

Antipsychotiques à Action Prolongée: Révision de l'algorithme QAAPAPLE

Long-acting antipsychotics: The QAAPAPLE algorithm review

The Canadian Journal of Psychiatry /
La Revue Canadienne de Psychiatrie
2019, Vol. 64(10) 697-707
© The Author(s) 2019



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0706743719847193
TheCJP.ca | LaRCP.ca



Emmanuel Stip, MD, MSc, FRCP¹, Amal Abdel-Baki, MD, FRCP(C), MSc^{2,3},
Marc-André Roy, MD, FRCP, MSc⁴, David Bloom, MD, FRCP(C)⁵,
and Sylvain Grignon, MD, PhD⁶

Abrégé

Contexte : Il y a 8 ans, un comité d'experts issus des 4 départements de psychiatrie universitaires québécois a proposé l'algorithme QAAPAPLE visant à guider les cliniciens à l'égard de l'utilisation des APAP pour les patients atteints de troubles psychotiques.

Objectif : Faire une mise à jour de l'algorithme QAAPAPLE.

Méthodes : Grâce à une revue qualitative et sélective de la littérature, les experts se sont intéressés à plusieurs aspects en lien avec l'utilisation des APAP et sur la pertinence de modifier l'algorithme: 1) données nouvelles sur les APAP (incluant polypharmacie et co-prescription avec clozapine, fréquence et intervalle d'administration); 2) perception et attitude sur des algorithmes et données probantes; 3) difficultés d'application des algorithmes; 4) polypharmacie impliquant les APAP et co-prescriptions avec clozapine; 5) avis des patients partenaires sur l'algorithme.

Résultats : 13 méta-analyses ont été publiées et complètent les études observationnelles (incluant celles sur des registres nationaux) confirmant les avantages des APAP. La littérature apporte des précisions quant à l'utilisation de certaines associations médicamenteuses, fréquence et intervalle d'administration. L'algorithme a donc été modifié en tenant compte des avancées scientifiques.

Conclusion : En interaction avec les psychiatres québécois, nous avons examiné les changements des prescriptions, la littérature, pour mieux comprendre l'utilisation de l'algorithme. Le comité a actualisé l'algorithme QAAPAPLE, pour mieux guider les cliniciens dans l'utilisation des APAP dans la trajectoire des patients atteints de psychoses dès le premier épisode et à travers les différents contextes cliniques (incluant la résistance au traitement) afin de le rendre plus flexible et convivial.

Implications cliniques :

- Les études observationnelles (naturalistes) montrent que les APAP réduisent les rechutes, les ré-hospitalisations et la surmortalité.

¹ Professeur titulaire de psychiatrie, département de psychiatrie de l'Université de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

² Professeur titulaire de clinique, Université de Montréal, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec, Canada

³ chercheure Centre de recherche CHUM, Montreal, Québec, Canada

⁴ Professeur agrégé, département de Psychiatrie et Neurosciences, Université Laval; chercheur, centre de recherche CERVO, directeur médical, Clinique Notre-Dame des Victoires, Québec, Québec, Canada

⁵ Chef médical, Programme de déficience intellectuelle avec comorbidité psychiatrique, Chef médical, Programme des troubles psychotiques, Professeur adjoint, département de psychiatrie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

⁶ Professeur titulaire, Département de Psychiatrie, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Corresponding Authors:

Emmanuel Stip, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1051 rue Sanguinet Pavillon C, 11e étage, Montréal, Québec H2X 0C1, Canada.
Email: emmanuel.stip@umontreal.ca

Sylvain Grignon, Université de Sherbrooke, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Département de Psychiatrie, 3001, 12e avenue Nord, Sherbrooke, Québec J1H 5N4, Canada.

Email: Sylvain.Grignon@USherbrooke.ca

- La palette de fréquence d'injection permet des intervalles de deux semaines à trois mois, ce qui permet un ajustement aux besoins du patient en termes de stabilité clinique et de fréquence des contacts.
- Les APAP restent une modalité thérapeutique sous-utilisée, un algorithme peut aider à se repérer et donc en faciliter l'utilisation.

Limites :

- Le comité a produit une revue de la littérature narrative et systématique, plutôt que quantitative; toutefois, il s'est complètement basé sur les conclusions des méta-analyses.
- La participation aux sondages reliés à ce projet demeure sous optimale.
- Le comité n'a pas examiné la littérature concernant les aspects spécifiques reliés à la prescription d'APAP chez les personnes âgées ou les enfants.

Abstract

Background: Eight years ago, a committee of experts from 4 Quebec university psychiatry departments has provided the QAAPAPLE algorithm in order to guide clinicians in their use of long-acting antipsychotics (LAAP) for patients with psychotic disorders.

Objective: Update the QAAPAPLE algorithm.

Methods: Using a qualitative and selective literature review, the experts have focused on several aspects related to the use of LAAP and the relevance of modifying the algorithm: 1) new data on LAAP (including polypharmacy and co-prescription with clozapine, dose frequency/interval); 2) perception and attitude regarding algorithms and evidence; 3) difficulties in implementing algorithms; 4) polypharmacy involving LAAP and co-prescriptions with clozapine; 5) partner patients perspective on the algorithm.

Results: Thirteen meta-analysis were published and completed observational studies (including those on national registries), confirming the LAAP benefits. Literature adds specifications about using some drug associations as well as dose frequency and interval. Therefore, scientific advances have been considered to modify the algorithm.

Conclusion: Interacting with Quebec psychiatrists, we have examined changes in prescription and literature to better understand the use of algorithm. The committee has updated the QAAPAPLE algorithm to guide clinicians in using LAAP along the path of patients with psychosis as early as the first episode and through different clinical settings (including treatment resistance) in order to have a more flexible and user-friendly treatment.

Mots clés

avis d'experts, antipsychotiques injectables à action prolongée, antipsychotique dépôt, observance, algorithme, schizophrénie, troubles psychotiques

Keywords

antipsychotics, long-acting injection, depot, mirror-image study, randomized controlled study, schizophrenia, psychosis, expert opinion, algorithm; recommendations

Contexte

Il y a huit ans, un comité d'experts issus des quatre facultés de médecine du Québec a proposé un algorithme concernant l'utilisation des antipsychotiques injectables à longue action (APAP)¹. Cet algorithme appelé Québec Algorithme Anti-psychotique à Action Prolongée (QAAPAPLE) a fait l'objet de plusieurs publications et citations et a été discuté régulièrement lors des congrès de l'association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ). Comme prévu lors de sa première présentation, la réévaluation de l'algorithme a débuté cinq ans après sa publication afin de déterminer s'il y avait pertinence d'éventuellement le modifier en tenant compte des nouvelles données scientifiques et des commentaires exprimés par les prescripteurs, professionnels, patients et familles concernées par cette formulation

médicamenteuse. De plus, depuis 2012, d'autres recommandations, guides de pratique et algorithmes ont été proposés, discutés et publiés à travers le monde. Ainsi, notre entreprise de réactualisation de l'algorithme s'inscrit dans un contexte marqué par quatre points:

1- L'augmentation des données disponibles sur l'utilisation et l'efficacité des APAP et sur les recommandations quant à leur utilisation. Depuis notre première publication d'avis d'expert de l'AMPQ, incluant l'algorithme QAAPAPLE¹, le nombre de publications a plus que doublé sur le sujet, puisque des avis d'experts ont été publiés et plusieurs études ont été réalisées, améliorant ainsi les données probantes sur lesquelles appuyer des recommandations d'utilisation (voir la Figure 1). Des méta-analyses et revues systématiques, dont nous détaillerons les grandes conclusions dans les sections suivantes, ont été publiées.

Ainsi en monde francophone, l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie a publié² des recommandations d'emploi des APAP. La méthodologie employée est celle dite des « Recommandations Formalisées d'Experts », basée sur les données de la littérature et le consensus formalisé d'un panel d'experts. Ce même groupe a exposé les enjeux méthodologiques reliés aux études cliniques sur les APAP et révisé également les étapes de la commercialisation et les aspects réglementaires, reliés à la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'*European Medicines Agency* (EMA)³. Aussi, Correll et coll. ont publié une série d'articles recensant un ensemble très complet d'informations et de recommandations pour la pratique clinique⁴. Enfin, Tiihonen, dans le contexte d'une grande étude populationnelle sur 29,823 patients a récemment montré l'effet bénéfique des APAP sur la prévention des rechutes⁵.

2- La Nouvelle Disponibilité D'une Plus Grande Étendue D'intervalles Entre Les Injections

Les APAP ont été développés essentiellement pour une meilleure régularité de la prise médicamenteuse en réponse entre autres, à la mauvaise adhésion au traitement par voie orale. En plus des injections bimensuelles et mensuelles traditionnellement disponibles est apparue sur le marché une formulation trimestrielle ou saisonnière (réduisant substantiellement le nombre de visites requises). Ce plus grand choix en termes d'intervalle soulève de nouveaux enjeux tels que: la fréquence des visites, le rôle de l'infirmière avec la raréfaction des injections, l'impact sur le retour à l'emploi ou aux études, et la diminution de la place du traitement médicamenteux au sein des entretiens.

Des Données Objectives Sur la Réalité Des Pratiques De Prescription d'APAP au Québec

Puisque l'algorithme a été créé au Québec, il est pertinent de le réviser à la lumière de données qui sont propres à ce territoire. Une étude menée au Québec a évalué l'impact des APAP sur l'utilisation des services de santé par la population atteinte de schizophrénie et autres psychoses⁶⁻⁹. Les données issues du registre national de la RAMQ ont permis de dresser un portrait dans un contexte observationnel (naturalistique) des prescriptions québécoises des APAP. Elles ont nourri la réflexion dans la réévaluation de l'algorithme QAAPAPLE.

Cette étude miroir sur registre permet d'observer que l'initiation des APAP améliore l'observance au traitement comparativement aux précédentes formulations orales. Concrètement, ceci résulte en une baisse des coûts de 35,100\$/an/patient, reliée à l'utilisation diminuée de 2/3 des services aigus (urgence et hospitalisations), du nombre d'hospitalisations réduit du tiers et de leur durée⁶⁻⁹. Par ailleurs, cette étude révèle que 60% des patients continuaient à prendre avec l'APAP, après un an, au moins un autre antipsychotique et qu'entre 9% et 16% des patients prennent de la clozapine

au cours de l'année qui suit l'initiation d'un APAP. Par ailleurs, parmi les 4,000 patients du registre RAMQ qui recevaient un APAP, la moitié n'avait pas un diagnostic administratif de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Finalement, on estime que 20% des prescripteurs ne sont pas des psychiatres mais plutôt des médecins omnipraticiens et que l'utilisation des APAP était hétérogène selon les régions du Québec et la date d'obtention du diplôme des prescripteurs.

La Consolidation de L'implantation de la Notion de Décision Partagée

Stephan Heres et coll.¹⁰⁻¹² présentent le concept de prise de décision partagée avec les patients atteints de schizophrénie (*Shared decision making*; SDM). L'équipe de Munich a actualisé la SDM intégrant trois niveaux adaptés à la condition psychotique (*SDMplus*). Modèle d'interaction entre médecins et patients, elle recherche une symétrie entre les deux acteurs principaux dans le traitement en renforçant l'échange d'informations et la position participative décisionnelle du patient. La SDM a suscité un grand intérêt pour les soins de santé mentale au cours de la dernière décennie en se centrant sur le patient. Des corrélations significatives positives ont été établies entre les interventions de SDM et l'amélioration des connaissances, la participation des patients et la satisfaction à l'égard des soins dans la schizophrénie. À ce jour, un certain nombre d'études ont évalué les interventions SDM pour plusieurs troubles mentaux, principalement la schizophrénie et la dépression^{10,13-15}. La plupart d'entre elles ont montré un effet positif sur leur satisfaction en matière de soins. Cependant, les psychiatres ont des préoccupations concernant la capacité limitée des patients à prendre des décisions et ont souvent peur de partager des décisions qui seront potentiellement dangereuses. Cette approche est bien entendu complémentaire à plusieurs alternatives incluant à l'autre bout du spectre pour les patients inaptes à consentir aux soins, les démarches légales aboutissant à des autorisations de soins ordonnées par la Cour. Au cours de nos conférences et échanges multiples, en particulier en Europe, nous avons reçu des commentaires pertinents pour inclure la SDM et la *SDMplus* dans notre processus. Désormais, la *SDMplus* commence à faire sa place au Canada. Il aurait été difficile de ne pas réviser un algorithme sur une prescription médicamenteuse sans inclure ce nouveau paradigme, concernant la prescription et la prise médicamenteuse

Objectif

Dans ce contexte, l'objectif de cet article est de mettre à jour l'algorithme QAAPAPLE, en tenant compte de la nouvelle littérature publiée depuis 2012, de la consultation réalisée par notre groupe auprès des médecins et des psychiatres et de l'avis de membres de familles et patients atteints de troubles psychotiques.

Méthodologie

L'approche retenue était duelle:

- Volet universitaire: recension des écrits incluant les nouvelles données probantes depuis 2011, (essais contrôlés, méta-analyses et guides de pratique);
- Volet participatif: pratique de psychiatres (sondage électronique, conférences participatives visant à présenter une nouvelle version préliminaire de l'algorithme et de récolter les commentaires d'éventuels utilisateurs qui serviront à l'ajuster) et d'intervenants professionnels ainsi que des patients partenaires.

Nous ne rapportons pas dans cet article les aspects et résultats liés au processus avec les pairs aidants qui feront l'objet d'un autre article.

Revue de la Littérature

Les différents co-auteurs ont chacun travaillé sur différents thèmes, examiné les données probantes à travers diverses publications sélectionnées (via les banques électroniques PubMed), notamment les dernières revues de littérature et les méta-analyses sur l'utilisation et l'efficacité des APAP et recueilli des données administratives de divers centres au Québec en lien avec l'utilisation des APAP.

Tournée de Conférences et de Discussion

Pour étayer la composante participative du présent travail de révision de l'algorithme QAAPAPLE, nous avons eu des réunions inter-facultaires d'experts co-auteurs visant la discussion et la proposition, à la lumière de la recension des écrits menée par différents experts co-auteurs, d'une nouvelle version préliminaire de l'algorithme. Les discussions lors des premières réunions ont également permis d'identifier quelques points susceptibles d'influencer l'évolution de l'algorithme dont, notamment, la perception et l'attitude des psychiatres à l'égard des algorithmes et des données probantes, ainsi que les difficultés d'application des algorithmes en milieu psychiatrique.

Par la suite, 15 présentations scientifiques autour de la révision de l'algorithme ont eu lieu dans toute la province de Québec (Montréal, Québec, Trois Rivières, Sherbrooke, Laurentides, Montérégie, Mauricie, Laval et l'Outaouais), à la filiale du Québec et de l'Est du Canada de l'APA ainsi que 7 présentations en France et en Belgique où 360 professionnels ont participé. Les séances se déroulaient ainsi: un exposé sur la construction de l'algorithme, et le processus de révision de l'algorithme, puis était présentée une version modifiée de QAAPAPLE. Ce faisant, les participants pouvaient apporter des commentaires, réagir ultérieurement par courriel, et proposer des modifications qui étaient alors discutées.

Sondage

Un sondage électronique anonyme, comparable à celui (distribué en 2011 aux psychiatres via l'AMPQ) ayant suivi la publication de la première version de QAAPAPLE a été distribué aux psychiatres du Québec par courriel par l'intermédiaire des Réseaux universitaires intégrés de services (RUIS), et via l'AQPPEP (Association québécoise de programmes pour premiers épisodes psychotiques) pendant une période s'étalant d'octobre 2016 à mars 2017.

Résultats

Mise à Jour de la Littérature

La littérature consacrée aux APAP s'est largement accrue dans les dernières années, et les formulations les plus récemment introduites

- palmitate de palipéridone (PP),
- olanzapine injectables à action prolongée (OIAP),
- aripiprazole injectable à libération prolongée (AILP)

ont notamment fait l'objet de multiples investigations. La « maturation » de ce domaine a permis la publication de plusieurs méta-analyses (voir la Figure 2).

Ainsi 15 méta-analyses ont été publiées de 2011 à 2018 dont nous extrayons simplement les résultats. On note une supériorité des APAP dans les études observationnelles et les études miroir mais pas dans les essais contrôlés randomisés (ECR). La littérature quantitative parue depuis permet de préciser dix points principaux. Nous aborderons aussi un onzième point plus détaillé sur les études registres.

1. Globalement, les APAP se sont révélés supérieurs à leurs comparateurs oraux dans la prévention de la rechute¹⁶⁻¹⁹ et le risque de ré-hospitalisation²⁰.
2. Toutefois, les ECR ne démontrent pas de supériorité des APAP par rapport aux APO. Cependant, les ECR démontraient un risque plus élevé de symptômes extra-pyramidaux, d'akathisie, de prise de poids^{17,18,21,22} avec les APAP.
3. En contraste avec les essais ECR, les études miroir²⁰ ont montré une forte supériorité des APAP par rapport aux APO sur le risque de ré-hospitalisation. L'échantillon dans les études miroir reflète mieux la population en pratique clinique que dans les études ECR. En effet, la plupart des ECR excluent les patients non-observants, présentant des troubles d'utilisation de substances ou de la dangerosité alors que ceux-ci correspondent à une bonne partie de la population cible des APAP.
4. Les études observationnelles prospectives et rétrospectives montrent une efficacité des APAP sur la fréquence des rechutes ou des sorties d'étude¹⁹.
5. Les effets indésirables des APAP sont similaires à ceux des APO²³, mis à part l'akinésie, la variation du cholestérol LDL et l'anxiété.

6. Concernant l'efficacité des APAP pour le trouble bipolaire comparée au placebo ou aux APO¹⁸, le rispéridone-AP (à action prolongée) était supérieure au placebo dans la prévention des rechutes (symptômes de l'humeur) ainsi que dans la prévention des symptômes de manie. Cependant, aucune différence n'a été trouvée comparé aux APO.
7. Quand on compare l'efficacité des APAP aux APO selon l'approche GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), l'AILP se trouve en tête, alors que le rispéridone-AP est d'efficacité modérée. Quant à l'OIAP²⁴, la fluphénazine, le zuclopenthixol et l'halopéridol, ceux-ci sont d'efficacité similaire à celle des APO.
8. L'AILP mensuelle semble être plus efficace que le PP en termes de qualité de vie et de fonctionnement²⁵.
9. Une méta-analyse Bayésienne sur l'Aripiprazole lauroxil (AILP)²², a permis de démontrer une efficacité comparable à celle du PP, avec la réduction du score total PANSS (moyennes -8,12 à -12,01).
10. Les études de cohortes ont montré une meilleure efficacité des APAP comparés aux APO²⁶, sur la fréquence des ré-hospitalisations et l'adhésion au traitement, mais pas sur le risque d'hospitalisation ni sur le nombre de jours passés à l'hôpital.
11. Etudes de Registres: Tiihonen et coll. ont collecté des données du Finnish National Hospital Discharge Register concernant l'évolution de patients après une hospitalisation index pour schizophrénie entre 2000 to 2007 ($n = 2,588$), suivis jusqu'à 2 ans²⁷ en fonction du traitement reçu lors de cette hospitalisation. Globalement, l'adhésion au traitement s'est avérée particulièrement faible (moins de 46% d'utilisation pour au moins 30 jours). Les APAP (première génération et rispéridone LAI; *Long Acting Injection*) furent prescrits à 8% des patients et associés à une forte diminution du risque d'arrêt du traitement (-59%) et de ré-hospitalisation (RR 0.36)²⁷. Dans la catégorisation des études, c'est une étude observationnelle de comparaison et elle compare les APAP avec la voie orale dès le premier épisode; ces résultats ainsi que l'étude de Subotnik²⁸, suggèrent que la prescription d'APAP dès le premier épisode protège contre les ré-hospitalisations de façon supérieure. Dans le registre finnois de patients bipolaires, les APAP étaient clairement associées à de meilleurs résultats que les *per os*²⁹.

Le groupe de Tiihonen³⁰⁻³² a aussi publié une série d'études reposant sur:

- des registres danois (cohorte prévalente ($n = 62,250$), cohorte incidente ($n = 8,719$), suivi médian 14.1 ans³⁰),
- des registres suédois (cohorte prévalente ($n = 29,823$), cohorte incidente ($n = 4,603$), suivi médian 6.9 ans³¹).

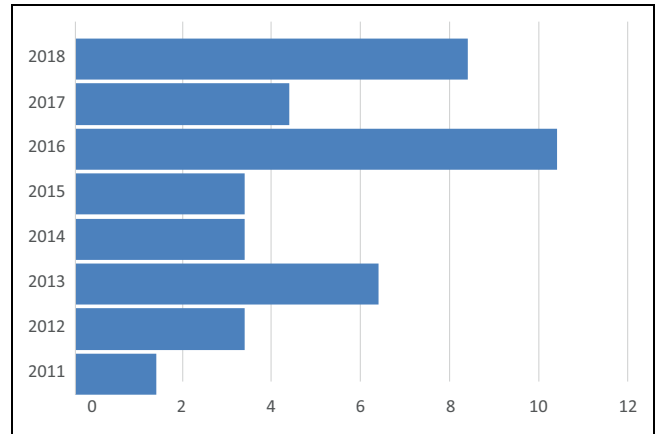


Figure 1. Méta-analyses et revues systématiques des APAP de 2011 à 2018, PubMed.

Le devis utilisé dans les deux cas est celui d'une comparaison intra-sujet, où le risque est calculé pour chaque sujet et chaque modalité thérapeutique (aucun antipsychotique, APO, APAP, polypharmacie). Dans les deux études, utilisant les APAP, il y avait moins d'interruption de traitement et de ré-hospitalisations par rapport à l'abstention thérapeutique (RR 0.46 à 0.63 pour les différents APAP), à l'olanzapine orale (RR 0.65-0.80) et à leur comparateur oral (RR 0.68 dans la cohorte incidente, 0.78 dans la cohorte prévalente). L'analyse des taux de mortalité associés à chaque modalité thérapeutique, dans le registre suédois, a montré en outre une diminution nette du taux de mortalité associé:

- aux APAP de deuxième génération (RR 0.38),
- aux APAP de première génération (RR 0.52)
- à l'absence d'AP (pour les APO de deuxième (RR 0.58) et de première génération (RR 0.75)).

Comparativement à leur forme orale, les APAP étaient associés à une diminution du taux de mortalité de 33%³¹. Les APAP ainsi que l'aripiprazole oral semblent donc être les traitements les plus efficaces et présentant les taux de mortalité les plus faibles. La mortalité la plus faible a été observée pour la palipéridone LAI, l'aripiprazole oral et la rispéridone LAI³².

A l'inverse, les données d'hospitalisation des Taiwan National Health Research Institutes (2003-2008; $n = 10,552$) ne montraient pas de bénéfice des APAP en termes de ré-hospitalisation au cours de l'année suivant l'épisode index, à l'exception de l'halopéridol décanoate (22.5% vs 27.3)³³.

Une étude rétrospective de réclamations à Medicaid ($n = 3,480$ APO, $n = 340$ APAP), pour un antipsychotique prescrit dans les 30 jours suivant une hospitalisation pour schizophrénie, provoquée par une non-adhésion au traitement (définie par un ratio de possession < 80%) a montré un bénéfice des APAP, associés à une forte diminution de la non adhésion (rapport de cotes RC = 0.35), des intervalles >

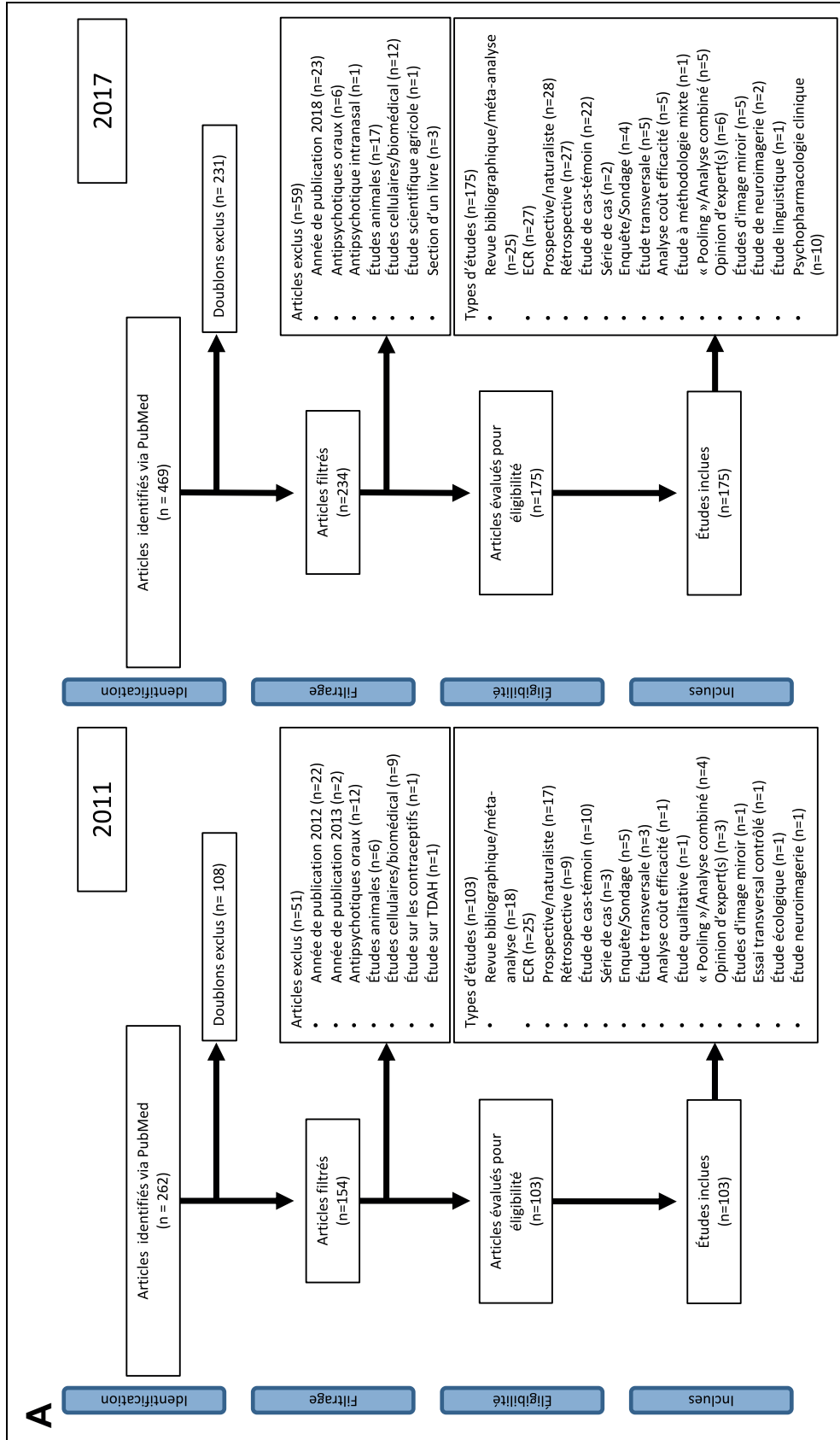


Figure 2A. Flowchart de la recherche bibliographique pour les antipsychotiques à actions prolongées pour 2011 comparé à 2017 avec PubMed.

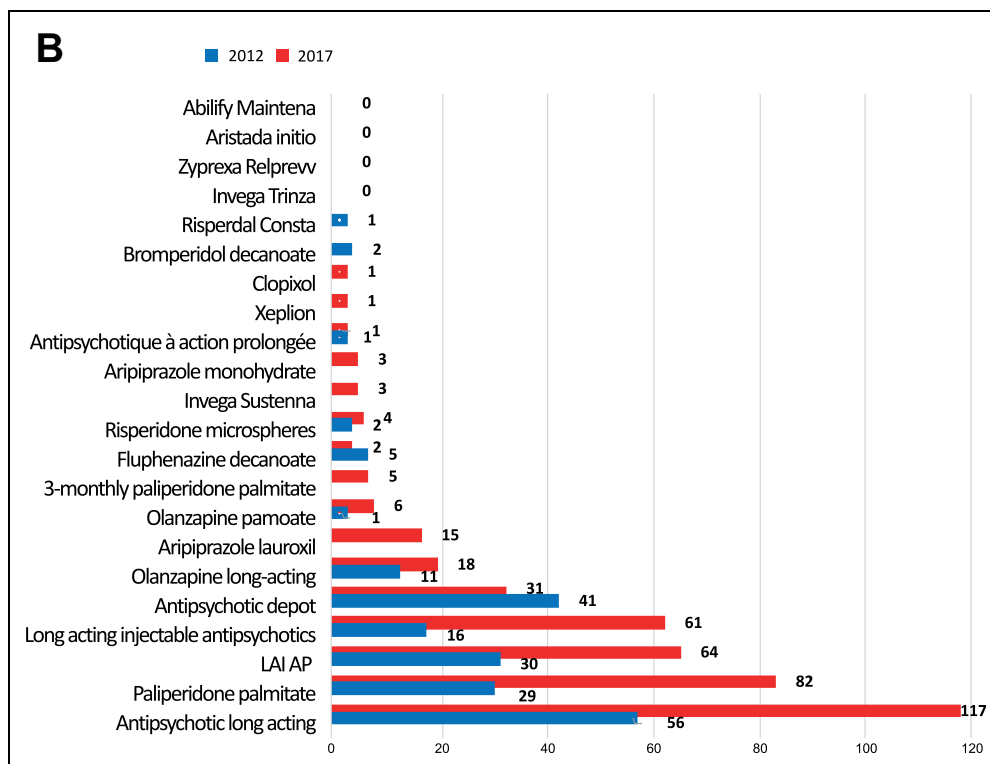


Figure 2B. Mots clés à partir de recherche bibliographique médicale avec Medline-PubMed (après filtrage).

60 jours sans possession de l'AP (RC 0.45) et des hospitalisations (RC = 0.74)³⁴.

Par ailleurs, il est à noter que, dans ces trois études de registre de grande envergure, moins de 10% des patients avaient reçu une prescription d'APAP à la suite d'un épisode d'hospitalisation (explicitement attribuée, dans une étude au moins, à une mauvaise adhésion au traitement) ce qui atteste d'un recours encore faible à cette modalité thérapeutique, même quand les circonstances cliniques semblent en indiquer clairement la pertinence.

Résultats du Sondage

Sur les 1,150 psychiatres du Québec, 172 psychiatres avaient répondu au questionnaire en 2012, alors qu'en 2017, 120 ont participé. Les résultats 2012 et 2017 sont présentés à la Figure 3.

Une plus grande proportion des médecins psychiatres en 2012 répondait prescrire des APAP en première intention pour la schizophrénie qu'en 2017. En 2012,

- 22% des psychiatres ont déclaré que 16 à 20% de leurs ordonnances étaient des APAP (vs 10% en 2017),
- 13% des psychiatres ont déclaré que 11 à 15% de leurs ordonnances étaient des APAP, (comparativement à 16% en 2017),
- 7% (vs 8% en 2017) n'ont pas du tout prescrit d'APAP.

En 2012 les psychiatres ont indiqué que les discussions avec les collègues (35%) et l'expérience personnelle (30%)

étaient les facteurs les plus influents dans leur choix de prescription comparé à 19 et 25% respectivement en 2017. En 2017, les psychiatres ont accordé un poids plus grand aux données objectives, parmi lesquelles les algorithmes publiés (30%) et les méta-analyses (28%) ont joué un rôle plus important dans leurs choix qu'en 2012 (0% et 3% respectivement).

Les répondants ont signalé que les méta-analyses ont peu influencé leur pratique (30%) ou pas du tout (23%), alors que 10% ont indiqué que cela avait fortement influencé leur pratique.

Pour les répondants qui connaissaient l'algorithme, il y avait beaucoup de disparité, 52% en 2012 ont indiqué que l'algorithme avait une influence directe sur leur pratique, contre 30% en 2017. En effet, la majorité des psychiatres qui ont pris connaissance de cet algorithme, ont indiqué qu'il y a eu peu d'influence directe (47%) ou pas du tout (10%), comparativement à 27 et 12% respectivement en 2012. Nous sommes conscients de la portée limitée de ces résultats. Cependant, pour le respect du processus consultatif et de l'effort des psychiatres du Québec qui ont bien voulu répondre nous avons considéré ce sondage comme un indicateur d'opinion. Il a ses propres limites, mais les psychiatres du Québec peuvent être sensibilisés à la nécessité de répondre quand ils sont sollicités pour leur propre algorithme. Créer ou actualiser un algorithme peut être considéré comme une démarche collective; cela redonne à une communauté une responsabilité dans la construction et le partage d'un savoir clinique.

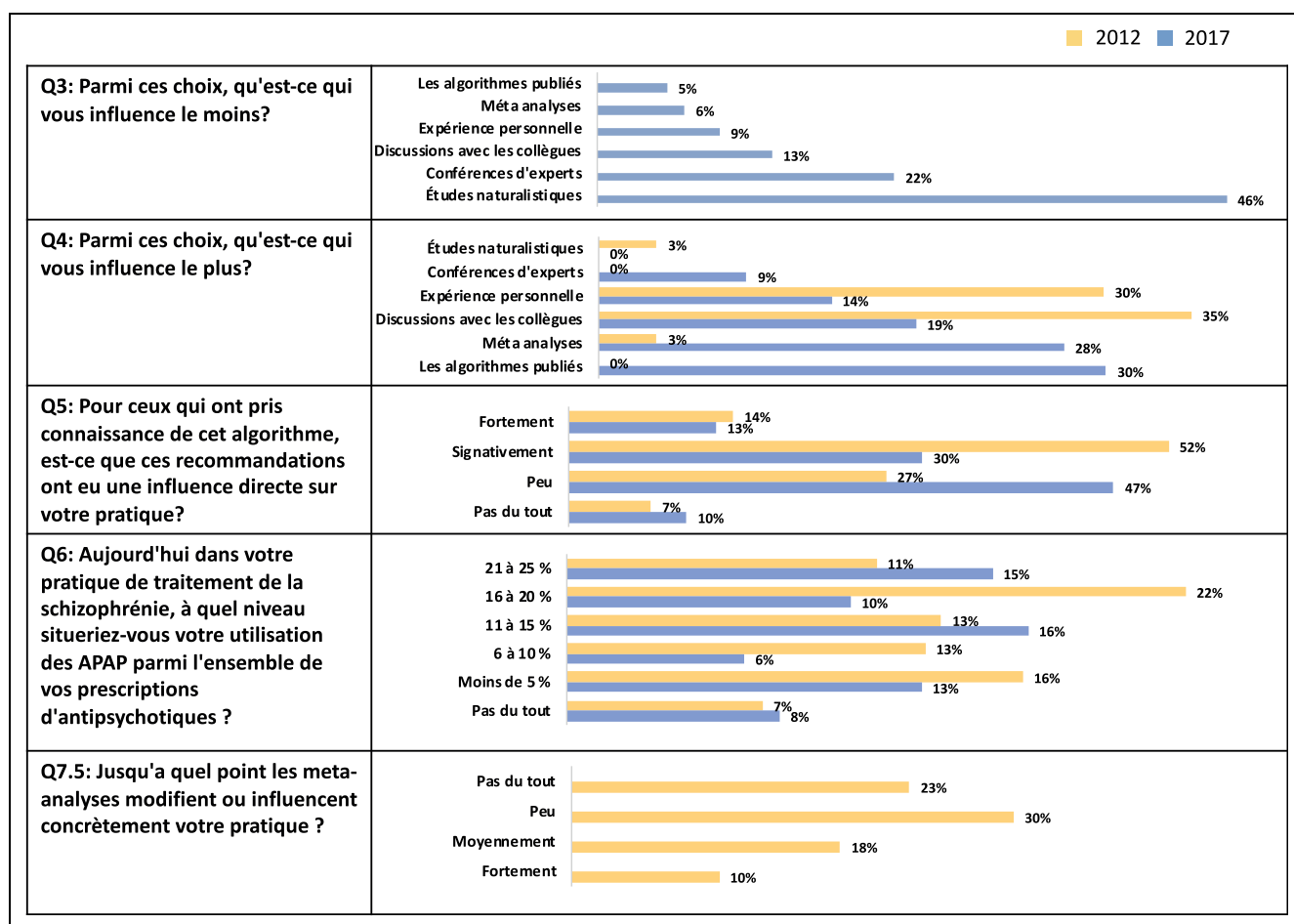


Figure 3. Résultats du sondage: la schizophrénie dans votre pratique.

Nouvelles Formulations

Depuis la création du QAAPAPLE en 2011, de nouvelles formulations sont apparues au Canada telles que celle du paliperidone aux 3 mois¹. Sur le plan méthodologique, la disponibilité des formes à long intervalle permettra de dissocier deux variables distinctes intervenant dans l'efficacité des APAP, soit la stabilité de la délivrance du produit et la fréquence des contacts avec le personnel soignant. D'ores et déjà, d'autres sont disponibles dans d'autres pays comme l'aripiprazole LAI aux 2 mois. Bientôt nous parviendra le paliperidone en injections semestrielles et peut-être de nouvelles formulations dépôt qui seront des injections annuelles. Cela nous a permis de redéfinir les classifications des APAP selon 2 termes: les APAP hautes fréquences-court intervalle (HF-CI) et les APAP basse fréquence-long intervalle (BF-LI; voir le Tableau 1).

Examen De l'algorithme et Modifications

La possibilité de ne plus faire de différence entre la psychose établie et le premier épisode en termes d'utilisation des APAP a été largement discutée³⁵. Dans les programmes

de premiers épisodes psychotiques au Québec, le taux d'implantation des APAP atteindrait jusqu'à 50%³⁶. En haut de l'algorithme (Figure 4), nous avons précisé les précautions à prendre pour les indications en fonction du patient. Il faut très tôt prendre en considération les effets indésirables (p. ex. les signes extrapyramidaux ou le syndrome malin des neuroleptiques; SMN), et les troubles concomitants (p. ex. le diabète, le VIH) et leurs traitements. Par exemple, un SMN dans les antécédents, doit soulever la question de la pertinence d'une forme dépôt. La co-utilisation des APAP avec la clozapine figure désormais dans l'algorithme en raison des dernières données observationnelles⁶⁻⁹. Il sera nécessaire d'investiguer si c'est la Clozapine qui est ajoutée à l'APAP vs l'inverse afin d'émettre des hypothèses de recherche sur la pertinence de cette combinaison. Cette association doit être discutée assez tôt avec le patient et figure comme une association possible à considérer.

Dans la nouvelle configuration de l'algorithme, nous proposons aussi de questionner la polypharmacie lors du choix initial d'un antipsychotique. En effet, ainsi qu'évoqué dans l'étude magistrale de Tiihonen³² et confirmé dans celle du registre du

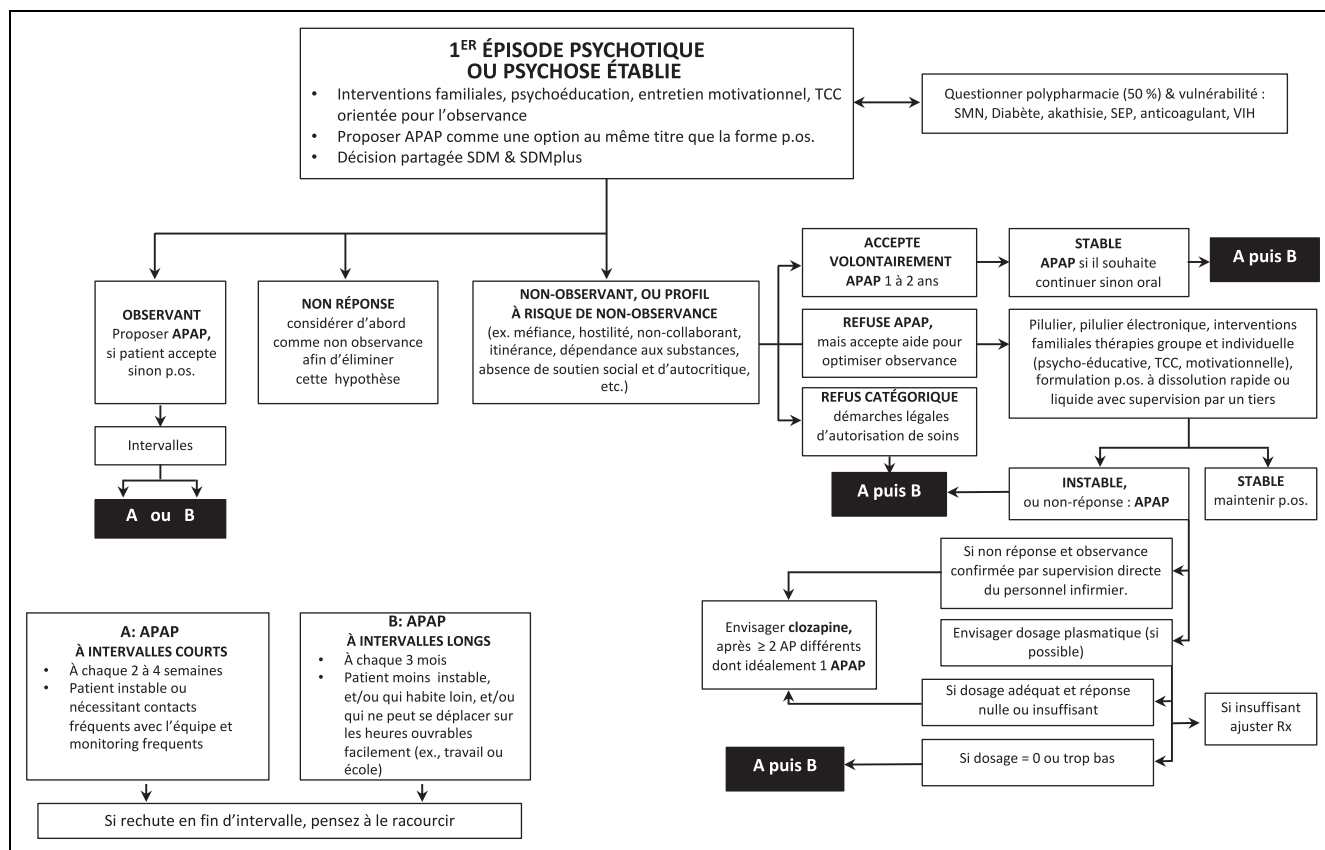


Figure 4. Algorithme QAAPALE 2018.

Tableau 1A. Formulations nouvelles et perspectives des APAP.

Molécules	risperidone	paliperidone palmitate	aripiprazole	*aripiprazole	paliperidone	**paliperidone
Intervalle entre injection	15 jours	4 semaines	4 semaines	8 semaines 2 mois	12 semaines 3 mois	48 semaines

* Non disponible au Canada (en étude)
** Projection dans l'avenir

B: Exemples cliniques des caractéristiques à considérer pour choisir la fréquence de la formulation d'APAP selon les APAP court intervalle ou long intervalle.

Caractéristique du patient pour lequel un APAP est considéré	Traitement initial	Discussion d'équipe	Décision
Patients instables	Observance très irrégulière, symptômes +présents	Vu très fréquemment par l'équipe	Court intervalle 24 IM/an
Patients très stables	Habite loin A recommencé à travailler A une famille attentive	Se plaint de se déplacer souvent Sous IM court intervalle	Proposons IM aux 1 à 3 mois long intervalle
Patient sous anticoagulants	A fait une embolie Est sous IM court intervalle	Sous IM court intervalle	Proposons IM aux 3 mois long intervalle

Québec par Stip et Lachaine⁶, un patient sur deux continuait de recevoir un deuxième antipsychotique *per os* (APO) après 6 mois ou un an. Dans les études de Thiihonen^{5,27,32}, la

combinaison d'antipsychotiques obtient de bons résultats (son rang se situe au milieu du groupe APAP (mais on ne discrimine pas entre associations APAP/APO et 2 APO ensemble).

En outre, dans l'algorithme, figure désormais un nouveau paramètre: l'influence de l'intervalle inter-injection. Prescrire en fonction de l'intervalle et la fréquence dont bénéficierait le plus un patient; ce nouveau questionnement survient suite à l'introduction sur le marché d'options thérapeutiques administrées aux deux semaines et aux trois mois. Nous avons ainsi modifié l'arborescence: APAP haute fréquence – court intervalle et APAP Basse fréquence- long intervalle.

Algorithme Révisé

Comme indiqué ci-dessus, des résultats préliminaires suggèrent que l'administration des APAP à intervalles courts et à haute fréquence produisent des résultats plus efficaces sur le court terme. Par contre, administrer les APAP à intervalles longues durées pourrait contribuer à une meilleure efficacité et qualité de vie sur le long-terme. La SDM et/ou SDM^{plus} figure désormais dès le début de la démarche algorithmique (voir la Figure 4).

Conclusion

Un algorithme n'est pas un dogme. C'est plutôt un itinéraire proposé et un processus. Il y a huit ans, un comité d'experts issus des quatre facultés de médecine du Québec a proposé cet algorithme QAAPALE, relié à l'utilisation des médicaments APAP. Depuis ce premier temps¹, nous avons pu examiner les changements des prescriptions, la littérature, et mieux comprendre l'utilisation de l'algorithme en interaction avec les psychiatres du Québec. Nous avons tiré des conclusions sur les enjeux méthodologiques reliés aux études cliniques sur les APAP et comment les intégrer dans des pratiques exemplaires. Les prescripteurs ont tendance à prendre des décisions basées sur l'expérience personnelle et les conversations entre collègues plutôt que d'envisager une ligne directrice basée sur des données probantes. Enfin, l'article permet de sensibiliser les médecins à cet algorithme et met en lumière sa flexibilité, son efficacité et sa convivialité dans le but de guider l'utilisation des APAP pour les troubles psychotiques.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: Emmanuel Stip and Marc-André Roy received fees for lecturing or ad board from Lunbeck-Otsuka Canada and Janssen.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Financial support was received from the département de psychiatrie de l'Université de Montréal.

Références

1. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, et al. Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec. *Can J Psychiatry*. 2011; 56(6):367-376.
2. Samalin L, Guillaume S, Courtet P, et al. Recommandations formalisées d'experts de l'association française de psychiatrie biologique et neuropsychopharmacologie sur le dépistage et prise en charge du trouble bipolaire: mise à jour 2014. *Encephale*. 2015;41(1):93-102.
3. Fakra E, Azorin JM, Belzeaux R, et al. Evaluating the efficacy of long acting injectable antipsychotics through clinical trials. *Encephale*. 2016;42(6S):S43-S46.
4. Correll CU, Citrome L, Haddad PM, et al. The use of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: evaluating the evidence. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(suppl 3):1-24.
5. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):686-693.
6. Stip E, Lachaine J. Real-world effectiveness of long-acting antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 3,957 patients with schizophrenia, schizoaffective disorder and other diagnoses in Quebec. *Ther Adv Psychopharmacol*. (in press).
7. Lachaine J, Lapierre ME, Abdalla N, et al. Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 2015;60(3 suppl 2):S40.
8. Stip E. Cost reductions associated with long-acting injectable antipsychotics according to patient age. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e1061.
9. Stip E. Physician characteristics associated with prescription of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(8):e1060.
10. Hamann J, Holzhüter F, Stecher L, et al. Shared decision making PLUS—a cluster-randomized trial with inpatients suffering from schizophrenia (SDM-PLUS). *BMC psychiatry*. 2017;17(1):78.
11. Hamann J, Mendel R, Cohen R, et al. Psychiatrists' use of shared decision making in the treatment of schizophrenia: patient characteristics and decision topics. *Psychiatr Serv*. 2009;60(8):1107-1112.
12. Hamann J, Kohl S, McCabe R, et al. What can patients do to facilitate shared decision making? A qualitative study of patients with depression or schizophrenia and psychiatrists. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(4):617-625.
13. LeBlanc A, Herrin J, Williams MD, et al. Shared decision making for antidepressants in primary care: a cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1761-1770.
14. Fisher A, Manicavasagar V, Kiln F, et al. Communication and decision-making in mental health: a systematic review focusing on bipolar disorder. *Patient Educ Couns*. 2016;99(7):1106-1120.
15. Samalin L, Honciuc M, Boyer L, et al. Efficacy of shared decision-making on treatment adherence of patients with bipolar disorder: a cluster randomized trial (ShareD-BD). *BMC psychiatry*. 2018;18(1):103.
16. Leucht C, Heres S, Kane JM, et coll. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia—a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res*. 2011;127(1–3):83-92.

17. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull.* 2012 Dec 17;40(1):192-213.
18. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-acting injectable antipsychotics for prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(9):pyw038.
19. Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):568-575.
20. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M, et al. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(10):957-965.
21. Fusar-Poli P, Kempton MJ, Rosenheck RA. Efficacy and safety of second-generation long-acting injections in schizophrenia: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013;28(2):57-66.
22. Cameron C, Zummo J, Desai D, et al. Efficacy and safety of aripiprazole lauroxil once-monthly versus aripiprazole once-monthly long-acting injectable formulations in patients with acute symptoms of schizophrenia: an indirect comparison of two double-blind placebo-controlled studies. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(4):725-733.
23. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, et al. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. *Schizophr Res.* 2016;176(2-3):220-230.
24. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, et al. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. *Schizophr Res.* 2017;183:10-21.
25. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Comparison between long-acting injectable aripiprazole versus paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia: systematic review and indirect treatment comparison. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2017; 32(5):235-248.
26. Kishimoto T, Hagi K, Nitta M, Leucht S, et al. Effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotics in patients with schizophrenia: a meta-analysis of prospective and retrospective cohort studies. *Schizophrenia Bull.* 2017;44(3):603-619.
27. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168(6):603-609.
28. Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry.* 2015;72(8): 822-829.
29. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA psychiatry.* 2018;75(4): 347-355.
30. Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, et al. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia—a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1381-1387.
31. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, et al. Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017.
32. Tiihonen J. Response to the editorial on antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;202:397.
33. Huang SS, Lin CH, Loh EW, et al. Antipsychotic formulation and one-year rehospitalization of schizophrenia patients: a population-based cohort study. *Psychiatr Serv.* 2013;64(12): 1259-1262.
34. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, et al. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(9): 754-769.
35. Malla A, Tibbo P, Chue P, et al. Long-acting injectable antipsychotics: recommendations for clinicians. *Can J Psychiatry.* 2013;58(suppl 5):30-35.
36. Abdel-Baki A, Ouellet-Plamondon C, Malla A. Pharmacotherapy challenges in patients with first-episode psychosis. *J Affect Disord.* 2012;138(suppl):S3-S14.