



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# ANALYSE DESCRIPTIVE DES ANTI PSYCHOTIQUES ATYPIQUES DANS LES CENTRE HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DU QUEBEC

---

*Analyse descriptive*

Le PGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

**Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 26 février 2009**

## AVIS

---

**Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.**

---

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PRÉAMBULE .....</b>	<b>4</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>6</b>
1.1 Buts et objectifs.....	6
1.2 Méthodologie .....	6
1.2.1 Revue de la littérature médicale .....	6
1.2.2 Élaboration du protocole (en annexe) .....	6
1.2.3. Extraction des données informatiques .....	6
1.2.4. Collecte des données.....	7
<b>SECTION 2. RÉSULTATS ET ANALYSE.....</b>	<b>8</b>
2.1 Données démographiques sur la population adulte.....	8
2.2 Description des combinaisons d'APA et d'AP utilisées pour la population adulte .....	9
2.2.1 Combinaison d'APA en administration régulière.....	10
2.2.2 Combinaisons d'APA avec des antipsychotiques typiques .....	11
2.3 Antipsychotiques atypiques prescrits en PRN .....	12
2.3.1 Fréquence d'utilisation d'APA par molécule disponible.....	12
2.3.2 Caractéristiques d'utilisation en PRN.....	13
2.4 Association des APA avec d'autres substances.....	14
2.4.1 Association APA et anticholinergiques.....	14
2.4.2 Association APA et benzodiazépines .....	15
2.4.3 Utilisation des APA en concomitance avec des agents cognitifs....	15
<b>SECTION 3. CONCLUSION.....</b>	<b>17</b>
<b>SECTION 4. AUTEURS ET RÉVISEURS.....</b>	<b>18</b>
<b>SECTION 5. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES.....</b>	<b>19</b>
<b>ANNEXE 1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LA LITTÉRATURE MEDICALE.....</b>	<b>20</b>
<b>ANNEXE 2. CLASSIFICATION DE LA MEDICATION CONCOMITANTE.....</b>	<b>22</b>
<b>ANNEXE 3. CORRESPONDANCE ENTRE LE NUMÉRO DE L'ÉTUDE ET LE NUMÉRO DU DOSSIER.....</b>	<b>23</b>
<b>ANNEXE 4. FORMULAIRES DE COLLECTE DE DONNEES .....</b>	<b>24</b>

## PRÉAMBULE

---

L'utilisation des antipsychotiques atypiques est répandue depuis leur mise sur le marché dans les années 1990. Cette classe de médicaments est au cœur du traitement de plusieurs maladies psychiatriques, et leur efficacité, ainsi que leur tolérance, a permis un meilleur contrôle à long terme de plusieurs maladies. Les consensus d'experts et les guides thérapeutiques placent ces agents en première intention de traitement de la schizophrénie et de la maladie affective bipolaire.

Le PGTM, regroupement de médecins et de pharmaciens des cinq CHU du Québec, veut, par cette analyse descriptive, établir un portrait de l'utilisation des agents atypiques dans les CHU. Les combinaisons impliquant les antipsychotiques permettront au PGTM de vérifier la pratique de la polypharmacie psychiatrique et d'orienter les interventions des équipes médicales et des pharmaciens. Les combinaisons d'antipsychotiques ne reposent pas sur des données probantes. Un rapport du coroner de 2007 recommandait aux hôpitaux de recueillir de l'information pour évaluer cette pratique, particulièrement lors de l'utilisation de la clozapine (1). Les CHU participant à cette analyse descriptive sont les centres dédiés à une population adulte, ainsi le CHUSJ n'a pas intégré ses données à l'analyse descriptive.

De plus, l'utilisation irrégulière de ces agents, soit *au besoin* est rapportée dans l'analyse descriptive en termes de fréquence et de posologie. L'utilisation d'antipsychotiques atypiques<sup>1</sup> pour le traitement de l'agitation aiguë est bien établie en clinique et s'appuie sur des consensus d'experts. Leur utilisation *au besoin* (en PRN) dans d'autres contextes est cependant controversée (2). Cette pratique de plus en plus fréquente est basée sur des consensus d'experts, bien que peu d'études en aient validé l'efficacité en comparaison avec d'autres traitements(3).

---

<sup>1</sup>Abréviations utilisées afin d'alléger le texte : AD : analyse descriptive  
APA : antipsychotique atypique  
AP : antipsychotique  
PRN : au besoin  
CHU : centre hospitalier universitaire

## RÉSUMÉ

---

Il appert que les patients recevant régulièrement des combinaisons de plus d'un APA représentent 8 % des patients recevant cette classe de médicament. Parmi les combinaisons répertoriées, la quétiapine revient dans 69 % des cas. Soulignons aussi que la clozapine est présente dans 18 % des combinaisons, ce qui va à l'encontre des recommandations du coroner publiées en 2007.

Plusieurs combinaisons sont aussi présentes dans l'analyse descriptive, la plus fréquente étant celle comportant de l'halopéridol en PRN dans 19 % des cas, ce qui paraît conforme aux données lors de psychose et d'épisodes d'agitation aiguë. La prise régulière d'un antipsychotique typique en plus d'un APA régulier est plus rare et représente 7 % des ordonnances, une combinaison difficilement justifiable.

La fréquence des prescriptions d'APA en PRN est préoccupante. En effet, 174 ordonnances d'APA ont été répertoriées en PRN, soit 22 % de toutes les ordonnances des CHU, lors de la journée de collecte de données. Plusieurs informations sont manquantes, notamment les doses maximales à administrer au patient et aussi l'intention d'utilisation en concomitance avec d'autres médicaments psychotropes également prescrits *au besoin*. La quétiapine est la molécule la plus prescrite en PRN, soit dans 40 % des ordonnances, ce qui reflète un usage non optimal de son utilisation, puisqu'aucune donnée probante n'appuie l'utilisation en PRN de cette molécule.

Dans 21 % des ordonnances répertoriées, nous observons la présence d'un APA, d'un antipsychotique typique et de benzodiazépines. Dans 2 % des cas, on observe qu'un patient a trois ordonnances ou plus de benzodiazépines en plus de l'APA et d'un AP typique.

Notons que 59 patients, soit 10 % de notre cohorte, recevaient en même temps un agent cognitif pour traiter la démence et au moins une ordonnance d'APA. On recommande un suivi à long terme des patients recevant ces agents compte tenu des effets indésirables graves rapportés durant les dernières années dans la littérature médicale.

### Conclusion

L'analyse descriptive, bien qu'elle comporte de nombreuses limites, a permis de constater que les combinaisons d'agents antipsychotiques atypiques entre eux étaient utilisées dans une faible proportion mais qu'elles incluaient plus de quétiapine que d'autres agents. L'utilisation *au besoin* de ces agents semble préoccupante, puisque 22 % des ordonnances répertoriées sont destinées à un usage PRN, parfois en concomitance avec d'autres agents psychotropes (dans 17 % des cas). L'intention de ne pas dépasser les doses maximales n'a pas pu être établie compte tenu des limites méthodologiques.

### **Recommandations PGTM**

- ◆ Émettre des lignes directrices de durée d'utilisation optimale pour les chevauchements de molécules APA, afin de limiter les combinaisons à une période déterminée.
- ◆ Émettre des lignes directrices permettant au personnel de diriger l'utilisation des PRN en fonction du type de molécule à administrer selon l'intensité des symptômes, la dose maximale et les durées des ordonnances. Ceci pourrait inclure les agents anticholinergiques ainsi que les benzodiazépines, afin de limiter les ordonnances multiples.
- ◆ Émettre des recommandations aux comités de pharmacologie quant à l'utilisation de quétiapine en PRN, afin de favoriser l'utilisation optimale de cette molécule, dont l'utilisation en combinaison et en usage PRN paraît problématique.

### ***1.1 Buts et objectifs***

Ce projet avait pour but de rassembler des informations sur l'administration à des patients adultes d'antipsychotiques atypiques (APA) dans les centres hospitaliers universitaires.

- I. Réaliser une analyse descriptive de l'utilisation des agents antipsychotiques atypiques suivants dans les centres hospitaliers universitaires du Québec :
  - ◆ Olanzapine toutes formes (IM, dissolution buccale rapide, per os)
  - ◆ Risperidone toutes formes (IM, dissolution buccale rapide, per os)
  - ◆ Quétiapine per os (forme régulière et à longue action)
  - ◆ Ziprasidone per os
- II. Recueillir des informations sur la fréquence des combinaisons d'antipsychotiques atypiques utilisées en centres hospitaliers, tel que l'a recommandé le coroner Ramsay dans son rapport(1). Les combinaisons avec la clozapine ont été incluses dans cette section.
- III. Recueillir des informations sur les types de combinaisons d'antipsychotiques atypiques associés à certains agents psychotropes
- IV. Recueillir des informations sur l'utilisation en PRN (*au besoin*) de ces agents en termes de fréquence et de posologie
- V. Recueillir des informations en termes de fréquence d'utilisation des combinaisons des antipsychotiques atypiques associés à des agents cognitifs dans certaines formes de démence.

### ***1.2 Méthodologie***

#### ***1.2.1 Revue de la littérature médicale***

- ◆ Librairie Cochrane pour trouver les revues systématiques pertinentes
- ◆ Recherche à l'intérieur de Embase et de Pubmed
- ◆ Identification de méta-analyses et des revues systématiques traitant de l'utilisation des APA.
- ◆ Recherche des consensus d'experts pertinents
- ◆ Recherche manuelle des références pertinentes

#### ***1.2.2 Élaboration du protocole (en annexe)***

- ◆ Élaboration et approbation par le comité scientifique du PGTM d'un protocole pour l'analyse descriptive en milieu adulte et pédiatrique
- ◆ Révision du document par un expert

#### ***1.2.3. Extraction des données informatiques***

Les données ont été recensées à partir des systèmes informatiques des départements de pharmacie, en l'occurrence le système Syphac pour le CHUQ, Mysys pour le CHUS, MEDITECH pour le CHUM, Centricity Pharmacy 8.2 pour le CUSM.

Les données relatives à la population hospitalisée le jour de l'analyse descriptive sont obtenues avec la collaboration des services d'admission et de suivi de chacun des hôpitaux.

#### *1.2.4. Collecte des données*

Toutes les ordonnances d'antipsychotiques atypiques actives le 17 juin 2008 ont été prises en compte. Au moins 500 ordonnances devaient être recueillies lors de la première collecte de données, ce qui fut le cas. La collecte des données a été effectuée par des étudiants en pharmacie de chacun des centres et la compilation de ces ordonnances a été effectuée à l'aide de tables Excel.

Toutes les ordonnances ont été incluses, il n'y a pas eu d'échantillonnage, et tous les pavillons des centres universitaires ont été inclus.

#### Confidentialité

À noter que les informations transmises par chacun des CHU au centre responsable de l'analyse étaient dénominalisées. (cf. protocole en annexe)

Le rapport de cette étude rendu public ne contient que les données agglomérées des cinq CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données et les résultats globaux.

**2.1 Données démographiques sur la population adulte****Tableau 1 A- Caractéristiques de la population adulte prenant un ou plusieurs APA**

	<b>PGTM (N=4021)</b>	
Nombre de patients ayant une ordonnance d'APA le 17 juin 2008	600 (15 %)	
Âge moyen (ans)	63	
Répartition par sexe	49 % F	51 % H

N=nombre total de patients inscrits dans les CHU participants, le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)

**Tableau 1 B- Caractéristiques de la population adulte prenant un ou plusieurs APA**

<b>Population hospitalisée prenant un ou des APA lors de la cueillette de données PGTM (N=600)</b>	
Urgence	57 (10 %)
Psychiatrie	163 (27 %)
Gériatrie	100 (17 %)
Chirurgie	43 (7 %)
Autre	237 (40 %)

N=nombre total de patients ayant au moins une ordonnance d'APA le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)

Notons que plusieurs patients sont hospitalisés dans des unités autres que celles des spécialités de psychiatrie, d'urgence ou de gériatrie, notamment les unités de médecine et de soins prolongés et également dans certains centres de soins palliatifs.



## 2.2 Description des combinaisons d'APA et d'AP utilisées par la population adulte

Il faut noter qu'une forte proportion (41 %) de la population dans les CHU reçoit un seul antipsychotique atypique en administration régulière. Il faut remarquer cependant la grande variété de combinaisons, l'utilisation régulière ou *au besoin* de plus d'un APA et les combinaisons avec des antipsychotiques typiques. À part l'association APA et halopéridol PRN, aucune combinaison ne ressort. Les incidences faibles des différentes combinaisons sont le reflet du grand nombre de combinaisons répertoriées. Dans les CHU, 600 patients avaient 778 ordonnances d'APA actives dans leur dossier lors de la collecte de données, 22 % de ces ordonnances concernaient une utilisation *au besoin*.

**Tableau 2 Répartition des patients selon les combinaisons d'APA et AP utilisées**

<b>Patients ayant au moins une ordonnance d'APA PGTM (N=600)</b>	
Seulement un APA régulier	247 (41 %)
Seulement un APA en prn	50 (8 %)
Plus d'un APA régulier*	39 (6, %)
Plus d'un APA régulier avec un AP régulier*	9 (1,5 %)
1 APA régulier +	
1 AP régulier	16 (3 %)
1 AP régulier avec AP PRN	18 (3 %)
1 AP régulier avec APA PRN	4 (1 %)
1 APA régulier +	
même APA PRN	33 (6 %)
autre APA PRN	9 (2 %)
halopéridol en PRN	111 (19 %)
AP PRN (excluant halopéridol)	11 (2 %)
APA PRN + AP PRN	27 (5 %)
2 APA PRN + 1 AP PRN	2 (0,3 %)
halopéridol prn + autre AP prn	1 (0,2 %)
1 AP régulier +	
1 APA PRN + 1 AP PRN	3 (1 %)
1 APA PRN	2 (0,3 %)
1 APA PRN + halopéridol PRN + autre AP PRN	1 (0,2 %)
APA PRN + AP PRN	11 (2 %)
1 APA régulier + 1 AP régulier + 1 APA PRN + 1 AP PRN	6 (1 %)

N=nombre total de patients ayant au moins une ordonnance d'APA le 17 juin 2008 (adultes incluant l'urgence)

APA : antipsychotique atypique

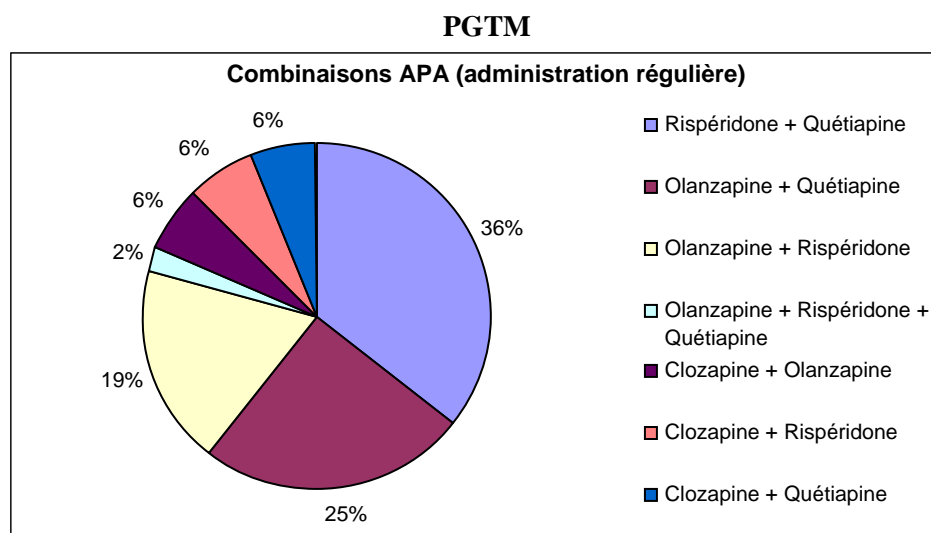
AP : antipsychotique typique

Régulier : ordonnance pour administration régulière de l'antipsychotique

prn : *au besoin*

\* avec ou sans AP ou APA PRN

### 2.2.1 Combinaison d'APA en administration régulière



**Figure 1 : Répartition des combinaisons d'APA pour administration régulière**  
(N=48)

Notre analyse descriptive démontre que 48 patients (8 % de notre population) prenaient régulièrement plus d'un APA. La figure 1 présente les combinaisons rapportées. Notons qu'un seul patient recevait trois APA en concomitance.

Certaines combinaisons, dont celles incluant la clozapine, présentent des risques liés d'une part aux interactions pharmacocinétiques et d'autre part aux effets indésirables additifs(6). Dans les quatre CHU, la combinaison d'un APA avec la clozapine représente 18 % des cas où deux agents sont utilisés en concomitance. Un suivi de tous les cas devrait être effectué et des solutions de remplacement devraient être proposées, particulièrement lorsque le traitement dépasse le cadre de l'hospitalisation. La clozapine est associée à des effets indésirables morbides, à des convulsions et à des arrêts cardio-respiratoires en plus du risque d'agranulocytose, qui oblige tous les patients à subir un contrôle sanguin régulier pendant toute la durée du traitement à la clozapine. On rapporte aussi des interactions pharmacocinétiques majeures.

On constate que la quétiapine est fréquemment utilisée en combinaison, de manière régulière et ce, davantage que les autres molécules, soit 69 % des 48 ordonnances répertoriées. Des hypothèses avancent que, comme la quétiapine se lie peu aux récepteurs centraux (D2), elle permettrait, lorsqu'elle est combinée à l'olanzapine et à la rispéridone, un meilleur contrôle des symptômes psychotiques sans causer d'effets extrapyramidaux additifs(7). Cette hypothèse n'ayant pas été vérifiée à l'aide d'essais thérapeutiques, la pratique devrait être limitée à des cas d'exception.

Aucune donnée émanant de la littérature médicale ne vient appuyer l'utilisation régulière de plusieurs antipsychotiques en concomitance. Les combinaisons reposent sur des publications de type « rapport de cas » et pour cette raison, il est difficile d'interpréter les avantages réels de cette pratique(7). Des auteurs ont même démontré que le risque d'effets secondaires s'en trouve augmenté alors que l'efficacité ne l'est pas(8).

L'administration régulière de ces combinaisons d'APA peut parfois n'être que temporaire, ce que notre protocole de recherche ne nous permet pas de vérifier, car notre AD ne reflète qu'une journée. De cette population recevant régulièrement plus d'un APA, neuf patients recevaient également quotidiennement un antipsychotique typique. Il est possible que certaines de ces combinaisons soient le reflet d'un changement d'une molécule vers une autre, pratique courante et acceptable (chevauchement).

### **Posologie pour une administration régulière**

**Tableau 3 - Posologie des APA administrés régulièrement**

PGTM		
	Dose moyenne quotidienne (mg)	Nb de prises quotidiennes (moyenne)
Olanzapine (N=159)	9,62	1,24
Risperidone (N=203)	1,90	1,30
Quétiapine (N=242)	177	1,56

N= nombre d'ordonnances

Nous constatons au tableau 2 que les posologies utilisées dans les quatre CHU du Québec sont semblables à celles recommandées en traitement d'entretien. Cependant, on note pour la quétiapine, une dose moyenne d'utilisation de 177 mg/jour, dose possiblement faible pour une clientèle adulte, mais adéquate dans un contexte gériatrique.

L'indication du traitement n'étant pas connue lors de notre analyse descriptive, on suggère aux cliniciens d'être à l'affût d'un dosage qui ne serait pas optimal et pourrait donc nécessiter l'ajout d'une autre molécule au détriment d'une posologie plus adéquate de la quétiapine (voir section 4).

En ce qui a trait à la posologie gériatrique, selon la méta-analyse du groupe Cochrane, l'utilisation de la rispéridone à des doses quotidiennes ne dépassant pas 2 mg serait bénéfique pour réduire l'agitation et la psychose. Cette étude démontre aussi que les doses efficaces d'olanzapine se situent entre 5 et 10 mg par jour pour ces malades(4). En revanche, les doses étudiées de quétiapine pour la population gériatrique sont de l'ordre de 100 à 150 mg par jour(5). Le protocole de recherche ne nous permet pas de stratifier les posologies en fonction de l'âge.

### **Nombre de prises quotidiennes**

La demi-vie de ces molécules justifie un usage unique quotidien dans la majorité des contextes, ce qui semble être le cas dans les CHU, mis à part la quétiapine, pour laquelle, on suggère un dosage en deux prises quotidiennement.

#### *2.2.2 Combinaisons d'APA avec des antipsychotiques typiques*

##### *2.2.2.1 Combinaisons avec un antipsychotique typique administré au besoin*

La combinaison la plus fréquente est celle qui est la plus décrite dans la littérature médicale, soit l'ajout d'halopéridol en PRN à l'administration régulière d'un APA. Pour le PGTM, cette combinaison touche 19 % des patients. Puisque les voies IM/SC/IV sont disponibles pour l'administration de l'halopéridol, cet agent antipsychotique typique est adéquat en première intention lorsque la tranquillisation rapide commande l'utilisation d'un agent injectable. Il est cependant associé à des risques de troubles du mouvement, dont la dystonie aiguë, particulièrement chez les jeunes ou les patients ayant déjà subi cet effet extrapyramidal. Dans 2 % des cas, un antipsychotique typique autre que l'halopéridol est administré

*au besoin* en même temps qu'un antipsychotique atypique. On note l'utilisation de neuroleptiques, comme la chlorpromazine, la loxapine et la méthotréméprazine, en concomitance avec un APA. Les cliniciens doivent demeurer vigilants, car les risques d'effets indésirables et les interactions pharmacocinétiques sont alors présents. Nous n'avons pas pu vérifier s'il s'agissait de contextes d'utilisation particuliers, comme les soins palliatifs ou les soins intensifs.

#### 2.2.2.2 Combinaisons avec un antipsychotique typique en administration régulière

Dans environ 6 % des cas, l'APA est combiné à un antipsychotique typique administré régulièrement, situation peu fréquente mais non conforme aux données trouvées dans la littérature médicale à moins que ce ne soit que temporaire. Tel que nous l'avons mentionné dans la section 2.2.1, cette situation peut s'expliquer partiellement par le passage d'un agent à un autre, ce que notre protocole de recherche d'une journée ne peut détecter.

### **2.3 Antipsychotiques atypiques prescrits en PRN**

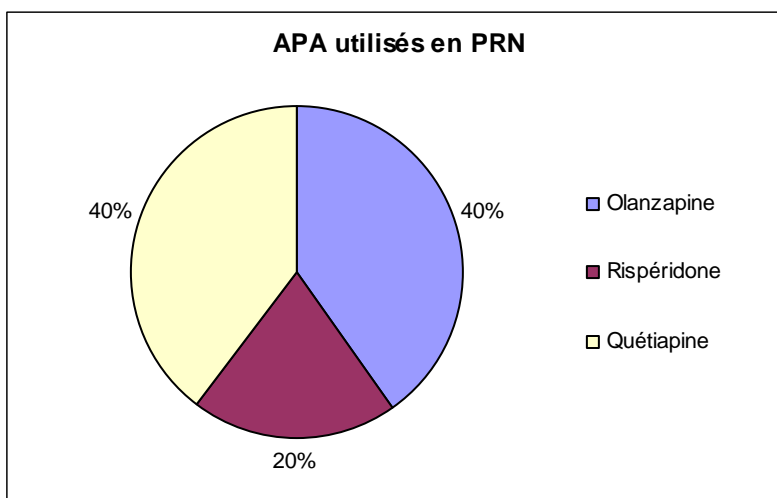
Dans les cas d'agitation, des formes orales à dissolution rapide de rispéridone et d'olanzapine ainsi que l'injection d'olanzapine sont utilisées *au besoin*, bien que cette pratique ne repose que sur de petites études portant notamment sur l'efficacité de l'olanzapine. La rationnelle de leur utilisation est basée sur un profil de tolérance supérieur aux anciens agents. Dans les dernières années, la pratique de l'utilisation de formes orales plutôt qu'injectables s'est répandue parce qu'elle était jugée moins coercitive(11). Ainsi, même si aucune étude comparative avec placebo n'est disponible sur l'agitation importante, l'utilisation d'un APA pour tranquilliser le patient est courante dans les CHU, particulièrement dans le service des urgences. À noter cependant l'utilisation d'un APA *au besoin* et d'un AP aussi *au besoin* chez le même patient dans 2 % des cas.

L'utilisation de quétiapine en usage PRN n'est pas décrite dans la littérature médicale et aucune étude comparative n'est disponible. Les études démontrent que l'efficacité de l'olanzapine et de la rispéridone est comparable à celle de l'halopéridol lors de delirium ou d'agitation aiguë(12). Ainsi, le risque d'effets indésirables devient un facteur décisif chez cette population(13).

#### 2.3.1 Fréquence d'utilisation d'APA par molécule disponible

L'analyse descriptive nous a permis de répertorier 174 ordonnances pour lesquelles un APA a été prescrit en PRN, soit 22 % de toutes les ordonnances collectées. La figure 2 montre la répartition des ordonnances selon les APA prescrits. L'olanzapine et la quétiapine sont les deux APA les plus fréquemment utilisés en PRN. Cette pratique est justifiée dans le cas de l'olanzapine, puisque des études sont disponibles, notamment avec la forme IM, toutefois l'utilisation de la quétiapine en usage PRN n'est pas décrite dans la littérature médicale, tel que nous l'avons mentionné précédemment.

## PGTM



**Figure 2 Répartition par molécule des ordonnances d'APA utilisés en PRN**

(N=174)

Il est intéressant de constater que l'usage d'un APA, en particulier lors de la prescription en PRN, semble propre à chacun des CHU, bien que la répartition totale ne le démontre pas. Nous invitons le lecteur à consulter le rapport destiné à son CHU, qui reflète les habitudes de prescription.

### 2.3.2 Caractéristiques d'utilisation en PRN

On constate que pour 8 % des patients, seul un APA pris *au besoin* a été prescrit. Cela reflète l'utilisation d'un APA en PRN sans autre antipsychotique atypique. Par contre, des associations médicamenteuses autres, tels certains stabilisateurs de l'humeur et certains anticonvulsivants, ne sont pas répertoriées dans notre analyse.

Pour 6 % des patients, on constate une situation où des ordonnances différentes du même agent ont été identifiées, soit un APA à prendre régulièrement avec la possibilité d'ajouter des doses en PRN. Les doses maximales devraient tenir compte des deux ordonnances utilisées. On note dans certains cas que la dose maximale est clairement spécifiée.

Dans 2 % des cas, c'est un autre agent antipsychotique qui est combiné au traitement APA régulier, ce qui est plus difficilement explicable. En effet, la prise PRN d'un second agent n'est pas prédictible de l'efficacité éventuelle et peut entraîner des effets indésirables. De plus, la description des doses optimales et maximales lors de la combinaison de deux agents n'est pas disponible dans la littérature médicale.

Finalement, dans 1,5 % des situations de prescription comportant des APA PRN, c'est l'APA pris *au besoin* qui est ajouté à un régime d'AP déjà en place, situation difficilement interprétable et similaire à celles décrites ci-dessus.

## **2.4 Association des APA avec d'autres substances**

### **2.4.1 Association APA et anticholinergiques**

Il n'y a pas de données qui appuient l'utilisation d'un anticholinergique dans la gestion d'un épisode d'agitation aiguë, bien que l'on rencontre parfois cette pratique(10). L'incidence de réactions extrapyramidales (REP) est faible avec les antipsychotiques atypiques. De plus, les agents anticholinergiques peuvent induire de l'agitation en précipitant un delirium. Bien qu'ils soient rarement utilisés lors d'agitation aiguë, les agents correcteurs anticholinergiques peuvent être prescrits *au besoin* en cas de dystonie aiguë, entre autres à la population reconnue comme étant la plus à risque, soit les hommes de moins de 35 ans. Ainsi, une ordonnance concomitante d'agents correcteurs de REP est adéquate sur une base PRN auprès de cette clientèle, de même que chez des patients ayant déjà subi ce type de REP.

On constate, dans 20 % des cas (117 patients), qu'une ordonnance pour un anticholinergique était active au moment de la collecte. Cette utilisation d'un anticholinergique peut s'expliquer par la fréquence de la combinaison d'un APA avec l'halopéridol en PRN. Notre protocole de recherche ne nous permettait pas de vérifier si les critères de prescription d'anticholinergique, autres que l'âge, sont présents ou non, mais nous avons noté 25 patients âgés de moins de 35 ans dans notre échantillon.

#### 2.4.2 Association APA et benzodiazépines

**Tableau 4 - Combinaisons d'APA avec les antipsychotiques typiques et les benzodiazépines**

PGTM (N=600)	
APA + AP + BZD (2 ordonnances ou moins)	155 (26 %)
APA + AP + BZD (3 ordonnances ou plus)	16 (3 %)

N=nombre de patients  
BZD : benzodiazépine

La coadministration de benzodiazépines semble diminuer les risques d'apparition d'effets extrapyramidaux(9). Ainsi, on constate l'utilisation de benzodiazépines (deux ordonnances ou moins) en concomitance avec un APA en plus d'un autre antipsychotique dans 26 % des cas. Nous avons répertorié 16 ordonnances combinant au moins un APA, un agent neuroleptique et trois ordonnances différentes (ou plus) de benzodiazépines. Nous entendons par ordonnances différentes, une posologie variable, une benzodiazépine différente et un moment d'administration différent. Cela représente 3 % de la population de l'analyse descriptive. En plus de présenter un risque d'effets indésirables important, cette façon de procéder risque d'augmenter la confusion pour les soins infirmiers. Il serait sans doute intéressant de préciser l'intention thérapeutique dans ces situations, ce que nous n'avons pas pu vérifier lors de notre analyse descriptive.

#### 2.4.3 Utilisation des APA en concomitance avec des agents cognitifs

Depuis la publication de plusieurs méta-analyses, on demande de prendre en considération les risques d'événements vasculaires cérébraux liés aux antipsychotiques atypiques chez les patients âgés atteints de démence. Selon l'étude CATIE, les effets indésirables des antipsychotiques atypiques utilisés lors de troubles du comportement associés à la maladie d'Alzheimer surpassent leur efficacité(14). Une étude récente a démontré que les risques associés aux complications sont présents lorsque les antipsychotiques sont utilisés à court terme à la place d'agents atypiques et d'agents conventionnels(15). La FDA a exigé des fabricants une mise à jour des monographies avisant les professionnels de la santé des risques associés à la prescription de ces agents à des gens atteints de démence.

L'usage d'antipsychotiques atypiques par la personne âgée démente a été associé à une augmentation de la mortalité. Une étude récente a rapporté un risque relatif de mortalité à 30 jours de 1,31 en communauté et 1,55 dans les établissements de soins prolongés. L'usage d'antipsychotiques classiques était associé à un risque encore plus élevé de mortalité(15).

Cette analyse descriptive ne permet pas d'évaluer l'innocuité des agents antipsychotiques atypiques. Par contre, la population consommant un APA et un inhibiteur de l'acétylcholinestérase a été identifiée. Cela ne nous permet pas d'établir un lien précis entre un diagnostic de démence et la prise des APA pour l'ensemble de la population des CHU, mais cela permet de déceler un risque potentiel lié à l'utilisation d'APA par cette population.

Au PGTM, 10 % de la population ayant au moins une ordonnance pour un APA avait aussi une ordonnance pour un inhibiteur de la cholinestérase (âge moyen : 80,4 ans).

**Tableau 5 - Répartition par unité d'hospitalisation des patients ayant un agent cognitif et un APA**

Unités	PGTM (N=59)
Urgences	3
Psychiatrie	2
Gériatrie (incluant psycho-gériatrie)	26
Autres	28

N= nombre de patient ayant au moins une ordonnance d'APA active et au moins une ordonnance pour un agent cognitif

Ainsi, un minimum de 10 % des patients ayant des ordonnances d'APA dans les CHU le 17 juin 2008 ont possiblement une démence, bien que les diagnostics ne puissent être confirmés dans une analyse descriptive. Compte tenu des effets indésirables attribués aux APA chez cette clientèle, on suggère un suivi quant au maintien à long terme de ces agents. De plus, une solution de remplacement sûre est nécessaire pour les patients atteints de démence et nécessitant des antipsychotiques.



### SECTION 3. CONCLUSION

---

Dans un premier temps, l'analyse nous a permis de constater que les doses utilisées semblent correspondre aux posologies recommandées, excepté pour la quétiapine, qui semble utilisée à des doses plus faibles (il faut se rappeler que le PGTM n'a pas colligé l'indication pour l'utilisation de l'APA).

On constate aussi que les combinaisons de plus d'un APA administrées régulièrement sont répertoriées pour 8 % de la population, ce qui n'est pas le reflet des données probantes, à moins qu'il ne s'agisse d'une situation de chevauchement. Parmi les combinaisons observées, on constate la présence de la quétiapine dans 69 % des cas, ce qui suscite une interrogation quant à sa place en traitement d'entretien seul. Le PGTM se demande s'il est possible que la quétiapine soit utilisée comme « aide au sommeil », pratique qui semble se répandre dans les centres hospitaliers. Il faut noter la clozapine dans 18 % des associations, ce qui est préoccupant et devrait être réservé à des cas d'exception.

Quant à l'utilisation des APA en PRN, il appert qu'elles constituent environ 22 % de toutes les ordonnances recensées, ce qui est considérable compte tenu du manque d'études comparatives disponibles. L'olanzapine et la quétiapine sont les plus fréquemment utilisées en PRN, mais un schéma d'établissement, reflétant sans doute les habitudes de prescription locales, se dessine dans les rapports individuels de chacun des CHU.

On constate également que 10 % de la population de notre analyse prend concomitamment des agents cognitifs utilisés dans la démence et un ou plusieurs APA. Un débat est actuellement ouvert dans la littérature scientifique concernant l'innocuité de ces agents chez les déments. Les diagnostics n'ont pas été vérifiés.

Cette analyse descriptive nous a permis de constater que les APA étaient des agents couramment utilisés dans les CHU. Le protocole de recherche choisi (une analyse descriptive sur une journée) ne permet pas de conclure quant à l'efficacité, à la conformité de l'utilisation, aux indications ou encore à l'innocuité mais nous permet d'établir certaines observations liées à l'utilisation non optimale des APA.

#### **Recommandations PGTM**

- ◆ Émettre des lignes directrices de durée d'utilisation optimale pour les chevauchements de molécules APA, afin de limiter les combinaisons à une période déterminée.
- ◆ Émettre des lignes directrices permettant au personnel d'orienter l'utilisation des médicaments pris *au besoin* en fonction du type de molécule à administrer selon l'intensité des symptômes, la dose maximale et la durée des ordonnances. Ceci pourrait inclure les agents anticholinergiques ainsi que les benzodiazépines, afin de limiter les ordonnances multiples.
- ◆ Émettre des recommandations aux comités de pharmacologie sur l'utilisation de quétiapine en PRN, afin de favoriser l'utilisation optimale de cette molécule, dont l'utilisation en combinaison et en usage PRN paraît problématique.

## **SECTION 4. AUTEURS ET RÉVISEURS**

---

### **Auteurs :**

Cécile Chauvin, étudiante en 5<sup>e</sup> année hospitalo-universitaire à la Faculté de pharmacie de l'Université d'Angers, France

Sylvie Desgagné, pharmacienne CHUQ pour le PGTM

### **Révision :**

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

### **Réviseur :**

Dr Jean-François Montreuil, psychiatre CHUQ

### **Réviseurs (comité scientifique PGTM) :**

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Sainte-Justine (CHU-HSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

### **Titre du document :**

Analyse descriptive des antipsychotiques atypiques dans les centres hospitaliers universitaires du Québec

**Version du :** 26 février 2009

**Approbation par le comité scientifique :** 31 octobre 2008

**Révision :** 26 février 2009

**Disponible sur le site web du PGTM à [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

**SECTION 5.****BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES**

---

1. Ramsay J. Rapport du coroner sur le décès d'une femme de 39 ans suite à la prise de clozapine et d'autres neuroleptiques. Gouvernement du Québec. Bureau du coroner; 2007.
2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 22;353(12):1209-23.
3. Marder SR. A review of agitation in mental illness: treatment guidelines and current therapies. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 10:13-21.
4. Ballard C, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;Art.No.:CD003476. DOI:10.1002/14651858.CD003476.pub2.(1):1-114.
5. Madhusoodanan S, Shah P, Brenner R, Gupta S. Pharmacological treatment of the psychosis of Alzheimer's disease: what is the best approach? *CNS Drugs.* 2007;21(2):101-15.
6. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Feb;25(1):32-41.
7. Chan J, Sweeting M. Review: Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *J Psychopharmacol.* 2007 Aug;21(6):657-64.
8. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr;161(4):700-6.
9. Gillies D, Beck A, McCloud A, Rathbone J, Gillies D. Benzodiazepines alone or in combination with antipsychotic drugs for acute psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003079.
10. ADIS Data Information. Pharmacological management of severe acute agitation generally involves rapid tranquillisation with parenteral antipsychotics. *Drugs Therapeutic Perspective.* 2006;22(2):15-29.
11. Caine ED. Clinical perspectives on atypical antipsychotics for treatment of agitation. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 10:22-31.
12. Rea RS, Battistone S, Fong JJ, Devlin JW. Atypical antipsychotics versus haloperidol for treatment of delirium in acutely ill patients. *Pharmacotherapy.* 2007 Apr;27(4):588-94.
13. Lambert M, Conus P, Lambert T, McGorry PD. Pharmacotherapy of first-episode psychosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 May;4(5):717-50.
14. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
15. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 2008 May 26;168(10):1090-6.

## ANNEXE 1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE DANS LA LITTERATURE MEDICALE

### Stratégie de recherche

EMBASE (5 février 2008)

1990-2008

#1. agitation/exp OR delusions/exp OR aggression/exp AND [human]/lim AND [1990-2008]/py	<a href="#">35 783</a>
#2. olanzapine/exp OR risperidone/exp OR quétiapine/exp OR ziprazidone/exp AND [human]/lim AND [1990-2008]/py	<a href="#">18 508</a>
#3. major AND clinical AND study/exp OR guidelines/exp OR randomised AND clinical AND study/exp OR drug/exp AND comparison/exp OR evidence AND based AND medicine/exp AND [1990-2008]/py	<a href="#">7473</a>
#4. clinical AND study/exp OR randomization/exp AND study/exp OR controlled AND study/exp OR evidence AND based AND medicine/exp OR drug/exp AND comparison/exp AND [1990-2008]/py	<a href="#">22 905</a>
#5 #1 AND #2 AND #4	<a href="#">21</a>

MEDLINE 25 février 2008

1990-2008

#9	<b>Search #5 AND #8 Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">39</a>
#8	<b>Search AGITATION Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">726</a>
#5	<b>Search #4 AND #2 Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">552</a>
#7	<b>Search #6 AND #5 Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">28</a>
#6	<b>Search as needed Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">11632</a>
#4	<b>Search schizophrenia and disorders with psychotic features [mesh] Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">3424</a>
#3	<b>Search schizophrenia and disorders with psychotic features Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">3424</a>
#2	<b>Search quétiapine[substance name] OR risperidone OR olanzapine[substance name] Limits:</b> Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, French, All Adult: 19+ years	<a href="#">878</a>
#1	<b>Search quétiapine[substance name] OR risperidone OR olanzapine[substance name]</b>	<a href="#">7183</a>

## Recherche de littérature basée sur les preuves :

1. EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 1st Quarter 2007

Mot clé : « atypical antipsychotic »

Identification de deux revues systématiques <sup>4</sup>

2. Visite de sites pertinents (septembre 2007)

[www.fda.gov](http://www.fda.gov)

[www.ramq.gouv.qc.ca](http://www.ramq.gouv.qc.ca)

[www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia.shtml](http://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia.shtml)

[www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) :

-TA43 Schizophrenia - atypical antipsychotics: Guidance, June 2002.

-Schizophrenia (update) *In progress, January 2009*

[www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)

Benzodiazépines	Antipsychotiques	Anticholinergiques/agents pour traiter les REP
Alprazolam (Xanax <sup>R</sup> ) Bromazepam (Lectopam <sup>R</sup> ) Chlordiazepoxide (Librium <sup>R</sup> ) Clobazam (Frisium <sup>R</sup> ) Clonazepam( Rivotril <sup>R</sup> ) Clorazepate (Tranxene <sup>R</sup> ) Diazepam (Valium <sup>R</sup> ) Flurazepam (Dalmane <sup>R</sup> ) Lorazepam (Ativan <sup>R</sup> ) Midazolam(Versed <sup>R</sup> ) Nitrazepam (Mogadon <sup>R</sup> ) Oxazepam (Serax <sup>R</sup> ) Temazepam (Restoril <sup>R</sup> ) Triazolam (Halcion <sup>R</sup> )	Aripiprazole(Abilify <sup>C</sup> ) Chlorpromazine(Largactil <sup>R</sup> ) Clozapine (Clozaril <sup>R</sup> ) Flupenthixol(Fluanxol <sup>R</sup> ) Fluphenazine (Moditen <sup>R</sup> ) Haloperidol (Haldol <sup>R</sup> ) Loxapine (Loxapac <sup>R</sup> ) Mesoridazine(Serentil <sup>R</sup> ) Methotrimeprazine (Nozinan <sup>R</sup> ) Olanzapine (Zyprexa <sup>R</sup> ) Paliperazole (Invega <sup>R</sup> ) Pericyazine(Neuleptil <sup>R</sup> ) Perphenazine (Trilafon <sup>R</sup> ) Pimozide (Orap <sup>R</sup> ) Pipothiazine (Piportil <sup>R</sup> ) Quétiapine (Seroquel <sup>R</sup> ) Risperidone (Risperdal <sup>R</sup> ) Thioridazine (Mellaril <sup>R</sup> ) Trifluoperazine (Stelazine <sup>R</sup> ) Triflupromazine (Vesprin) Thioproperazine (Majeptil <sup>R</sup> ) Thiothixene(Navane <sup>MC</sup> ) Ziprasidone (Zeldox <sup>MC</sup> ) Zuclopenthixol (Clopixol <sup>R</sup> )	Amantadine (Symmetrel <sup>MD</sup> ) Benztropine (Cogentin <sup>R</sup> ) Biperiden(Akineton <sup>R</sup> ) Diphenhydramine (Benadryl <sup>R</sup> ) Ethopropazine (Parsitan <sup>R</sup> ) Procyclidine (Kemadrin <sup>R</sup> ) Promethazine (Phenergan <sup>R</sup> ) Propranolol(Inderal <sup>R</sup> ) Trihexyphenidyl(Artane <sup>R</sup> )
<b>Agents cognitifs</b>		
Donepezil (Aricept <sup>MC</sup> ) Galantamine (Reminyl <sup>MC</sup> ) Memantine (Ebixa <sup>R</sup> ) Rivastigmine (Exelon <sup>MD</sup> )		

**FORMULAIRE**

No étude	No Dossier	No étude	No Dossier

**ANNEXE 4. FORMULAIRES DE COLLECTE DE DONNEES**

No d'étude: \_\_\_\_\_

Age du patient \_\_\_\_\_

Unité \_\_\_\_\_

<i>Nombre d'ordonnances actives</i>	ordonnances NB	posologie en mg	NB de prise/jour	SI PRN: Dose max/jour: (chiffres)	agents cognitifs	Haldol PRN	AP REG	AP PRN	ANTI-CHOL	1 BENZO	2 BENZO	3 BENZO
OLANZAPINE IM												
OLANZAPINE ZYDIS												
OLANZAPINE reg												
RISPERIDONE Solution buvable												
RISPERIDONE M-TAB												
RISPERIDONE reg												
RISPERIDONE CONSTA												
QUÉTIAPINE reg												
QUÉTIAPINE SR												
ZIPRASIDONE per os												



Combinaisons (cocher)

<b>Quétiapine + Quétiapine XR</b>		<b>Olanzapine +Risperidone+ quétiapine</b>	
<b>Olanzapine + Olanzapine autre forme</b>		<b>Olanzapine +Risperidone+ Ziprasidone</b>	
<b>Risperidone + Risperidone autre forme</b>		<b>Olanzapine +risperidone + clozapine</b>	
<b>Olanzapine + Risperidone</b>		<b>Olanzapine +quétiapine+Clozapine</b>	
<b>Olanzapine + Quétiapine</b>		<b>Olanzapine +ziprasidone +clozapine</b>	
<b>Olanzapine + Clozapine</b>		<b>Risperidone +quétiapine+ziprasidone</b>	
<b>Olanzapine + Ziprasidone</b>		<b>Risperidone +quétiapine+ Clozapine</b>	
<b>Risperidone + Quétiapine</b>		<b>Rispéridone +ziprasidone +clozapine</b>	
<b>Rispéridone + Clozapine</b>		<b>Quétiapine+ ziprasidone + Clozapine</b>	
<b>Rispéridone +Ziprasidone</b>		<b>combinaison de 4 Olan+Risp+Que+clozapine</b>	
<b>Quétiapine + Clozapine</b>		<b>Combinaison de 4 Olan+Risp+Que+ziprasidone</b>	
<b>Quétiapine + Ziprasidone</b>		<b>Combinaison des 5 APA</b>	