

ÉPIDÉMIOLOGIE

Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC

Prescribing patterns of antipsychotics in 13 French psychiatric hospitals

P. Bret, M.-C. Bret*, E. Queuille

Service pharmacie, centre hospitalier Charles-Perrens, 121, rue de la Béchade, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 22 février 2007 ; accepté le 13 mars 2008

Disponible sur Internet le 7 juillet 2008

MOTS CLÉS

Antipsychotiques ;
Neuroleptiques ;
Pratiques de
prescription ;
Recommandations

KEYWORDS

Antipsychotics;
Prescribing practices;
Guidelines;
Neuroleptics

Résumé Une étude pharmacoépidémiologique observationnelle de type transversal des pratiques de prescription des antipsychotiques (AP) a été réalisée dans 13 établissements du réseau PIC en juin 2004 à partir de 2192 prescriptions de patients en hospitalisation complète dans des services de psychiatrie adulte. L'objectif de ce travail était de faire un état et une analyse des pratiques de prescription des AP de première génération (APPG), encore appelés neuroleptiques, et des AP de seconde génération (APSG) pour les comparer à d'autres études et apprécier leur adéquation avec les AMM et les recommandations des groupes d'experts. Les résultats de l'étude montrent ainsi un recours de plus en plus important aux APSG pour le traitement des pathologies psychiatriques, un respect de la monothérapie antipsychotique dans une ordonnance sur deux seulement, la bithérapie AP faisant généralement intervenir un AP sédatif et, en association aux AP, un recours fréquent à d'autres psychotropes, notamment aux anxiolytiques, ainsi qu'à des médicaments anticholinergiques destinés à corriger les effets extrapyramidaux des AP.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

Summary

Introduction.—The commercial introduction of atypical antipsychotics, called second-generation antipsychotics (SGAs), a few years ago, has led to a world-wide reappraisal of the established treatment strategies for people with psychotic or bipolar disorders. They permitted improvements in the pharmacologic management of psychiatric diseases. As compared to conventional neuroleptics or first-generation antipsychotics (FGAs), they promised better efficacy especially on negative symptoms and cognitive impairments of psychiatric diseases

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mcbret@ch-perrens.fr (M.-C. Bret).

and, at the same time, better tolerance on neurological side effects. Now, they have shown other side effects and they have a higher acquisition cost than FGAs.

Objectives and methods. — The aim of this paper is to describe and analyse the prescribing practices of antipsychotic drugs in French psychiatric hospitals for adult inpatients and to compare them with other surveys and guidelines. In June 2004, we conducted a one-day, cross-sectional, observational and naturalistic study in 13 hospitals, members of the PIC network.

Results. — Two thousand one hundred and ninety-two prescriptions with antipsychotic treatment were collected. One thousand one hundred and fifty-four prescriptions (52.6%) included a SGA, but the FGAs were the most prescribed (65.8%; $n=2259$), principally cyamemazine (24.7%). There was one antipsychotic in 50.7% of prescriptions, two antipsychotics in 42.2%, but the second neuroleptic used was a sedative (82.6%), principally cyamemazine. Multiple antipsychotics were present in 1081 prescriptions (49.3%), with an average number of 1.57 antipsychotics. A mood stabiliser, an antidepressant, an anxiolytic and a hypnotic were coprescribed in respectively 37, 30.5, 65.1 and 41.6%. There were 2.48 psychotropic drugs associated with the principal antipsychotic; in total, with correctors of side-effects of the antipsychotics, there were 3.38 drugs per prescription. The SGAs aimed more often for psychotic (F20–F29) patients (61.9% versus 43.3% with FGAs), who were males (61.4% versus 68%), younger (42.6 years versus 44.1 years; $p < 0.02$), with higher average daily doses, more associated with other neuroleptics ($p < 0.0004$) and less associated with anticholinergic antiparkinsonian agents ($p < 10^{-4}$) than FGAs. Compared to other surveys, these results showed that the SGAs have become the first-line treatment for psychiatric disorders. The highest average daily doses corresponded to treatments of psychotic patients and, hence, the values might largely exceed the authorized maximum doses. Furthermore, in more than half of the cases, an FGA, generally a sedative, was associated with an SGA that did not comply with the principle of monotherapy established by the national and international guidelines; that also annulled the expected benefit of the SGAs on the awakening, cognition and the neurological tolerability of the treatment. The coprescriptions of the other psychotropic drugs to neuroleptics also remained the rule in psychiatry, showing all the complexity of pharmacological psychiatric medications. Prescriptions also included treatments for side effects of antipsychotics; even on the prescriptions including the SGAs, there was the coprescription of anticholinergic antiparkinsonian drugs, the deleterious character of which one knows on cognition. This resulted in a difficulty of understanding the prescription for the patient, associated with reduced compliance and increased risks of pharmacological side effects. The heterogeneity of the situations of crisis in psychiatric hospitals could make the strict application of guidelines' recommendations difficult. Nevertheless, the educational interventions in psychopharmacology for patients and the training campaigns for psychiatrists and nurses are necessary to improve the therapeutic management of the patient and ensure him/her optimal quality of life.

Conclusion. — This kind of survey, far too rare, was very important because it showed the routine clinical settings in which these new drugs were really used. The results showed that SGAs appeared to take the place of the FGAs used in the treatment of psychoses, particularly schizophrenia, but also in the treatment of mood disorders and they reflected actual clinical practices. Other surveys must be conducted to see whether our study confirms the general trend concerning the use of these drugs and, therefore, to reassess these prescribing practices.

© L'Encéphale, Paris, 2008.

Introduction

L'amélioration de la qualité des soins dans les établissements de santé passe par l'évaluation des pratiques professionnelles, la mise en évidence d'écart entre l'état du savoir médical, les recommandations et la réalité des pratiques permettant de mettre en œuvre les actions nécessaires pour éliminer les dysfonctionnements et optimiser la prise en charge du patient. À ce titre, les enquêtes portant sur les pratiques de prescription médicale constituent une bonne méthode d'évaluation. Une de ces enquêtes portant sur l'analyse des pratiques de prescription des antipsychotiques, menée dans le cadre de l'association du réseau PIC, association de professionnels de santé,

pharmaciens notamment, travaillant en établissements de soins en Santé Mentale, a été réalisée en 2004 dans 13 hôpitaux français.

En première ligne, le traitement médicamenteux des psychoses, en particulier des schizophrénies, fait appel aux antipsychotiques (AP). Les premiers AP mis sur le marché sont désignés sous le nom d'antipsychotiques de première génération (APPG) ou encore de neuroleptiques conventionnels (NLC). Ils comprennent les neuroleptiques (NL) d'action prolongée dits NAP et ceux d'action immédiate, dits NLCl. Les nouveaux AP, appelés d'abord antipsychotiques atypiques puis antipsychotiques de seconde génération (APSG), sont au nombre de quatre en France au moment de l'enquête : l'amisulpride, la clozapine, l'olanzapine et la

rispéridone. Une première enquête portant plus spécialement sur la prescription des APSG avait été effectuée dans le réseau PIC en juin 2001 [3]. En 2004, après la conférence de consensus sur les schizophrénies débutantes [7] et après la nouvelle AMM de l'olanzapine dans la prévention des troubles bipolaires, il était important de refaire le point sur la place des AP dans la thérapeutique psychiatrique.

Méthode d'étude

Type d'étude et protocole de l'étude

L'enquête réalisée est une enquête pharmacoépidémiologique observationnelle de type transversal du contenu des prescriptions des psychiatres hospitaliers. Les pharmaciens des 13 centres hospitaliers ayant accepté de participer à l'enquête ont relevé à jour donné, choisi dans les 15 premiers jours du mois de juin 2004, le contenu de toutes les ordonnances destinées aux patients hospitalisés à temps complet en service de psychiatrie adulte renfermant au moins un AP. Ont ainsi été notés :

- l'identité du patient (codée pour en assurer l'anonymat), son âge, son genre ;
- le diagnostic de la pathologie psychiatrique du patient codé en CIM 10 par le prescripteur, extrait du dossier médical du patient : ont été considérés psychotiques les patients F20 à F29 et F84 ;
- la date de la dernière ordonnance ;
- l'antipsychotique principal prescrit en DCI et sa posologie au jour de l'enquête (par convention, lors d'une associa-

tion d'AP, l'AP principal de l'ordonnance est défini selon les règles de la Fig. 1) ;

- les médicaments psychiatriques associés que sont les autres antipsychotiques, les normothymiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques et les hypnotiques (avec le clonazépam classé anxiolytique, l'alimémazine hypnotique) ;
- les traitements correcteurs des effets indésirables des AP.

Les « si besoin » et les médicaments des comorbidités somatiques des patients ont été exclus.

Méthodologie statistique

Les données saisies sur questionnaire de données Excel 7 ont été exportées sous un format analysable par Epi Info (version 6,04). Les variables quantitatives ont été comparées par des tests paramétriques (Anova et *t* de Student) et par un test non paramétrique (Kruskal-Wallis), si les conditions d'application ne pouvaient être vérifiées. Les variables catégorielles et ordinales ont été comparées par le test de Khi 2 ou le test exact de Fisher. Le seuil de signification adopté est de 5% ($p < 0,05$).

Résultats

Deux mille cent quatre-vingt-douze ordonnances de patients contenant au moins un AP ont été relevées et analysées.

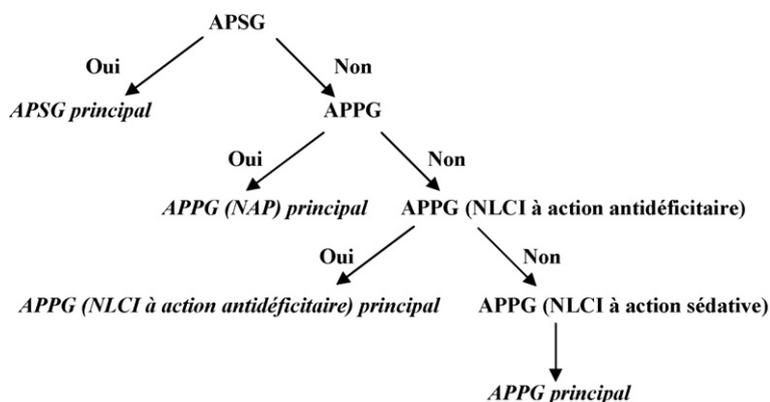


Figure 1 Catégorisation des antipsychotiques en antipsychotique principal ou associé par convention adoptée au sein de l'Association du réseau PIC

Association de deux APSG : l'APSG principal est celui dont la posologie est la plus élevée pour l'activité recherchée. À posologies équivalentes, le premier AP prescrit est choisi comme NL principal (par convention dans l'enquête, 4 mg de rispéridone = 400 mg d'amisulpride = 10 mg d'olanzapine).

Association APSG et deux APPG : si APSG–NAP–NLCI : par convention, le NAP est le NL associé principal ; si APSG et deux NLCI : le NLCI associé principal est celui qui a la posologie à visée antipsychotique la plus élevée .

Association de deux ou de plusieurs APPG sans APSG : les NAP l'emportent toujours sur les autres APPG (NAP supérieur à NLCI) ; NAP associé à son produit NLCI «père» : on considère qu'un seul neuroleptique est prescrit ; deux NLCI associés : les NLCI incisifs (halopéridoldol, zuclopenthixol, flupentixol, loxapine, pimozide, sulpiride) l'emportent sur les NLCI sédatifs (cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, propériciazine, chlorpromazine, tiapride, sultopride) ; association de NLCI sédatifs : le NL principal est celui dont la posologie est la plus forte.

Remarque : NLCI : NLC immédiat ; NAP : N action prolongée.

Tableau 1 Caractéristiques démographiques, pathologies psychiatriques, posologies moyennes journalières globales et posologies moyennes journalières selon le type de pathologies, des APSG et des principaux APPG.

	Tous les AP confondus	AP			APA = APSG			
	2192 n (%)	NLC (APPG) 1038 (47,4%)	APA (APSG) 1154 (52,6%)	p NLC/APA	Clozapine 135 (11,7%)	Amisulpride 229 (19,8%)	Olanzapine 388 (33,6%)	Risperidone 402 (34,8%)
<i>Caractéristique démographique :</i>								
<i>âge, moyenne (D.S.), ans</i>	43,3 (14,1)	44,1 (13,9)	42,6 (14,3)	0,02	41,6 (11,7)	42,0 (14,2)	42,0 (13,9)	43,8 (15,5)
F20 (n : AP total 784 ; AP 305/479 ; APSG 99/93/143/144)	41,4 (12,5)	42,6 (12,6)	41,1 (12,4)	0,09	41,4 (11,9)	40,7 (12,3)	41,1 (12,5)	41,2 (12,8)
F31 (n : AP total 165 ; AP 58/107 ; APSG 0/26/56/25)	48,0 (14,2)	50,0 (13,2)	46,8 (14,7)	0,14		43,1 (12,3)	48,3 (14,4)	47,4 (17,1)
<i>Caractéristique démographique :</i>								
<i>sexe, % d'hommes</i>	64,5	68,0	61,4	0,002	64,4	59,8	60,8	61,7
F20 (n : AP total 784 ; AP 305/479 ; APSG 99/93/143/144)	70,5	74,8	67,8	0,04	67,7	65,6	70,6	66,7
F31 (n : AP total 165 ; AP 58/107 ; APSG 0/26/56/25)	44,8	48,3	43,0	0,5		30,8	48,0	46,4
<i>Pathologies psychiatriques (n [%])</i>								
Troubles mentaux organiques, y compris les troubles symptomatiques (F00–F09)	53 (2,4)	34 (3,3)	19 (1,6)		1	2	6	10
Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substance psychoactives (F10–F19)	103 (4,7)	68 (6,6)	35 (3,0)		0	8	16	11
Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants (F20–F29)	1163 (53,1)	449(43,3)	714(61,9)		121	144	212	237
Troubles de l'humeur (affectifs) (F30–F39)	343 (15,6)	147 (14,2)	196 (17,0)		3	45	92	56
Troubles névrotiques, liés à des stress et somatoformes (F40–F49)	38 (1,7)	22 (2,1)	16 (1,4)		0	4	7	5
Syndromes comportement associés à des perturbations physiologiques et facteurs physiques (F50–F59)	9 (0,4)	5 (0,5)	4 (0,3)		0	2	1	1
Troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte (F60–F69)	158 (7,2)	98 (9,4)	60 (5,2)		1	10	26	23
Retard mental (F70–F79)	181 (8,3)	129 (12,4)	52 (4,5)		4	8	11	29
Troubles du développement psychologique (F80–F89)	122 (5,6)	73 (7,0)	49 (4,2)		5	5	14	25

Troubles du comportement et troubles émotionnels dans l'enfance ou l'adolescence (F90–F98)	22 (1,0)		13 (1,3)		9 (0,8)		0	1	3	5
	<i>Posologies moyennes journalières en mg et D.S.</i>									
De l'APSG en AP principal	Posologies moyennes journalières selon le type de pathologies									
	Troubles psychotiques (n = 756)		Troubles bipolaires (n = 107)		Autres troubles (non psychotiques non bipolaires) (n = 291)		p		Posologies moyennes journalières toutes pathologies confondues	
Amisulpride	149	828 (357)	26	519,0 (323)	54	494,0 (411)	< 10 ⁻⁴		714,0 (397)	
Clozapine	126	406 (178)			9	450,0 (187)	0,5		408,5 (179)	
Olanzapine	223	17,1 (6,8)	56	17,2 (7,5)	109	14,1 (7,5)	< 0,001		16,3 (7,2)	
Rispéridone	258	8,2 (3,9)	25	5,7 (3,1)	119	4,8 (3,3)	< 10 ⁻⁴		7,0 (4)	
De l'APPG (NLCI) en AP principal	(n = 260)		(n = 43)		(n = 382)					
Cyamémazine (n = 207)	32	104,4 (86)	29	80,6 (68,0)	146	112,0 (101,9)	0,3		106,4 (95,7)	
Halopéridol per os (n = 116)	77	26,1 (30)	4	5,8 (3,2)	35	20,1 (26,9)	0,3		23,6 (28,8)	
Lévomépromazine (n = 46)	11	156 (145)	2	105 (21)	33	135,9 (94,9)			139,4 (106)	
Loxapine (n = 69)	33	260 (153)	2	150	34	170,7 (148,9)	0,02		213,0 (154,4)	
Zuclopthéxol per os (n = 66)	37	114 (88,7)			29	77,6 (72,0)	0,08		98,0 (83,2)	
De l'APPG (NAP) en AP principal	(n = 244)		(n = 15)		(n = 94)					
Flupentixol retard (n = 70)	44	10,6 (6,7)		11,4 (14)	24	5,5 (4,5)			8,9 (6,6)	
Halopéridol retard (n = 118)	93	10,2 (6,7)		5,4 (4,7)	22	10,3 (5,9)			10,1 (6,6)	
Zuclopthéxol retard (n = 68)	44	29,7 (21)		21,4 (24)	20	18,1 (12,6)			25,8 (19,3)	

Description de la population incluse dans l'étude

Les AP ont été prescrits chez des patients présentant 40 pathologies psychiatriques différentes réparties en dix groupes selon la classification de la CIM 10 (Tableau 1). Les pathologies de fréquence supérieure à 5 % sont les suivantes :

- la schizophrénie (F20) : 35,8 % ;
- les troubles bipolaires (F31) : 7,5 % ;
- les troubles graves de la personnalité (F60) : 6,3 % ;
- les troubles délirants persistants (F22) : 5,7 %.

Globalement, 1260 prescriptions d'AP (57,5 %) sont destinées à des patients psychotiques (P) recevant surtout la rispéridone (20,5 %) et l'olanzapine (17,7 %). Trois cent quarante-trois prescriptions (15,6 %) s'adressent à des patients atteints de troubles d'humeur F30 à F39 dont 165 patients bipolaires (B=7,5 %) sous olanzapine pour 33,9 %. Les pathologies dites non psychotiques non bipolaires (NPNB) recouvrent 767 prescriptions d'AP (35 %), les patients recevant surtout la cyamémazine (19 %), la rispéridone (15,5 %) et l'olanzapine (14,2 %).

L'âge moyen des patients traités par un AP est de $43,3 \pm 14,1$ ans ; 12,4 % des patients ont un âge supérieur ou égal à 60 ans. Les patients sous APPG sont significativement plus âgés que ceux sous APSG et les F20 semblent plus jeunes que les F31 ; mais, il n'y a pas de différence significative dans l'âge des patients schizophrènes, qu'ils soient sous APSG ou sous APPG, de même pour les patients bipolaires.

Parmi les prescriptions d'AP, 64,5 % sont destinées à des patients de sexe masculin. Toutes pathologies confondues, les hommes sont significativement plus nombreux sous APPG que sous APSG. Dans la schizophrénie, les prescriptions d'AP s'adressent surtout à des hommes avec une différence significative entre APPG et APSG ; dans les troubles bipolaires, au contraire, elles sont plutôt destinées à des femmes sans différence significative entre APPG et APSG.

Caractéristiques des prescriptions d'AP (APPG ou APSG)

Nombre de prescriptions d'AP (APPG et APSG)

En tant qu'AP principal de l'ordonnance, les APPG figurent sur 1018 prescriptions (47,4 %, dont 16,1 % de NAP), les APSG sur 1174 d'entre elles (52,6 %) (avec rispéridone : 34,8 % ; olanzapine : 33,6 % ; amisulpride : 19,8 % et clozapine : 11,7 %). Sur les 2192 ordonnances, l'AP principal le plus fréquent est la rispéridone (18,3 %), suivi par l'olanzapine (17,7 %), l'amisulpride (10,4 %) et la cyamémazine (9,4 %). Au total, cependant, ces 2192 ordonnances contiennent 3433 lignes de prescription AP, soit 1,57 AP par prescription, avec une majorité d'APPG (65,8 % dont 12,5 % de NAP, versus 34,2 % pour les APSG) ; la cyamémazine est alors l'AP le plus prescrit (24,7 %) devant la rispéridone (12,1 %), l'olanzapine (11,5 %), la lévomépromazine (7,7 %) et l'amisulpride (6,7 %).

Posologies

Les posologies moyennes journalières (PMJ) des AP en position principale (Tableau 1) correspondent aux doses pres-

crites au moment de l'enquête (posologies d'instauration, de *switch* ou d'entretien). Elles sont conformes aux AMM. Néanmoins, parmi les APSG, la PMJ de 37 % des prescriptions de clozapine est supérieure à 450 mg, celle d'un tiers des ordonnances d'amisulpride dépasse 800 mg, celle de 50,5 % des prescriptions d'olanzapine est supérieure ou égale à 20 mg ; enfin, si 18,4 % des ordonnances de rispéridone ont une posologie inférieure à 4 mg/j, dans 20,1 % des cas, elle est supérieure à 12 mg/j. Les PMJ destinées aux patients de plus de 60 ans sont moins importantes.

Parmi les APPG, la loxapine, le zuclopenthixol per os et retard et le flupentixol ont été donnés à des PMJ supérieures aux posologies usuelles ; dans 50 cas, les posologies maximales ont même été dépassées. Pour la loxapine, le flupentixol retard et le zuclopenthixol retard (mais pas pour l'halopéridol), les PMJ sont significativement plus importantes chez les psychotiques.

Coprescriptions associées aux AP

Seulement 5,8 % des prescriptions comportent un AP sans association à un autre psychotrope. Dans 81,0 % des cas, un, deux ou trois médicaments psychotropes ont été ajoutés à l'AP et plus de trois dans 13,2 % des cas. La moyenne est de $2,48 \pm 1,33$ médicaments psychotropes associés à l'AP par ordonnance ; elle passe à $3,38 \pm 1,73$ médicaments coprescrits si on inclut les correcteurs des effets indésirables associés. Enfin, il n'y a pas de différence significative entre les AP, ni entre les quatre APSG (Tableau 2).

Avec au moins un autre neuroleptique. Sur les 2192 prescriptions de l'enquête, la monothérapie AP se retrouve sur 1111 ordonnances (50,7 %), dont 24,8 % d'APSG et 25,9 % d'APPG (différence non significative) où elle est le fait des NLCl (20,3 %) plutôt que des NAP (5,6 %). Elle est plus fréquente avec la cyamémazine (17,6 %), la rispéridone (16,3 %), l'olanzapine (15,5 %) et l'amisulpride (9,7 %). Mille quatre-vingt-une ordonnances (49,3 %) comportent donc un nombre d'AP supérieur ou égal à deux, dont 926 (42,2 %) avec deux NL et, cette fois, une différence significative entre APSG et APPG (52,9 % versus 45,3 % $p < 0,0004$). Cent cinquante-cinq ordonnances ont trois à quatre AP (7,1 %), cela concernant les APSG (4,6 % des 2192 prescriptions) plus que les APPG (2,5 %). Dans 68,7 % des ordonnances contenant une polythérapie AP, l'(les) antipsychotique(s) associé(s) l'a(ont) été à des fins anxiosédatives : il s'agit de cyamémazine (51 %) et de lévomépromazine (17,7 %). Enfin, 20 prescriptions (inférieur à 1 % des 2192 ordonnances) contiennent une association de deux APSG.

Avec d'autres psychotropes. Dans 37 % des prescriptions, un normothymique est coprescrit à l'AP, sans différence significative entre AP, ni parmi les APSG. Les principaux normothymiques utilisés sont le divalproate de sodium (34,2 %), le valpromide (29,3 %) et le lithium (12,3 %). Dans 52 cas (6,4 %), deux normothymiques sont associés à l'AP principal (17 divalproate de sodium associés au lithium ; huit carbamazépine associés à l'acide valproïque). Sur la totalité des prescriptions de normothymiques, 16,8 % concernent des patients bipolaires, 5,8 % des patients schizoaffectifs (F25) et 30,6 % des patients schizophrènes.

Parmi les ordonnances, 30,5 % renferment une coprescription d'antidépresseur (paroxétine : 19,6 % ; miansérine : 15,5 % ; venlafaxine : 15,2 %) sans différence significative

Tableau 2 Comparaison des antipsychotiques en fonction des coprescriptions (psychotropes et correcteurs).

Caractéristiques	Tous les AP (APPG + APSG) <i>n</i> = 2192	AP			APSG				
		NLC (APPG) <i>n</i> = 1038	APA (APSG) <i>n</i> = 1154	<i>P Value</i> NLC/APA	clozapine (<i>n</i> = 135)	amisulpride (<i>n</i> = 229)	olanzapine (<i>n</i> = 388)	rispéridone (<i>n</i> = 402)	<i>P Value</i> /APSG
Association (%)	49,3	45,3	52,9	0,0004	39,3	52,8	55,7	55,0	0,008
À au moins un autre neuroleptique									
À au moins un normothymique	37,0	37,8	36,2	0,45	36,3	35,8	39,2	33,6	0,44
À au moins un antidépresseur	30,5	29,9	31,1	0,52	18,5	32,8	33,0	32,6	0,02
À au moins un anxiolytique	65,1	63,3	66,7	0,09	71,9	72,5	63,4	64,9	0,056
À au moins un hypnotique	41,6	43,5	39,9	0,08	36,3	39,7	42,5	38,6	0,54
À un correcteur des effets extrapyramidaux	40,9	48,8	33,7	< 10 ⁻⁴	31,9	38,0	25,0	40,3	< 10 ⁻⁴
À au moins un correcteur des effets anticholinergiques ou adrénergiques	39,6	40,2	39,0	0,57	59,3	34,9	36,9	36,6	< 10 ⁻⁴
Nombre total de médicaments psychotropes associés, moyenne (D.S.)	2,48 (1,33)	2,44 (1,33)	2,52 (1,32)	NS	2,22 (1,31)	2,62 (1,28)	2,60 (1,39)	2,5 (1,26)	NS
Nombre total de médicaments psychotropes associés et de médicaments adjuvants pour contrer les effets indésirables, moyenne (D.S.)	3,38 (1,73)	3,43 (1,75)	3,34 (1,72)	NS	3,24 (1,72)	3,42 (1,72)	3,32 (1,78)	3,34 (1,67)	NS

entre AP mais avec une différence significative selon les APSG ($p < 0,02$) due à la clozapine. Il y a deux antidépresseurs dans 35 prescriptions (5,2%) impliquant une fois sur deux la miansérine. Les ISRS sont les plus souvent associés à l'AP principal, suivis du groupe «des autres» (mirtazapine, miansérine, stablon), des IRSNa et des tricycliques, respectivement 53,2, 19,3, 17,9 et 9,1% des ordonnances.

Le pourcentage de coprescription à l'AP principal d'un anxiolytique et/ou d'un hypnotique est relativement important (77,5%) (anxiolytique seul : 35,9%; hypnotique seul : 12,4%; anxiolytique plus hypnotique : 29,2%). Ainsi, 65,1% des ordonnances comportent un anxiolytique (dont clonazépam : 32,4%; oxazépam : 17,6%) et 7,4% en renferment deux (26 cas clonazépam plus hydroxyzine); 41,6% d'ordonnances contiennent un hypnotique (surtout la zopiclone : 31,8%; le zolpidem : 18,6%; l'alimémazine : 17,0%) et 14,7% en renferment deux (32 fois l'association zopiclone plus alimémazine).

Avec des correcteurs neurologiques (correcteurs des effets indésirables extrapyramidaux des AP) et/ou des effets indésirables neurovégétatifs des AP. Un correcteur neurologique apparaît dans 40,9% des cas (surtout tropatépine : 49,1% et trihexyphénidyle : 38,7%), avec une différence hautement significative entre APSG et APPG (48,8% versus 33,7%), sachant que, parmi les APPG, les NAP sont principalement concernés par l'association (64,3% versus 40,9% avec les NLCl, $p < 10^{-4}$). Cette coprescription est plus fréquente sur les ordonnances comportant une polythérapie AP : elle concerne 28,8% des ordonnances avec un seul AP, 51,6% de celles avec deux AP et 63,2% des ordonnances contenant plus de deux AP. L'halopéridol est l'APPG le plus souvent associé à un correcteur neurologique sans rapport avec la dose prescrite. Parmi les APSG, la coprescription concerne plus fréquemment la rispéridone (18,1% des ordonnances de rispéridone) et ce, d'autant plus souvent que la dose est élevée et que la molécule est associée à d'autres AP. La proportion de coprescription d'un correcteur des effets neurovégétatifs des AP (principalement heptaminol : 226 prescriptions; anétholtrithione : 213 cas et laxatifs : 583 cas) est importante (39,6%).

Discussion

Cette enquête confirme la place croissante que prennent les APSG par rapport aux APPG dans les prescriptions des médecins en milieu hospitalier psychiatrique français. Cette pratique obéit à la recommandation actuelle des experts français [6] et internationaux [12,13,16] de recourir en première intention à un APSG pour le traitement des troubles psychotiques et même de la maladie bipolaire [1,14]. Les résultats rejoignent les chiffres de la littérature qui montrent une évolution des prescriptions d'APSG passant de 15% en 1996 à près de 53% en 2004 (Tableau 3). L'utilisation des APPG sous forme de NAP, généralement destinée à des patients inobservants, reste cependant stable dans le temps (de 15 à 17% des prescriptions d'AP dans les enquêtes). Enfin, en nombre de lignes de prescription, la cyamémazine apparaît comme l'AP le plus souvent prescrit, ce qui rejoint les chiffres des enquêtes [5,8–10], où elle représente jusqu'à 45,1% des lignes de prescription d'AP !

Les AP sont prescrits à des patients souffrant de troubles psychotiques, pour la plus grande part, et, conformément à leur indication principale, à des patients bipolaires (olanzapine essentiellement) et à des patients souffrant d'autres pathologies. Comparativement aux chiffres de la littérature [3,4,9,10,15] et compte tenu du fait que le pourcentage de patients bipolaires traités ne varie pas, la proportion de patients psychotiques semble diminuer au cours du temps au profit de la population de patients ni psychotiques ni bipolaires (NPNB) et pour des indications souvent hors AMM : troubles dépressifs sévères, TOC, troubles des personnalités *borderline*. Dans notre étude, sont ainsi hors AMM en tant qu'AP principal 42,5% des prescriptions de cyamémazine, 35,8% de celles d'amisulpride, 34,8% de celles de rispéridone, 33,6% de celles d'halopéridol par voie orale et 21,2% de celles sous forme retard, 28,1% des prescriptions d'olanzapine et 6,7% de celles de clozapine, soit 22,5% des 2192 ordonnances pour six AP. Dans la littérature [2,11], les prescriptions hors AMM représentent 30% des cas.

Les valeurs retrouvées pour l'âge et le sexe des patients de l'enquête sont semblables aux données de la littérature [3,4,5,8]. Le fait que les patients sous APSG soient significativement plus jeunes que les patients sous APPG semble montrer un recours de l'APSG en première intention chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Les posologies moyennes journalières trouvées respectent les posologies recommandées par les AMM mais sont supérieures aux valeurs relevées dans les études publiées, notamment pour l'olanzapine et la rispéridone [3,10]. Cette tendance à l'augmentation des doses en 2004 est probablement à rattacher à une meilleure connaissance des AP par les prescripteurs, à la nécessité clinique chez les patients mauvais répondeurs ainsi qu'à l'utilisation des APSG dans la maladie bipolaire, notamment dans l'accès maniaque. Chez les APPG, la posologie moyenne journalière élevée de l'halopéridol indique une utilisation chez des patients souffrant de troubles psychotiques sévères alors que les faibles posologies prescrites pour la cyamémazine sont en faveur d'un usage à des fins sédatives ou anxiolytiques.

L'association d'un autre psychotrope à l'AP principal est très fréquente. C'est le plus souvent un anxiolytique ou un autre AP, ce qui confirme les données précédemment publiées [3]. Le Tableau 3 montre l'évolution des coprescriptions d'AP dans les différentes enquêtes. Même si les chiffres comportent les biais liés au principe des enquêtes de prévalence. La monothérapie AP ne semble pas progresser [15], ce qui vient à l'encontre des recommandations où cette monothérapie doit «rester la règle» [6,7,12,13,16]. L'enquête montre aussi que l'association d'un AP, généralement une phénothiazine sédatrice, à l'AP principal concerne les APSG plutôt que les APPG, ce qui rejoint les données de la littérature [5,10,15]. La coprescription AP à visée sédatrice est toutefois admise par la dernière conférence de consensus française [7].

Le recours à un normothymique en association avec l'AP apparaît, lui, en constante augmentation et souvent pour une utilisation hors AMM : les experts l'admettent dans le traitement du patient psychotique mais seulement en cas de composante thymique, de violence ou d'agressivité dans sa symptomatologie.

Tableau 3 Coprescriptions d'AP et d'anticholinergiques à l'AP principal en fonction de l'année des enquêtes.

Année de l'enquête (auteurs)	Population étudiée	n	APPG (%)	dont NAP (%)	APSG (%)	1 NL (%)	2 NL (%)	≥ 3 NL (%)	AntiACh (APSG versus APPG) (%)
1996 (Fourrier et al.) [8]	F20 hospitalisés ou non	664	65,5		34,5	53,3	38,9	7,8	54,2
1998 (Gury et al.) [9]	Tous patients hospitalisés sous NL	469	83,9		16,1	55,2	38,6	6,2	43,3 (32,8 versus 46,8)
1999 (Bret et al.) [4]	Tous patients hospitalisés sous APSG	358	63,4	15,4	36,6	55,3	40,5	4,1	26,7
2000 (Brunot et al.) [5]	F20 hospitalisés	398	69,4	15	30,6	37,4	48,7	13,9	52,8
2001 (Bret et al.) [4]	Tous patients hospitalisés sous APSG	418	52,2	16,7	47,8	59	41		21,5
2001 (Bret et al.) [3]	Tous patients hospitalisés sous APSG	647	56,1		43,9	43,7	45,5	10,8	32,1
2002 (Gury et al.) [10]	Tous patients hospitalisés sous AP	503	47,7		52,3	55,7	44,3		30 (13,5 versus 46)
2003 (Orhon et al.) [15]	Tous patients hospitalisés sous AP	300	65,0		35	40	41	19,0	48 (28)
2004 (Bret et al.) (enquête)	Tous patients hospitalisés sous AP	2192	47,4	16,1	52,6	50,7	42,2	6,7	40,9 (33,7 versus 48,8)

L'association de l'AP principal à un antidépresseur reste stable et reflète la plupart des données parues [3,10] sachant que les experts recommandent la prudence : chez le patient psychotique [6,12,16], l'antidépresseur peut masquer une rechute et, chez le patient bipolaire [1,14], déclencher un état maniaque.

Comparativement aux chiffres relevés dans les autres enquêtes [3,5,10] et excepté dans l'enquête d'Orhon-Menard et al. [15], on note ici une augmentation de la prescription des anxiolytiques pour obtenir chez les patients l'effet anxiolytique et sédatif recherché par les soignants, notamment chez ceux traités par des APSG moins sédatifs. Le souci de respecter la monothérapie AP et les recommandations [6,12,16] devraient favoriser la prescription d'un anxiolytique benzodiazépinique plutôt que d'un AP sédatif. En fait, les prescripteurs ont plutôt tendance à recourir à l'association AP sédatif plus anxiolytique benzodiazépinique, clonazépam notamment, utilisé ici hors AMM à but anxiolytique et sédatif.

Si toutes les recommandations proscrirent l'utilisation des correcteurs anticholinergiques dans un but préventif, elles en autorisent l'usage chez le malade qui souffre d'effets extrapyramidaux malgré la diminution des doses d'AP [6,12,16] mais sur une période de temps courte (inférieure à trois à quatre mois), avec un arrêt progressif pour éviter les phénomènes de sevrage [6]. Comme les autres études, notre enquête montre un recours à ces correcteurs encore important en 2004, même avec les APSG et notamment avec la rispéridone et l'amisulpride qui exposent plus le patient au risque d'effets indésirables extrapyramidaux lors d'une augmentation des posologies, car elles sont dépourvues d'action anticholinergique propre, à la différence de la clozapine et de l'olanzapine. La proportion importante de coprescriptions de médicaments correcteurs des effets indésirables neurovégétatifs est semblable à celle relevée dans la précédente enquête PIC [3] pour les APSG (35,9%); dans la leur, Gury et al. [10] notent 11,5% de coprescriptions de sialagogues et d'antihypotenseurs à l'AP.

Conclusion

Ce travail constitue un point d'étape pour évaluer les pratiques de prescription des AP en milieu hospitalier psychiatrique français. Il fait apparaître des changements par rapport aux précédentes enquêtes comparables mais aussi l'inertie attachée à certaines pratiques de prescription des AP malgré les recommandations. Ainsi, il souligne la place importante prise par les APSG dans les traitements de la psychose et des troubles bipolaires et les problèmes rémanents que sont les indications hors AMM, la fréquence des coprescriptions dont l'association des AP aux correcteurs neurologiques en dehors des cas justifiés par l'apparition d'effets extrapyramidaux. Il engage donc les prescripteurs à poursuivre dans l'amélioration de leurs pratiques de prescription et le réseau PIC à poursuivre ses enquêtes pour en apprécier l'évolution.

Remerciements

Les pharmaciens de l'Association du réseau PIC ayant participé à l'enquête sont : S. Camels (Cayssiols, 12);

L. About, C. Derrieux, C. Fabre (Toulouse, 31); M.-C. Bret, P. Bret (Bordeaux, 33); J. Caron, L. Parneix (Cadillac, 33); M. Madiot (Saint-Avé, 56); F. Jacq, F. Lagrange (La Charité/Loire, 58); C. Pollet (Armentières, 59); A. Gheysen (Bailleul, 59); M.-C. Viot (Alençon, 61); M.-L. Biscay (Pau, 64); S. Baudry (Thuir, 66); A. Moulsmas (Saint-Cyr au Mont d'Or, 69); N. Mappas (Albi, 81).

Références

- [1] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of bipolar patients. 2nd ed; 2002 [www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm].
- [2] Barbui C, Ciuna A, Nose M, et al. Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:275–8.
- [3] Bret MC, Bret P, Pariente A, et al. How are atypical antipsychotics used in French psychiatric hospitals? *Pharm World Sci* 2007;29(5):551–6.
- [4] Bret P, Bonnet F, Bret MC, et al. Étude des pratiques de prescription des neuroleptiques dits atypiques ou antipsychotiques atypiques au Centre Hospitalier Ch. Perrens. *Encéphale* 2002;28:329–42.
- [5] Brunot A, Lachaux B, Sontag H, et al. Étude pharmacoépidémiologique de la prescription des antipsychotiques en milieu psychiatrique en France. *Encéphale* 2002;28:129–38.
- [6] Fédération Française de Psychiatrie. Stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Paris: Frison-Roche; 1994. [Conférence De Consensus].
- [7] Fédération Française de Psychiatrie. Schizophrénies débutantes : diagnostics et modalités thérapeutiques. Paris; 2003. [Conférence De Consensus. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr>].
- [8] Fourrier A, Gasquet I, Allicar MP, et al. Patterns of neuroleptic drug prescription: a national cross-sectional survey of a random sample of French psychiatrists. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:80–6.
- [9] Gury C, Berchot F, Fabre C, et al. Analyse des prescriptions de neuroleptiques dans cinq centres hospitaliers spécialisés. *Inf Psychiatr* 2000;76(8):954–63.
- [10] Gury C, Fabre C, Hameg A, et al. Prescriptions d'antipsychotiques en milieu hospitalier spécialisé. *Inf Psychiatr* 2006;82(6):503–9.
- [11] Haw C, Stubbs J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res* 2005;14(11):805–11.
- [12] Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004;161:1–56.
- [13] National Institute for Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care; 2002: 1–64, and Guidance on the use of newer atypical antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia; 2002): 1–20. [on <http://www.nice.org.uk/>].
- [14] National Institute for Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder: the management of Bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care; 2006 [on <http://www.nice.org.uk/gc38>].
- [15] Orhon-Menard S, Garcel A, De Beauchamp I, et al. Évolution des pratiques de prescription des psychotropes en Centre Hospitalier psychiatrique, place des NL atypiques. *J Pharm Clin* 2005;24(1):5–10.
- [16] Working Group for the Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50 (suppl. 1).