utilisateurs) et l'incidence (4% des utilisateurs).

Cette étude d'utilisation des antipsychotiques a permis de mettre en évidence dans le contexte français le report de l'utilisation des antipsychotiques de première génération vers ceux de deuxième génération ainsi qu'une utilisation en augmentation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. Cette extension de la prescription dans cette population vulnérable doit être prise en considération du fait du profil d'effets indésirables lourds des médicaments antipsychotiques. Par ailleurs, en population générale, le nombre important de coprescriptions avec les antipsychotiques est source d'interactions médicamenteuses potentielles. Cela est vrai, par exemple, avec la coprescription importante et stable de médicaments aux propriétés atropiniques (9). La préoccupation par rapport aux médicaments associés aux antipsychotiques est renforcée par une autre étude descriptive menée à partir de la base de données française de pharmacovigilance (10). Cette étude retrouvait parmi les notifications d'effets indésirables avec un antipsychotique une coprescription de médicaments atropiniques dans 60% des cas. La coprescription de ces médicaments atropiniques était aussi stable sur la période 2000-2015.

Mots-clés

Pharmaco-épidémiologie
Antipsychotiques
Utilisation
Risques

Highlights

» *Pharmacoepidemiology is defined as the study in real conditions and on large populations, of use, effectiveness and risk of drugs.*

» *The prevalence and incidence of antipsychotic use in France was relatively stable between 2007 and 2013. French data shows a growing shift from first-generation to second-generation antipsychotics and increasing use antipsychotics in children and adolescents.*

» *Pharmacoepidemiology studies allow the evaluation of the long-term risks associated with the exposure of antipsychotic drugs. The evaluation of the side effects associated with the switch of oral or injectable antipsychotics is a future issue for pharmacoepidemiology.*

Keywords

Pharmacoepidemiology
Antipsychotics
Use
Risks

Évaluations pharmaco-épidémiologiques des risques associés aux antipsychotiques

Le profil de risque à court terme des antipsychotiques a été largement identifié à partir des données issues de l'observation ou des essais cliniques. Les effets indésirables des antipsychotiques sont nombreux. On décrit, par exemple, les mouvements anormaux (les dystonies aiguës, le parkinsonisme ou syndrome parkinsonien, les dyskinésies tardives ou l'akathisie) [11], les troubles endocriniens avec l'hyperprolactinémie, les effets atropiniques centraux ou périphériques, les neutropénies avec la clozapine, les effets sédatifs, les hypotensions artérielles ou les allongements de l'intervalle QT.

Les approches de pharmaco-épidémiologie ont largement participé à préciser les effets indésirables survenant après une exposition à moyen ou long terme. Elles ont, par exemple, contribué à documenter le risque métabolique avec les antipsychotiques, à savoir le risque de prise de poids, de diabète ou de dyslipidémie, survenant après plusieurs mois d'exposition (12-14). Ce risque métabolique est supérieur avec les antipsychotiques de deuxième génération et, notamment, par ordre décroissant avec l'olanzapine, la clozapine, la rispéridone et la quétiapine. L'apparition d'un surpoids ou d'une obésité pourrait s'expliquer par l'activité antagoniste histaminergique H1, une hyperprolactinémie et une hyperleptinémie. Chez l'adulte, plusieurs études mettent en évidence qu'après 10 semaines de traitement, un tiers des patients ont une prise de poids entre 7 et 10 % du poids initial sous clozapine et olanzapine. Concernant le risque de diabète, on estime qu'au bout de 5 ans, un tiers des patients adultes traités par clozapine développent cette maladie. Le mécanisme d'action de ces diabètes induits a été précisé par des approches dites de pharmaco-épidémiologie-pharmacodynamie. Cette approche consiste à combiner les données de pharmacodynamie avec celles des prescriptions en conditions réelles, issues des bases de données de pharmacovigilance ou de pharmaco-épidémiologie. Un travail mené à partir de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase® a permis de mettre en évidence une association entre le niveau d'occupation des récepteurs 5-HT_{2C} et H1, et le risque de diabète induit (15). Il semblerait que, pour un antipsychotique, plus le niveau d'occupation pour les récepteurs 5-HT_{2C} et H1 est important, plus le risque de diabète induit est lui-même élevé. Les études

de pharmaco-épidémiologie ont aussi contribué à caractériser les facteurs de risque de diabète avec les antipsychotiques. Ces facteurs de risque de diabète chez un patient adulte schizophrène traité par antipsychotiques seraient un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² avant l'instauration du traitement, une prise de poids de plus de 10 % du poids initial au cours du traitement, un antécédent personnel d'intolérance au glucose et/ou d'hypertension artérielle et un antécédent familial de diabète. En 2005, à la suite de l'alerte de la Food and Drug Administration (FDA) sur une surmortalité associée à la prise des antipsychotiques de deuxième génération chez les personnes âgées, les approches de pharmaco-épidémiologie se sont multipliées pour mieux caractériser ce signal issu des essais cliniques (16). Les différents travaux ont aussi montré une surmortalité des patients traités par des antipsychotiques de première génération, et un risque majoré dans les 4 premières semaines d'exposition. Ce risque de surmortalité ne semble pas sensiblement différent entre les 2 générations (17). Certains travaux retrouvent également une relation entre la dose cumulée et le risque de mort subite (18). Plus récemment, le risque de surmortalité a aussi été retrouvé chez les enfants ou les jeunes adultes exposés aux antipsychotiques, soulignant encore l'intérêt d'une prescription vigilante dans cette catégorie de population (19). De manière identique, le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC), mis en évidence par certains essais cliniques, a été évalué par des études de pharmaco-épidémiologie. Les études menées à partir de bases médico-administratives montraient un surrisque d'AVC avec les antipsychotiques de première et de deuxième génération, en particulier chez les patients âgés déments (20-23). Ces 2 signaux de surmortalité et de risque d'AVC ont permis de justifier les recommandations sur un usage limité des antipsychotiques chez les personnes âgées.

Perspectives

Ainsi, les études de pharmaco-épidémiologie permettent de mieux identifier les risques liés à l'utilisation des antipsychotiques en général et entre les antipsychotiques. Elles participent à mieux hiérarchiser les risques entre les antipsychotiques pour un effet indésirable donné. Cependant, plusieurs questions restent à explorer concernant les risques associés à une exposition chronique. Ainsi, les effets cognitifs chez les patients schizophrènes

d'une exposition chronique aux antipsychotiques restent, par exemple, à évaluer. Par ailleurs, les effets délétères associés au changement des antipsychotiques entre eux sur le cours évolutif de la maladie doivent être évalués. Récemment, un signal de pharmacovigilance a émergé quant à une éventuelle aggravation psychiatrique associée à l'utilisation de l'aripiprazole après un autre antipsychotique. En effet, plusieurs cas d'aggravation psychotique ont été rapportés chez des patients ayant pris de l'aripiprazole après avoir été traités par d'autres antipsychotiques. Le risque semble particulièrement augmenté chez les patients cliniquement vulnérables présentant une psychose de supersensibilité. Le mécanisme pharmacologique proposé sous-tendant le développement de cette psychose de supersensibilité est la régulation à la hausse du récepteur dopaminergique D_2 , provoquée par un traitement à long terme et à haute dose par antipsychotiques. Par conséquent, après une exposition antérieure à un antipsychotique, un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D_2 , comme l'aripiprazole, pourrait théoriquement induire des exacerbations psychiatriques. Ces signaux de pharmacovigilance concernant l'aripiprazole restent à explorer par des études de pharmaco-épidémiologie. Les antipsychotiques injectables à action prolongée font l'objet depuis peu d'une prescription plus fréquente, notamment avec l'arrivée de nouveaux antipsychotiques. Cette utilisation croissante s'accompagne de plusieurs interrogations, en particulier par rapport à des signaux de décompensation psychiatrique lors du

changement (*switch*) de la forme orale vers la forme injectable. Enfin, les risques associés à l'exposition des médicaments antipsychotiques pendant la grossesse ont fait l'objet de plusieurs études publiées récemment (24). Les résultats issus de ces travaux sont globalement rassurants concernant les risques malformatifs (25, 26). Cependant, certains signaux malformatifs doivent encore être explorés, ainsi que les conséquences à long terme sur le développement des enfants exposés in utero (27, 28).

Conclusion

L'étude en conditions réelles d'utilisation des médicaments antipsychotiques est désormais le complément obligatoire et indispensable des essais cliniques randomisés. Le bon usage des médicaments antipsychotiques passe par la connaissance des données de la pharmaco-épidémiologie. Elle présente un intérêt particulier pour l'évaluation des risques à moyen et à long terme associés à l'exposition à des médicaments antipsychotiques. Par ailleurs, les études de pharmaco-épidémiologie ont un avantage, car elles s'intéressent aussi aux catégories de population non incluses dans les essais cliniques, comme la femme enceinte, les enfants ou les personnes âgées. Pour les patients, les prescripteurs, en particulier les psychiatres, la pharmaco-épidémiologie, branche moderne de la pharmacologie clinique, travaille à l'évaluation des effets cliniquement pertinents des médicaments.

F. Montastruc déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Montastruc JL, Sommet A, Montastruc F et al. Pharmaco-épidémiologie : définition, méthodes et applications. *Bull Acad Natl Med* 2015;199(2-3):263-73; discussion 273.
2. Faillie JL, Montastruc F, Montastruc JL, Pariente A. Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Thérapie* 2016;71(2):211-6.
3. Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F et al. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Thérapie* 2018 Oct 10. [Epub ahead of print]
4. Base documentaire BDSP. Troubles mentaux et représentations de la santé mentale : premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale. [Internet]. Disponible sur : <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/309709/>
5. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):55-64.
6. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: from the système national d'information interrégimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2017;65(Suppl. 4):S149-67.
7. Montastruc F, Bénard-Larivière A, Noize P et al. Antipsychotics use: 2006-2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(5):619-26.
8. Bezin J, Duong M, Lassalle R et al. The national health-care system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017;26(8):954-62.
9. de Gernay S, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Montastruc F. Poids atropinique et médicaments anticholinergiques : intérêt et application en pratique clinique chez la personne âgée. *Thérapie* 2018 Mar 7. [Epub ahead of print]
10. Montastruc F, Benevent J, Touafchia A et al. Atropinic (anticholinergic) burden in antipsychotic-treated patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32(1):114-9.
11. Nguyen TT, Pariente A, Montastruc JL et al. An original pharmacoepidemiological-pharmacodynamic method: application to antipsychotic-induced movement disorders. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83(3):612-22.
12. Guo JJ, Keck PE, Corey-Lisle PK et al. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: a retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006;67(7):1055-61.
13. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(11):1021-6.
14. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325(7358):243.
15. Montastruc F, Palmaro A, Bagheri H, Schmitt L, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Role of serotonin 5-HT_{2C} and histamine H₁ receptors in antipsychotic-induced diabetes: a pharmacoepidemiological-pharmacodynamic study in VigiBase. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(10):1556-65.
16. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005;294(15):1934-43.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite de la page 119)

17. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353(22):2335-41.
18. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360(3):225-35.
19. Ray WA, Stein CM, Murray KT et al. Association of antipsychotic treatment with risk of unexpected death among children and youths. *JAMA Psychiatry* 2018. [Epub ahead of print]
20. Mehta S, Johnson ML, Chen H, Aparasu RR. Risk of cerebrovascular adverse events in older adults using antipsychotic agents: a propensity-matched retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71(6):689-98.
21. Wang PS, Schneeweiss S, Setoguchi S et al. Ventricular arrhythmias and cerebrovascular events in the elderly using conventional and atypical antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):707-10.
22. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005;330(7489):445.
23. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008;337:a1227.
24. Benevent J, Montastruc F, Damase-Michel C. The importance of pharmacoepidemiology in pregnancy-implications for safety. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(10):1181-90.
25. Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA et al. Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2016;173(3):263-70.
26. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* 2016;73(9):938-46.
27. Benevent J, Hurault-Delarue C, Araujo M et al. Higher intake of medications for digestive disorders in children prenatally exposed to drugs with atropinic properties. *Fundam Clin Pharmacol* 2018. [Epub ahead of print]
28. Montastruc F, Salvo F, Arnaud M, Bégaud , Pariente A. Signal of gastrointestinal congenital malformations with antipsychotics after minimising competition bias: a disproportionality analysis using data from Vigibase®. *Drug Saf* 2016;39(7):689-96.