



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prescription hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant,
l'adulte et la personne âgée :
état des lieux des pratiques à travers une revue systématique de la
littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2015 à 18h
au Pôle Recherche

Par Louise Carton

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Régis BORDET

Monsieur le Docteur Benjamin ROLLAND

Monsieur le Docteur Pierre Alexis GEOFFROY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Benjamin ROLLAND

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

*Moi, je veux tout, tout de suite, _ et que ce soit entier, _ ou alors je refuse !
Je ne veux pas être modeste, moi, et me contenter d'un petit morceau si j'ai été bien sage.
Je veux être sûre de tout aujourd'hui et que cela soit aussi beau que quand j'étais petite _ ou mourir.*

Jean Anouilh, *Antigone*, 1944

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
I. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)	2
II. La prescription hors AMM en psychiatrie	3
III. Historique des antipsychotiques	5
IV. Les AMM actuelles : quel antipsychotique pour quelle indication ?	8
OBJECTIFS	11
MATERIEL ET METHODES	12
RESULTATS	14
I. La prescription hors AMM en population adulte (tableau 2)	15
II. La prescription hors AMM chez l'enfant et l'adolescent (tableau 3)	28
III. La prescription hors AMM chez les personnes âgées (tableau 4)	40
DISCUSSION	50
I. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez l'adulte	50
II. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez l'enfant et l'adolescent	52
III. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez la personne âgée ..	55
IV. Enjeux de la prescription hors AMM	56
V. Limites de l'étude	58
CONCLUSION	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	64

RESUME

Introduction : De nouveaux antipsychotiques arrivent régulièrement sur le marché et influencent les schémas de prescription autorisés ainsi que les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Notre but était d'identifier les récentes tendances de prescription à travers une revue de la littérature basée sur trois types de population : adulte, enfants et adolescents, et personnes âgées.

Méthodes : Cette recherche a été conduite par l'intermédiaire des bases de données Medline et Science Direct, en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : « off-label » AND (« antipsychotic* » OR « neuroleptic* »). La période d'investigation s'est déroulée de janvier 2000 à janvier 2015. Seules les études pharmaco-épidémiologiques écrites en anglais ont été incluses.

Résultats : Soixante-dix sept études cohérentes avec l'objectif de la revue ont été identifiées. Chez les adultes, la prescription hors AMM représentait 40 à 75% de l'ensemble des prescriptions d'antipsychotiques. Les principales indications étaient les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, l'insomnie et l'agitation. La quetiapine était l'antipsychotique le plus fréquemment prescrit hors AMM, particulièrement pour l'anxiété et l'insomnie. Chez les enfants et adolescents, la prescription hors AMM était estimée entre 36 et 93%. La risperidone et l'aripiprazole étaient les molécules les plus utilisées et étaient souvent prescrites pour des indications telles que le trouble hyperactif avec déficit de l'attention, l'anxiété ou les troubles de l'humeur. Chez les personnes âgées, la prescription hors AMM représentait 22 à 86% de l'ensemble des prescriptions d'antipsychotiques. Cette prescription était particulièrement répandue pour l'agitation. Cependant, une diminution récente de cet usage a été identifiée secondairement à la diffusion d'avertissements des autorités de santé devant les effets secondaires potentiels, notamment cérébro-vasculaires.

Conclusion : Les antipsychotiques étaient fréquemment prescrits hors AMM, avec des pratiques différentes selon l'âge des patients. La prescription hors AMM était souvent utilisée dans les cas d'impasse thérapeutique ou dans des troubles spécifiques avec peu de traitements disponibles. Cependant, d'autres pratiques reflétaient seulement des tendances temporaires de prescription pour des symptômes modérés, ce qui reste préoccupant sur le plan sanitaire.

INTRODUCTION

I. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par les autorités compétentes que sont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) en France ou l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) en Europe (1). En effet, le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Ces travaux, tests précliniques, essais cliniques et de développement industriel, sont strictement encadrés par la loi. Les essais cliniques nécessitent une autorisation délivrée par l'ANSM. Durant cette phase, se déroulent également des essais relatifs au développement industriel et au mode d'administration et de conditionnement (gélules, comprimés, sirop...). Toutes ces informations vont constituer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), déposé par les entreprises (1). L'agence va alors évaluer le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité : le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. Après l'évaluation scientifique, le dossier passe devant les commissions de l'agence. Trois issues sont possibles : avis favorable, demande de complément d'information, avis non favorable. Le directeur général de l'ANSM prend alors la décision, ou non, d'autoriser la mise sur le marché (1).

II. La prescription hors AMM en psychiatrie

L'usage hors AMM d'un médicament correspond donc à son utilisation dans toutes les situations qui ne sont pas définies dans le résumé des caractéristiques du produit défini par l'ANSM ou l'EMA. Cependant, cette prescription peut s'avérer nécessaire dans plusieurs situations, notamment en absence de traitement adéquat pour certaines maladies et dans les populations où la réalisation d'essais cliniques permettant l'AMM s'avère délicate (enfants, personnes âgées, femmes enceintes), principalement pour des raisons éthiques. L'AMM restant la norme, lorsqu'une prescription hors AMM est envisagée, elle doit respecter les règles fondamentales de bonne pratique clinique : être conforme aux données récentes de la science, nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins et pouvant être scientifiquement justifiée (2). Hors, sa justification est insuffisante dans 70% des cas, alors qu'elle représente 20% des prescriptions de médecine générale (3). La responsabilité du médecin prescripteur, ainsi que celle du pharmacien et des auxiliaires médicaux, peut alors être engagée si elle fait courir des risques injustifiés aux patients. Certaines prescriptions hors AMM peuvent aussi être influencées par les campagnes publicitaires des industries pharmaceutiques, pouvant conduire à des dépenses excessives en termes de santé publique et engager la responsabilité du prescripteur en cas d'effets secondaires (2).

Les prescriptions hors AMM sont actuellement en augmentation avec des conséquences sanitaires qui peuvent être majeures. L'affaire du MEDIATOR en est l'illustration. En effet, le benfluorex, utilisé dans les hyperlipidémies et dans le diabète mais également hors AMM dans l'obésité, a causé entre 500 et 2000 morts pendant ses trente-trois ans de mise sur le marché (4). Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sanitaires (IGAS) mettait alors en évidence de sérieux

dysfonctionnements dans le système de pharmacovigilance, à l'origine du maintien sur le marché de ce dérivé amphétaminique, malgré différents signaux d'alarmes (4). Ainsi, bien que permettant un élargissement des possibilités thérapeutiques, les prescriptions hors AMM peuvent avoir des conséquences sanitaires graves.

La prescription hors AMM est particulièrement fréquente en psychiatrie (5). En effet, les classifications y sont cliniques et les troubles psychiatriques sont actuellement plutôt considérés comme des spectres que comme des entités bien définies (6). L'opacité des frontières de la nosographie psychiatrique peut alors favoriser les prescriptions hors AMM dans la pratique clinique. De plus, les nouveaux traitements tendent à devenir plus polyvalents dans leurs indications. Enfin, l'efficacité parfois insuffisante de médicaments ayant l'AMM peut conduire à des schémas d'utilisation hors AMM de ces traitements, comme la poly-médication ou le franchissement des seuils de posologies autorisés. Mais dans les cas complexes nécessitant une poly-médication, ajouter un nouveau traitement revient alors à avancer en territoire inconnu (5,7).

III. Historique des antipsychotiques

Les antipsychotiques sont une classe hétérogène de traitements ayant tous en commun d'exercer un effet bénéfique en contrôlant tout ou une partie des symptômes psychotiques (8). Leurs indications vont aujourd'hui au delà du seul champ de la schizophrénie, en incluant notamment le trouble bipolaire et les symptômes psycho-comportementaux associés aux démences.

Le premier médicament ayant une action spécifique dans la schizophrénie fut la chlorpromazine, dérivée de la phénothiazine, introduite en 1952. Cette molécule était alors le fruit de développements scientifiques antérieurs. En effet, la première phénothiazine fut synthétisée en 1883 à Heidelberg par le chimiste allemand August Bernthsen qui cherchait à élucider la structure d'une molécule voisine, le bleu de méthylène (9). Plus tard, les phénothiazines furent développées pour leurs propriétés antihistaminiques. La chlorpromazine (4560 RP) fut synthétisée en 1950 par le chimiste Paul Charpentier, recherche menée par la laboratoire Rhône-Poulenc. En 1951, Henri Laborit, chirurgien de la marine travaillant sur l'anesthésie, remarqua que des patients recevant de la chlorpromazine dans le cadre d'une anesthésie présentaient un désintérêt pour leur environnement et recommanda ce produit à des collègues psychiatres (9). L'effet de la chlorpromazine sur la réduction de l'agitation chez des patients atteints de manie, de schizophrénie ou de confusion mentale, fut présentée pour la première fois par Pierre Deniker, le 26 mai 1952, lors d'une réunion de la Société médico-psychologique à Paris, suite aux travaux réalisés avec Jean Delay (9). Ces auteurs présentèrent des résultats plus détaillés chez 38 patients psychotiques, soignés en ouvert par des doses de chlorpromazine comprises entre 75 et 150 mg, à l'occasion du « Congrès de aliénistes et neurologues de langue française » le 27 juillet 1952 au Luxembourg (10). Le nom

commercial LARGACTIL en France, « large action » suggérait la large palette des symptômes améliorés ; le nom commercial THORAZINE aux Etats-Unis viendrait du dieu germanique Thor, dieu du tonnerre dont la puissance est symbolisée par le marteau qu'il manie (9). Entre 1954 et 1975, près de 15 antipsychotiques furent introduits aux Etats-Unis et environ 40 à travers le monde (11). L'observation du fait que ces médicaments antipsychotiques étaient associés à la survenue de syndromes extrapyramidaux conduisit à désigner cette classe pharmacologique par le terme de « neuroleptiques » (« qui saisit le nerf »). La classe des antipsychotiques fut donc plus communément désignée par le terme correspondant aux effets indésirables qu'ils induisaient plutôt que par le terme générique faisant référence à leur propriété thérapeutique (8).

L'introduction de la clozapine dans les années 90, marqua l'entrée dans l'ère des antipsychotiques de seconde génération (APSG), encore dits « atypiques », par opposition aux antipsychotiques « typiques » correspondant aux antipsychotiques de première génération (APPG). La caractéristique essentielle de ces molécules était d'entraîner moins de symptômes extra-pyramidaux et de dyskinésies tardives (9) que les APPG, sans toutefois en être exempts (12). L'arrivée de ces nouveaux antipsychotiques, avec un profil de tolérance différent sur le plan neurologique ne suffit cependant pas à remettre en question le terme de « neuroleptiques » pour l'ensemble de la classe (8). Une dérive sémantique tendit même parfois à opposer de façon manichéenne les « neuroleptiques » (« les mauvais »), représentant les médicaments de première génération aux « antipsychotiques » (« les bons »), regroupant les médicaments de deuxième génération (8), opposition souvent sous-tendue par des objectifs marketing.

Sur le plan pharmacologique, les APPG sont caractérisés par la relation de proportionnalité entre leur efficacité thérapeutique et leur capacité à bloquer le

récepteur dopaminergique D2, blocage également responsable de signes extrapyramidaux (8). On constate néanmoins des disparités dans cette même classe avec des molécules ayant des effets plus incisifs, plus sédatifs, ou encore, désinhibiteur (8). Le terme « typique », non représentatif, de ces variabilités pharmacologiques montre ainsi ses limites. Les APSG sont, comme les APPG, des antagonistes dopaminergiques, en particulier du récepteur D2. Seul l'aripiprazole antagonise l'effet de la dopamine par ses propriétés d'agoniste partiel ce qui lui confère un profil pharmacologique particulier (13). Il a en plus été démontré que, comme pour les APPG, il existe une corrélation entre le blocage D2 et l'efficacité des APSG. Cependant, les modalités de ce blocage, en terme de vitesse d'association/dissociation ainsi qu'en terme de localisation, pourraient distinguer les APPG des APSG (13). Ces différences pharmacologiques n'expliquent probablement pas tout, tous les antipsychotiques qualifiés « d'atypiques » n'ayant pas tous les mêmes caractéristiques pharmacologiques. Cette hétérogénéité peut correspondre à d'autres récepteurs dopaminergiques comme à d'autres systèmes de neurotransmission tels que le système sérotoninergique, noradrénergique, cholinergique et glutamatergique (13). Au delà de la controverse terminologique, les enjeux thérapeutiques actuels sont ceux d'une compréhension des critères pouvant sous-tendre le choix de tel produit par rapport à tel autre, en cherchant la molécule idéale face à un malade donné (13).

Cette molécule ou stratégie antipsychotique devrait, dans l'idéal, répondre au cahier des charges suivant : un effet pharmacodynamique pléiotrope, un effet multidimensionnel, un effet à long terme susceptible de modifier le cours évolutif de la maladie et un rapport bénéfice/risque optimal (13).

IV. Les AMM actuelles : quel antipsychotique pour quelle indication ?

En France, les principales molécules utilisées sont l'halopéridol, pour les APPG, et la risperidone, l'olanzapine, la quetiapine, l'aripiprazole, l'amisulpride et la clozapine pour les APSG.

Chez l'adulte, l'ensemble de ces traitements ont l'AMM pour la schizophrénie, la clozapine ayant comme particularité d'être indiquée en cas de schizophrénie résistante ou d'effets indésirables neurologiques sévères devant son risque d'agranulocytose iatrogène. De manière plus récente, la risperidone, l'olanzapine, l'aripiprazole et la quetiapine font partie des traitements ayant l'AMM en première intention dans les troubles bipolaires. L'halopéridol est elle indiquée dans les mouvements anormaux et la maladie des tics de Gilles de la Tourette ainsi que les nausées et vomissements induits par la radiothérapie.

Chez l'enfant et l'adolescent, la risperidone a l'AMM pour le traitement de l'agressivité persistante dans les troubles des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV. L'aripiprazole peut être utilisée dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus et le trouble bipolaire de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus. L'halopéridol est quant à elle autorisée dans les troubles sévères du comportement chez l'enfant avec un syndrome autistique.

Enfin, chez la personne âgée, la risperidone est autorisée, pour une durée de six semaines maximum, dans le traitement de l'agressivité persistante chez des patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques.

Molécule	Date de 1 ^{ère} AMM	Indications actuelles
Halopéridol	1960	• Agitations psychotiques, agressivités psychotiques, anxiétés, états psychotiques • Troubles sévères du comportement chez l'enfant dans le cadre d'un syndrome autistique • Mouvements anormaux maladies des tics de Gilles de la Tourette • Nausées et vomissements induits par la radiothérapie
Amisulpride	1986	• Traitement de la schizophrénie
Clozapine	1991	• Patients schizophrènes résistant au traitement ou présentant avec les autres agents antipsychotiques des effets indésirables neurologiques sévères • Traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.
Risperidone	1995	• Traitement de la schizophrénie • Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires • Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas aux approches non pharmacologiques • Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqués conformément aux critères du DSM-IV
Olanzapine	1996	• Traitement de la schizophrénie • Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. • Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque
Aripiprazole	2004	• Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. • Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole

		• Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines
Quetiapine	2010	• Traitement de la schizophrénie. • Traitement des troubles bipolaires : épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, prévention des récives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quetiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif. • Traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie

Tableau 1. Dates de première AMM des principaux antipsychotiques et leurs indications en France d'après la Haute Autorité de Santé

OBJECTIFS

L'hétérogénéité de la classe médicamenteuse des antipsychotiques, avec l'apparition de nouveaux profils pharmacologiques a pu ainsi contribuer à l'émergence de nouvelles indications et à de nouvelles pratiques de prescription hors AMM. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire d'étudier les tendances récentes de prescription hors AMM et les conséquences spécifiques que de telles pratiques peuvent avoir produites.

Afin de définir le paysage actuel, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature pour colliger et synthétiser les données pharmaco-épidémiologiques les plus récentes concernant les prescriptions hors AMM des antipsychotiques. Les pratiques et les risques étant variables selon le type de population concerné, nous avons divisé les résultats de notre recherche en trois populations différentes en fonction de l'âge : enfants et adolescents, adultes et sujets âgés. Notre but était de décrire les caractéristiques suivantes dans chacune des catégories de population :

- les taux globaux de prescription hors AMM des antipsychotiques
- les principales indications dans lesquelles les antipsychotiques étaient utilisés hors AMM
- les principales molécules antipsychotiques utilisées hors AMM.

MATERIELS ET METHODES

Une revue de la littérature a été réalisée selon la méthodologie PRISMA (14) en utilisant les bases de données Pubmed et ScienceDirect, avec l'algorithme de mots clés suivant ["OFF-LABEL" AND ("ANTIPSYCHOTIC*" OR "NEUROLEPTIC*")].

La période évaluée s'étendait de janvier 2000 à janvier 2015.

Le processus de sélection des articles est présenté dans la figure 1. Tout d'abord, une première sélection des articles à partir des titres a été réalisée par deux auteurs. Les articles inclus étaient les articles originaux traitant de l'aspect pharmaco-épidémiologique de la prescription hors AMM. Pendant cette sélection, les articles étaient exclus si ils n'étaient pas écrits en anglais ou si le titre ne correspondait pas au sujet de l'étude. Les deux listes d'articles étaient ensuite comparées, et, en cas de désaccord, la décision était obtenue par consensus. Un deuxième tour de sélection, comprenant la lecture intégrale de l'article, était ensuite réalisé par les mêmes deux auteurs. Les désaccords survenant durant ce deuxième tour étaient résolus de manière similaire au premier tour.

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants :

- absence de données originales (revues de la littérature)
- absence de relecture par un comité de lecture scientifique
- absence de rapport direct avec l'objectif de l'étude
- absence d'information détaillée sur les antipsychotiques ou sur le caractère hors AMM.

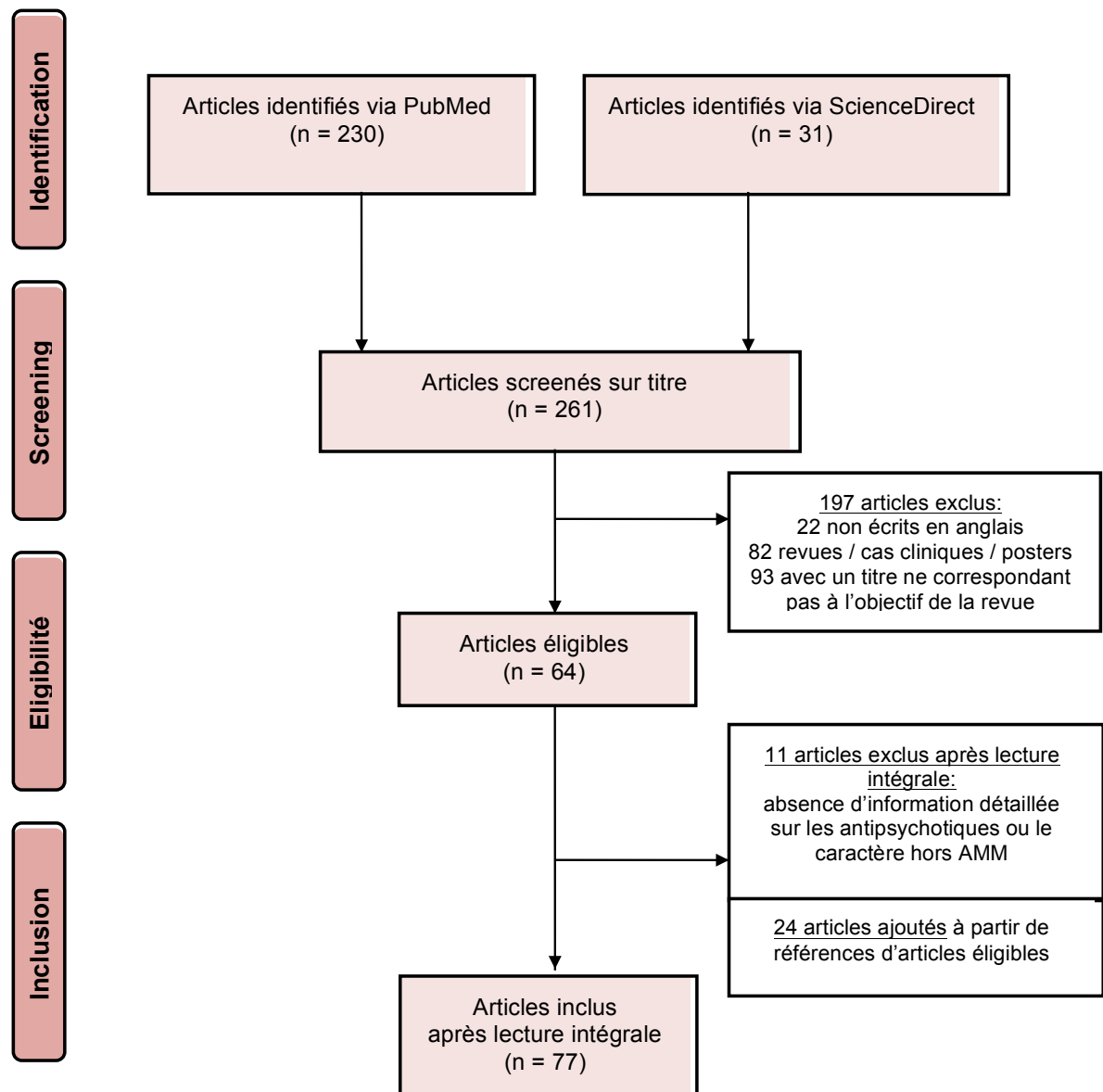


Figure 1. Diagramme de flux représentant le processus de sélection des articles

RESULTATS

Les tableaux suivants décrivent la méthodologie et les principaux résultats des 77 articles inclus. Ces tableaux sont présentés selon le type de population concernée :

- les adultes (tableau 1)
- les enfants et adolescents (tableau 2)
- les personnes âgées (tableau 3)

I. La prescription hors AMM en population adulte (tableau 2)

Les taux de prescription hors AMM des antipsychotiques variaient de 15% pour les APPG (15) et de 19,5% (16) à 61% pour les APSG (17). Les taux les plus fréquemment retrouvés dans les études étaient de 40 à 75% de prescription hors AMM, tout antipsychotique confondu (18–24). Les prescriptions hors AMM concernaient plus souvent les APSG que les APPG, i.e., 50 vs. 15% en 2004 et 22 vs. 3,6% en 2005 (15,25). De même, une augmentation de l'adhérence aux indications autorisées était identifiée pour les APPG par rapport aux APSG (80,8% vs 36,3%) (26). Parmi les prescriptions hors AMM des APSG, la quetiapine était la molécule la plus fréquemment prescrite en population adulte (16,27–29), particulièrement à de faibles doses (30,31). La clozapine était plus souvent utilisée pour des indications classiques et était ainsi l'antipsychotique le moins fréquemment prescrit hors AMM (19,22,24).

De multiples indications hors AMM étaient identifiées en population adulte : l'agitation, le trouble de l'humeur, les troubles anxieux, l'insomnie, le trouble de personnalité borderline, le trouble obsessionnel-compulsif, l'état de stress post-traumatique et le trouble lié à l'usage de substance (16,18,26,28,31–36). Les indications les plus fréquentes étaient les troubles de l'humeur dont la dépression, les troubles anxieux et l'insomnie (16,18,31,34,35,37,38). En effet, dans une étude récente, 12,1% de la prescription hors AMM des antipsychotiques était réalisée à des fins sédatives ou hypnotiques (28). De plus, un tiers de la prescription hors AMM des APSG était pour une indication de trouble anxieux (16). D'autres études montraient quant à elles une augmentation récente de l'utilisation des APSG pour les troubles anxieux, de 2,3% de l'ensemble des prescriptions d'APSG en 2004 à 3,9% en 2009 (39) et de 6,9% en 1996-1999 à 14,5% en 2004-2007 (40). Une augmentation de la

prescription hors AMM pour le trouble de personnalité borderline était également mise en évidence entre 2001 et 2009 (33). La prescription hors AMM dans le trouble de personnalité borderline était associée à des hospitalisations antérieures en psychiatrie, et l'utilisation d'APSG à une dimension d'impulsivité exacerbée chez ces patients (33). Pour les troubles bipolaires, une utilisation hors AMM des antipsychotiques était également décrite avant que ces traitements fassent partie du panel thérapeutique autorisé en première intention (36,41).

Dans des populations adultes particulières, les modalités de prescription hors AMM étaient plus spécifiques. Par exemple, chez des vétérans américains, les prescriptions hors AMM avaient comme principales indications l'état de stress post-traumatique, la dépression et les troubles anxieux (18). De même, une étude conduite chez des vétérans avec un état de stress post-traumatique retrouvait une prescription d'antipsychotiques dans 27,6% des cas (32).

La prescription d'antipsychotiques pour des indications conformes à l'AMM pouvait être associée à des schémas de prescription ou à des doses non autorisées. Aux Etats-Unis, l'utilisation de doses inférieures aux seuils thérapeutiques étaient mises en évidence dans 27% de l'ensemble des prescriptions d'APSG, alors que l'utilisation de doses supérieures aux seuils thérapeutiques était identifiée dans 6% des cas (42). Les patients jeunes et de sexe masculin recevaient plus fréquemment des doses au dessus des seuils thérapeutiques alors que les femmes plus âgées recevaient plus fréquemment des doses inférieures (42). De même, les modalités de prescription d'antipsychotiques plus récents étaient caractérisées par l'utilisation de doses infra-thérapeutiques dans 66% des cas (86% pour la quetiapine). Ces doses infra-thérapeutiques étaient plus souvent prescrites par des médecins généralistes que par des psychiatres ($OR=2,74$, $IC95\%=1,67-4,54$) (43).

Enfin, les modalités de prescription hors AMM concernaient également l'association de plusieurs antipsychotiques pour une indication autorisée (44–50). Par exemple, parmi des patients avec une schizophrénie, 42,5% avaient une prescription simultanée de plus d'un antipsychotique (50). Une augmentation de 149% d'association d'antipsychotiques était identifiée entre 1996 et 2003 (48). Cependant, une étude récente mettait en évidence une diminution de la fréquence des associations d'antipsychotiques entre 2004 et 2009 versus une augmentation de l'utilisation des doses supra-thérapeutiques d'antipsychotiques prescrits seuls (47). Les facteurs fréquemment associés à une association d'antipsychotiques étaient le genre masculin (45,48,49), le diagnostic de trouble psychotique (44,46,49), les hospitalisations antérieures (44,45,49) et une assurance publique (44,48).

Auteur, année	Type d'étude, lieu et période	Objet de l'étude et caractéristiques des patients	Type d' AP	Principaux résultats
Pringsheim <i>et al</i> 2014 (37)	Etude transversale 2005-2012 Canada	Utilisation des APSG chez les médecins généralistes et les psychiatres <i>IMS database</i>	APSG	Les 4 diagnostics les plus associés à la prescription de quetiapine en 2012 étaient les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques, les troubles anxieux et les troubles du sommeil (augmentation de 10 fois). La majorité de l'augmentation de l'utilisation provenait de la prescription hors AMM de médecins généralistes.
Camsari <i>et al</i> 2014 (29)	Etude transversale 2007-2009 USA	Comparaison de l'utilisation des APSG entre 613 femmes en âge de procréer et 460 hommes suivis en ambulatoire	APSG	Les diagnostics les plus fréquents étaient : l'épisode dépressif majeur (36,4%), les troubles anxieux (34,3%), les troubles bipolaires (33,6%), les troubles psychotiques (15,6%) et les troubles liés à l'usage de substance (5,8%). Les femmes présentaient 50 à 70% plus souvent un diagnostic d'épisode dépressif majeur (43,2 vs 27,2%, $p < 0,001$) ou un trouble anxieux (41,8 vs. 24.4%, $p < 0,001$) que les hommes. La quetiapine était l'APSG le plus prescrit (55,3%).
Bauer <i>et al</i> 2014 (32)	Etude rétrospective 2003-2010 USA	Utilisation des APSG chez 732 085 vétérans américains présentant un état de stress post-traumatique	APSG	27,6% des vétérans avec un état de stress post-traumatique ont reçu un APSG. Le nombre annuel de vétérans traités avec un APSG a presque doublé ($p < 0,001$), alors que les taux de prescription ont diminué (28,6 à 21,5%, $p < 0,001$). Les prescriptions étaient associées avec un diagnostic antérieur de dépression (OR=1,96, IC95%= 1,94-1,99), de troubles liés à l'usage de substance (OR=1,86 ; IC95%=1,84-1,88), et un trouble anxieux (OR=1,27 ; IC95%=1,26-1,29) ($p < 0,0001$ pour l'ensemble).

Wu <i>et al</i> 2013 (39)	Etude rétrospective 2004-2009 USA	Utilisation des psychotropes chez des patients avec un trouble anxieux (2004 : 18,9 millions, 2009: 21,4 millions) <i>Medical Expenditure Panel Survey</i>	APSG	L'utilisation des APSG pour les troubles anxieux a augmenté de 2,3% à 3,9% ($p<0,01$).
Hartung <i>et al</i> 2013 (30)	Etude de cohorte rétrospective 2004-2008 USA	Données administratives de deux états américains concernant 14 763 patients ayant reçu un APSG	APSG	Les APSG étaient initiés à doses inférieures à la posologie autorisée dans 53% (Oregon) à 56% des cas (Colorado). La quetiapine était l'antipsychotique le plus utilisé.
Citrome <i>et al</i> 2013 (16)	Etude de cohorte rétrospective 2008-2011 USA	Diagnostics associés à la prescription d'APSG chez 18 352 patients <i>OptumInsight commercial database</i>	APSG	19,5% de la prescription des APSG était hors AMM, avec 33% de ces traitements administrés pour des troubles anxieux. La prescription était hors AMM dans 24,1% des cas pour la quetiapine, 23,1% pour la risperidone, 21,8% pour l'olanzapine et 14% pour l'aripiprazole. Les patients recevaient de la quetiapine pour des troubles liés à l'usage de substance dans 22,7% des cas.
Hermes <i>et al</i> 2013 (28)	Etude transversale 2007-2009 USA	Etude de 2613 médecins juste après une prescription d'APSG	APSG	32,2% des médecins rapportaient que le sommeil/la sédation étaient au moins un des motifs de prescription d'APSG, et l'unique raison pour 12,1%. La quetiapine était l'APSG le plus fréquemment utilisé pour le sommeil/la sédation.
Lunsky <i>et al</i> 2012	Etude transversale Canada	Taux d'utilisation d'AP chez 743 adultes avec une déficience développementa-	APPG APSG	Parmi les patients ayant reçu un AP (47,8%), 56,3% avaient un diagnostic pour lequel l'AP était autorisé et 22,5% prenaient deux AP ou plus, avec 31,2% prescrits

(45)		le ayant présenté une décompensation psychiatrique		hors AMM. Les facteurs prédictifs de la prise de deux AP étaient le sexe masculin (OR=2,00 ; IC95%=1,12-3,57), la vie en foyer (OR=4,01 ; IC95%=1,881-8,536), les troubles psychotiques (OR=1,96 ; IC95%=1,04-3,69), l'accès à la psychiatrie (OR=2,02 ; IC95% = 1,12-3,62), la présence d'un diagnostic psychiatrique (OR=2,32 ; IC95% = 1,06-5,10), et une ou plusieurs hospitalisations préalables (OR= 2,23 ; IC95%=1,23-4,03).
Leslie <i>et al</i> 2012 (19)	Etude transversale 2003 USA	Données Medicaid de 372 038 patients hospitalisés et suivis en ambulatoire ayant reçu au moins un AP	NS	Les AP étaient prescrits hors AMM pour l'indication chez 57,6% des patients. Les prescriptions hors AMM étaient plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 21 ans (75,9%) et de plus de 65 ans (64,8%) par rapport aux sujets de 21 à 64 ans (49%). Elles étaient également plus fréquentes chez des patients recevant de la risperidone et moins fréquentes chez ceux recevant de la clozapine.
Graziul <i>et al</i> 2012 (17)	Etude de cohorte rétrospective 1998-2009 USA	Analyse de 781 millions de prescriptions de traitements psychotropes (IMS, Health NDTI, fda@gov, Drug Compendium DrugDex)	APSG	Le taux moyen de prescription hors AMM était de 60,7%.
Egual <i>et al</i> 2012 (23)	Etude transversale 2005-2009 Canada	Etude de la prescription hors AMM en soins primaires en utilisant les prescriptions électroniques de 113 médecins, soit 50 823	NS	43,8% des prescriptions d'AP étaient hors AMM avec 66,7% de prescriptions hors AMM pour la quetiapine, 54,2% pour l'olanzapine et 43,8% pour la risperidone. Ces usages n'étaient pas fondés sur des preuves scientifiques.

		patients et 684 traitements		
Monasterio <i>et al</i> 2011 (38)	Etude transversale 2010 Nouvelle Zélande	Modalités de prescription hors AMM des APSG par 48 psychiatres interrogés par questionnaire postal	APSG	96% des psychiatres avaient prescrit un APSG pour une indication hors AMM. Le produit le plus couramment prescrit était la quetiapine (94%). Les indications les plus courantes dans l'utilisation hors AMM étaient l'anxiété (89%), la sédation (79%), l'état de stress post-traumatique (57%), l'augmentation de traitement d'un autre AP (48%) et les SPCD (33%).
Comer <i>et al</i> 2011 (40)	Etude rétrospective 1996-2007 USA	Utilisation d'AP lors de 4166 consultations ambulatoires en psychiatrie pour un diagnostic de trouble anxieux <i>National Ambulatory Medical Care Survey</i>	NS	L'utilisation d'AP a augmenté de 6,9% (1996-1999) à 14,5% (2004-2007) parmi les consultations pour troubles anxieux (sans autre diagnostic ayant une AMM). La quetiapine était l'AP le plus couramment prescrit.
Huffman <i>et al</i> 2011 (44)	Analyse rétrospective de dossiers Etude cas-témoins 2008-2009 USA	Utilisation d'associations d'AP dans une unité d'hospitalisation en psychiatrie : 75 cas et 114 contrôles	APPG APSG	Les AP les plus fréquemment prescrits en association étaient la quetiapine (56% des patients), la risperidone (33%), l'aripiprazole (32%), l'olanzapine (21%) et la clozapine (19%). Un APPG était prescrit dans 19% des cas. L'association la plus fréquente était aripiprazole + quetiapine (21%) et risperidone + quetiapine (17%). La présence d'une association d'AP à la sortie était associée à une assurance publique, une durée d'hospitalisation plus longue, une pathologie psychotique, de précédentes hospitalisations et une aide de l'état pour les patients avec un trouble mental chronique.
Boonstra <i>et al</i>	Etude cas-témoin	Nouvelle prescription d'AP par les médecins	APPG APSG	Des APPG étaient prescrits dans 90% des cas avec une augmentation $\times 3$ pendant la

2011 (34)	1999-2003 Pays-Bas	généralistes chez 723 patients sélectionnés à partir d'une base de données électroniques et comparés avec 3615 contrôles		période d'étude. Les prescriptions étaient associées à la présence de : psychose (OR=170,7 ; IC95%=41,3-705,9), anxiété et dépression (OR=4,5 ; IC95%=2,8-7,4), stress aigu et surmenage (OR=3,6 ; IC95%=1,4-9,1), troubles du sommeil (OR=3,5 ; IC95%=1,4-8,4), démence (OR=42,9 ; IC95% = 9,7-190,5) et indications somatiques (OR=17,5 ; IC95%=9,4-32,6).
Alexander <i>et al</i> 2011 (20)	Etude transversale 1995-2008 USA	Utilisation des AP chez des patients suivis en ambulatoire : 6,2 millions de consultations en 1995 et 16,7 millions en 2008 <i>IMS et Health NDTI datas</i>	APPG APSG	L'utilisation des AP hors AMM a augmenté de 4,4 millions de consultations en 1995 (74%) à 9 millions en 2008 (60%). Pour les APPG, la prescription hors AMM a diminué de 78% en 1995 à 67% en 2008. Pour les APSG, elle a augmenté de 50% en 1995 à 66% en 2003, avant de diminuer à 60% en 2008.
Centorri- no <i>et al</i> 2010 (47)	Etude transversale 2004-2009 USA	Evaluation des changements de pratique médicale pour 481 patients hospitalisés avec une schizophrénie, un trouble schizo-affectif ou un trouble bipolaire	APPG APSG	L'utilisation de plusieurs AP par patient était 41% moins importante et le nombre d'AP par patient a diminué de 11% entre 2004 et 2009. Les doses journalières totales ont augmenté de 97%. L'utilisation de hautes doses d'AP a augmenté de 2,65 fois.
Pascual <i>et al</i> 2010 (33)	Etude rétrospective 2001-2009 Espagne	Données de 226 patients, âgés de 18 à 45 ans, suivis dans un programme ambulatoire de prise en charge du trouble de personnalité borderline	APPG APSG	34% des patients avaient un AP avec une augmentation de la prise des APSG entre 2001 et 2009. L'utilisation des AP était associée à des hospitalisations antérieures (OR=1,89; IC95% = 1,01-3,54) et celle d'APSG à la dimension d'impulsivité (OR=1,77; IC95%=1,09-2,87).
Leslie <i>et al</i> 2009 (18)	Etude transversale 2007 USA	Prescription hors AMM de 279 778 patients recevant au moins un AP <i>Veterans Affairs</i>	APPG APSG	Il n'y avait pas de diagnostic autorisé rapporté dans 60,2% des cas. Les diagnostics hors AMM les plus fréquents étaient : l'état de stress post-traumatique (41,8%), la dépression mineure (39,5%), la

		<i>administrative database</i>		dépression majeure (23,4%) et les troubles anxieux (20%). La moitié des patients avec une prescription hors AMM de quetiapine, risperidone ou d'APPG recevaient des doses inférieures aux seuils recommandés pour la schizophrénie.
Aparasu <i>et al</i> 2009 (46)	Etude rétrospective 2003-2004 USA	Utilisation de l'association d'AP dans un cadre ambulatoire <i>National Hospital Ambulatory Care Survey data</i>	APPG APSG	L'utilisation d'association d'AP était rapportée dans 9% des consultations impliquant un AP, avec 63% impliquant deux APSG ou plus. Les associations les plus fréquentes étaient risperidone/olanzapine et risperidone/quetiapine. La psychose et les troubles bipolaires représentaient 70,65% des associations d'AP. Ce type d'utilisation des AP était associé avec l'âge (OR=6,52; IC95%=2,34-18,20 pour les patients de 40-65 ans), le diagnostic (OR=4,33; 95%CI=2,260-8,31 pour la psychose) et la zone métropolitaine (OR=2,17 ; IC95%=1,04-4,55).
Demland <i>et al</i> 2009 (41)	Etude rétrospective 1998-2002 USA	Prescription hors AMM des AP dans les troubles bipolaires chez 105 771 adultes <i>PHARMetrics medical claims database</i>	APSG	Sur les 10,5% de patients recevant des APSG, 7,1% les recevaient hors AMM. La prescription hors AMM était associée à la prescription par des psychiatres (OR=1,52; IC95%=1,44-1,59), l'abus de substance (OR=1,51; IC95%=1,38-1,66) et les troubles anxieux (OR=1,20; IC95%=1,14-1,26).
Hartung <i>et al</i> 2008 (43)	Etude de cohorte 2004 USA	Modalités de prescription des APSG chez 830 patients âgés de 20 à 64 ans <i>Medicaid</i>	APSG	15% des patients avaient un diagnostic documenté de schizophrénie et 66% d'entre eux recevaient des doses inférieures au seuil thérapeutique. Jusque 86% des patients avaient de la quetiapine.

		<i>administrative claims data</i>		Les doses infra-thérapeutiques étaient associées avec la prise de quetiapine (OR ajusté =4.76; 95%CI=3.08–7.35; p<0.0001), la prescription par un médecin généraliste par rapport à un psychiatre (OR ajusté =2.74; 95%CI=1.67 – 4.51; p<0.0001), une durée de traitement équivalente ou inférieure à 31 jours (OR ajusté =1.74; 95%CI=1.06–2.84; p=0.028).
Walton <i>et al</i> 2008 (27)	Etude transversale 2005-2007 USA	Identification des traitements utilisés hors AMM <i>Commercial database</i>	NS	Parmi l'ensemble des traitements, la quetiapine était le premier prescrit hors AMM sans preuve scientifique. Le pourcentage d'utilisation hors AMM était de 75,4%.
Philip <i>et al</i> 2008 (31)	Revue rétrospective de dossiers 2004-2006 USA	Modalités de prescription de la quetiapine chez 1912 patients hospitalisés en psychiatrie en utilisant une base de données de la pharmacie	Que- tiapi- ne	28,5% des patients avaient un diagnostic pour lequel la quetiapine est autorisée. 46,4% recevaient > ou = 300mg/j et 64% recevaient des doses « si besoin ». La dose « si besoin » la plus courante était 50mg, donnée pour l'agitation, l'anxiété ou l'insomnie. Les diagnostics les plus fréquents chez les patients recevant une dose quotidienne étaient la dépression (46,9%), les troubles liés à l'usage de substance (17,3%), les troubles bipolaires (14,6%) et les troubles psychotiques (13,8%).
Atik <i>et al</i> 2008 (35)	Etude transversale 2005-2006 Turquie	Utilisation d'AP par la revue de dossiers de 1606 patients	APPG APSG	Parmi les patients avec un AP, 6,3% recevaient plus d'un AP. Les principales indications étaient les troubles affectifs majeurs (34,9%), l'anxiété (29,4% : 36,4% d'APPG et 27,8% d'APSG) et les troubles psychotiques (27,5%).
Pickar <i>et al</i>	Etude transversale	Prescriptions hors AMM d'AP chez 200 patients	APPG APSG	42,5% des patients recevaient plus d'un AP.

2008 (50)	2004-2006 USA	schizophrènes suivis en ambulatoire		
Sankara- naraya- nan <i>et al</i> 2007 (48)	Etude rétrospective 1996-2003 USA	Prescription d'AP chez des patients suivis en ambulatoire <i>National Hospital Ambulatory Medical Care Survey</i>	APPG APSG	De 1996-1997 à 2002-2003, les consultations impliquant une association d'AP ont augmenté de 149%. Les sujets de sexe masculin, afro- américains et ceux avec une assurance publique avaient plus de consultation dans laquelle une association d'AP était mentionnée plutôt qu'un APPG ou un APSG.
Morrato <i>et al</i> 2007 (49)	Etude de cohorte rétrospective 1998-2003	Evaluation de l'association d'AP chez 55 481 patients avec au moins une prescription d'AP <i>Medicaid claims data</i>	APPG APSG	La prévalence moyenne d'association d'AP à long-terme après initiation de l'AP était de 6,4%. Parmi les facteurs prédictifs forts, on retrouvait la schizophrénie (OR=2,95; IC95%=2,43-3,58), une hospitalisation récente en psychiatrie (OR=1,17; IC95%=1,02-1,33), le nombre de diagnostic en santé mentale (OR=1,07; IC95%=1,06-1,08), le sexe masculin (OR=1,26; IC95%=1,14-1,39), et l'âge 18-24 ans.
Wolfsp- perger <i>et al</i> 2007 (36)	Etude transversale 1994-2004 Suisse Allemagne	Traitement médicamenteux de 1434 patients hospitalisés avec un accès maniaque <i>AMSP database</i>	APPG APSG	La prescription hors AMM était un phénomène courant. Les dérives des recommandations des guidelines étaient principalement retrouvées pour l'utilisation des antidépresseurs et des AP, à la fois dans l'état mixte et l'accès maniaque.
Martin- Latry <i>et al</i> 2007 (25)	Etude transversale 2005 France	Modalités de prescription hors AMM des traitements psychotropes chez 75 patients hospitalisés	APPG APSG	La prescription hors AMM était plus importante pour les APSG que pour les APPG : 22% vs 3,6% (OR=12,8; IC95%=2,6-120,1 ; p=0,001).
Chen <i>et al</i> 2006	Etude rétrospective 2001	Bénéficiaires de Medicaid recevant un AP	NS	63,62% ont reçu au moins un AP hors AMM. La probabilité de recevoir un AP hors AMM augmentait avec l'âge :

(21)	USA			> 65 ans vs < 65 ans (OR=5,21; IC95%=4,82-5,63).
Trifiro <i>et al</i> 2005 (51)	Etude rétrospective 1999-2002 Italie	Modalités de prescription hors AMM par les médecins généralistes chez 465 061 patients (>15 ans) <i>Health Search Database</i>	APPG APSG	Les prescriptions d'APPG montraient une adhérence plus importante aux indications avec une AMM que celles d'APSG (80,8% vs. 36,3%, p<0,001). Il n'y avait pas de différence constatée en fonction du genre ou de l'âge. La principale indication hors AMM pour les APSG était la démence sénile (29,8% des prescriptions hors AMM), alors que les troubles anxieux non associés à des troubles psychotiques avaient l'usage hors AMM le plus fréquent lié aux APPG.
Kogut <i>et al</i> 2005 (42)	Etude transversale 2003 USA	Modalités d'utilisation des AP chez 8616 bénéficiaires de Medicaid avec un AP (<18, 18-64, > 65 ans)	APPG APSG	10% des patients recevaient une association d'AP et 27% des patients avec un APSG avaient des doses inférieures à celles recommandées alors que 6% recevaient des doses supérieures. Les patients jeunes et de sexe masculin recevaient plus souvent des doses élevées alors que les patients plus âgés et de sexe féminin avaient des doses inférieures (p<0,001).
Barbui <i>et al</i> 2004 (15)	Etude rétrospective 2001-2002 Italie	Modalités de prescription des AP chez 446 patients hospitalisés <i>South-Verona Psychiatric Case Register</i>	APPG APSG	Près de 50% des APSG étaient prescrits hors AMM vs. moins de 15% pour les APPG.
Barbui <i>et al</i> 2002 (24)	Italie	Prescription d'APSG chez 209 patients de 7 services de psychiatrie ambulatoire	APSG	52% des patients recevaient des APSG hors AMM. La clozapine était le plus souvent réservée aux cas les plus sévères et aux non-répondeurs.

Weiss et al 2000 (22)1)	Autriche	Entretien de 173 patients ayant soumis une ordonnance avec un AP dans une pharmacie locale	NS	66,5% des patients avaient un AP pour une indication hors AMM. Chez les patients plus âgés (49 à 70 ans), les AP étaient presque exclusivement utilisés pour des indications hors AMM. Pour les indications classiques, la clozapine était plus fréquemment utilisée (50%) que les autres AP.
-------------------------------	----------	--	----	--

AMSP = Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, AP = antipsychotique, APA = antipsychotique atypique, APT = antipsychotique typique, FDA = Food and Drug Administration, NS = non spécifié, NDTI = National Disease and Therapeutic Index, OR = odds-ratio, SPCD = symptômes psycho-comportementaux associés à la démence

Tableau 2. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses en population adulte

II. La prescription hors AMM chez l'enfant et l'adolescent (tableau 3)

36 à 93,2% des prescriptions d'antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent étaient hors AMM (52–58). Une augmentation continue de l'utilisation hors AMM des antipsychotiques a été constatée au cours des dernières années. De 1996 à 2011, une augmentation de 3,8 fois des prescriptions hors AMM des APSG et des APPG était mise en évidence, en plus d'une augmentation de 18,1 fois pour les APSG seuls chez des sujets de moins de 18 ans en Amérique du Nord (59). Parmi les patients âgés de 12 à 22 ans, le pourcentage de ceux ayant reçu au moins un antipsychotique était de 53,6% en 1997, 74,1% en 2002 et 69,4% en 2007 (60). L'augmentation des prescriptions était la plus importante chez les adolescents de sexe masculin (54,59,61,62). La risperidone était le traitement le plus souvent prescrit (52,63–66) ; cependant, une récente augmentation de la prescription hors AMM de l'aripiprazole était également constatée (55). L'halopéridol était l'APPG le plus prescrit hors AMM (52). Chez les enfants d'âge pré-scolaire, une étude conduite entre 1991 et 1995 retrouvait une utilisation hors AMM des antipsychotiques considérablement moins importante que celle des psychostimulants et des antidépresseurs (67). Dans une autre étude conduite en 2001, les antipsychotiques représentaient 17% des traitements psychotropes, avec 96% d'APSG (68).

Les indications hors AMM les plus fréquentes pour la prescription des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent étaient : le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le trouble des conduites, le trouble oppositionnel, le trouble envahissant du développement, la dépression, les tics, la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles anxieux (52,54–56,59,61,62,64,66,69–72). En 2004, environ 75% des patients Medicaid traités avec

des antipsychotiques avaient des diagnostics non conformes aux indications de la Food and Drug Administration (FDA). Pour les patients avec une assurance privée, cette proportion était de 70% (56). Le TDAH et les troubles du comportement comptaient pour une plus petite proportion des patients avec une assurance privée (26,2%), par rapport aux patients Medicaid (47%), et les troubles bipolaires comprenaient une plus grande proportion de patients avec une assurance privée (22,9%) par rapport aux patients Medicaid (18,7%) (56). Aux Etats-Unis, l'utilisation d'une association d'antipsychotiques était importante chez les patients inclus dans les programmes Medicaid (73). De même, en Europe, les patients avec un statut socio-économique moins élevé recevaient significativement plus de prescriptions d'antipsychotiques (71). Cependant, d'autres études retrouvaient des résultats contradictoires (62). Chez les sujets jeunes avec de faibles revenus, les médecins généralistes et autres médecins non psychiatres étaient les plus fréquents prescripteurs d'antipsychotiques hors AMM pour les troubles anxieux (79%), le TDAH (75%), la dépression (52%) et les troubles envahissants du développement (52%) (74). D'autres études confirmaient également que la plupart des prescriptions hors AMM chez les enfants et adolescents étaient réalisées par des médecins non spécialisés dans la psychiatrie de l'enfant (59,62,65).

Auteur, année	Type d'étude, lieu et période	Objet de l'étude et caractéristiques des patients	Type d' AP	Principaux résultats
Pringsheim <i>et al</i> 2014 (37)	Etude transversale 2005-2012 Canada	Utilisation des APSG chez les médecins généralistes et les psychiatres <i>IMS database</i>	APSG	Les 4 diagnostics les plus associés à la prescription de quetiapine en 2012 étaient les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques, les troubles anxieux et les troubles du sommeil (augmentation de 10 fois). La majorité de l'augmentation de l'utilisation provenait de la prescription hors AMM de médecins généralistes.
Camsari <i>et al</i> 2014 (29)	Etude transversale 2007-2009 USA	Comparaison de l'utilisation des APSG entre 613 femmes en âge de procréer et 460 hommes suivis en ambulatoire	APSG	Les diagnostics les plus fréquents étaient : l'épisode dépressif majeur (36,4%), les troubles anxieux (34,3%), les troubles bipolaires (33,6%), les troubles psychotiques (15,6%) et les troubles liés à l'usage de substance (5,8%). Les femmes présentaient 50 à 70% plus souvent un diagnostic d'épisode dépressif majeur (43,2 vs 27,2%, $p < 0,001$) ou un trouble anxieux (41,8 vs. 24.4%, $p < 0,001$) que les hommes. La quetiapine était l'APSG le plus prescrit (55,3%).
Bauer <i>et al</i> 2014 (32)	Etude rétrospective 2003-2010 USA	Utilisation des APSG chez 732 085 vétérans américains présentant un état de stress post-traumatique	APSG	27,6% des vétérans avec un état de stress post-traumatique ont reçu un APSG. Le nombre annuel de vétérans traités avec un APSG a presque doublé ($p < 0,001$), alors que les taux de prescription ont diminué (28,6 à 21,5%, $p < 0,001$). Les prescriptions étaient associées avec un diagnostic antérieur de dépression (OR=1,96, IC95%= 1,94-1,99), de troubles liés à l'usage de substance (OR=1,86 ; IC95%=1,84-1,88), et un trouble anxieux (OR=1,27 ; IC95%=1,26-1,29) ($p < 0,0001$ pour l'ensemble).

Wu <i>et al</i> 2013 (39)	Etude rétrospective 2004-2009 USA	Utilisation des psychotropes chez des patients avec un trouble anxieux (2004 : 18,9 millions, 2009: 21,4 millions) <i>Medical Expenditure Panel Survey</i>	APSG	L'utilisation des APSG pour les troubles anxieux a augmenté de 2,3% à 3,9% ($p<0,01$).
Hartung <i>et al</i> 2013 (30)	Etude de cohorte rétrospective 2004-2008 USA	Données administratives de deux états américains concernant 14 763 patients ayant reçu un APSG	APSG	Les APSG étaient initiés à doses inférieures à la posologie autorisée dans 53% (Oregon) à 56% des cas (Colorado). La quetiapine était l'antipsychotique le plus utilisé.
Citrome <i>et al</i> 2013 (16)	Etude de cohorte rétrospective 2008-2011 USA	Diagnostics associés à la prescription d'APSG chez 18 352 patients <i>OptumInsight commercial database</i>	APSG	19,5% de la prescription des APSG était hors AMM, avec 33% de ces traitements administrés pour des troubles anxieux. La prescription était hors AMM dans 24,1% des cas pour la quetiapine, 23,1% pour la risperidone, 21,8% pour l'olanzapine et 14% pour l'aripiprazole. Les patients recevaient de la quetiapine pour des troubles liés à l'usage de substance dans 22,7% des cas.
Hermes <i>et al</i> 2013 (28)	Etude transversale 2007-2009 USA	Etude de 2613 médecins juste après une prescription d'APSG	APSG	32,2% des médecins rapportaient que le sommeil/la sédation étaient au moins un des motifs de prescription d'APSG, et l'unique raison pour 12,1%. La quetiapine était l'APSG le plus fréquemment utilisé pour le sommeil/la sédation.
Lunsky <i>et al</i> 2012 (45)	Etude transversale Canada	Taux d'utilisation d'AP chez 743 adultes avec une déficience développementale ayant présenté	APPG APSG	Parmi les patients ayant reçu un AP (47,8%), 56,3% avaient un diagnostic pour lequel l'AP était autorisé et 22,5% prenaient deux AP ou plus, avec 31,2% prescrits hors AMM.

		une décompensation psychiatrique		Les facteurs prédictifs de la prise de deux AP étaient le sexe masculin (OR=2,00 ; IC95%=1,12-3,57), la vie en foyer (OR=4,01 ; IC95%=1,881-8,536), les troubles psychotiques (OR=1,96 ; IC95%=1,04-3,69), l'accès à la psychiatrie (OR=2,02 ; IC95% = 1,12-3,62), la présence d'un diagnostic psychiatrique (OR=2,32 ; IC95% = 1,06-5,10), et une ou plusieurs hospitalisations préalables (OR= 2,23 ; IC95%=1,23-4,03).
Leslie et al 2012 (19)	Etude transversale 2003 USA	Données Medicaid de 372 038 patients hospitalisés et suivis en ambulatoire ayant reçu au moins un AP	NS	Les AP étaient prescrits hors AMM pour l'indication chez 57,6% des patients. Les prescriptions hors AMM étaient plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 21 ans (75,9%) et de plus de 65 ans (64,8%) par rapport aux sujets de 21 à 64 ans (49%). Elles étaient également plus fréquentes chez des patients recevant de la risperidone et moins fréquentes chez ceux recevant de la clozapine.
Graziul et al 2012 (17)	Etude de cohorte rétrospective 1998-2009 USA	Analyse de 781 millions de prescriptions de traitements psychotropes (IMS, Health NDTI, fda@gov, Drug Compendium DrugDex)	APSG	Le taux moyen de prescription hors AMM était de 60,7%.
Eguale et al 2012 (23)	Etude transversale 2005-2009 Canada	Etude de la prescription hors AMM en soins primaires en utilisant les prescriptions électroniques de 113 médecins, soit 50 823 patients et 684 traitements	NS	43,8% des prescriptions d'AP étaient hors AMM avec 66,7% de prescriptions hors AMM pour la quetiapine, 54,2% pour l'olanzapine et 43,8% pour la risperidone. Ces usages n'étaient pas fondés sur des preuves scientifiques.

Monasterio <i>et al</i> 2011 (38)	Etude transversale 2010 Nouvelle Zélande	Modalités de prescription hors AMM des APSG par 48 psychiatres interrogés par questionnaire postal	APSG	96% des psychiatres avaient prescrit un APSG pour une indication hors AMM. Le produit le plus couramment prescrit était la quetiapine (94%). Les indications les plus courantes dans l'utilisation hors AMM étaient l'anxiété (89%), la sédation (79%), l'état de stress post-traumatique (57%), l'augmentation de traitement d'un autre AP (48%) et les SPCD (33%).
Comer <i>et al</i> 2011 (40)	Etude rétrospective 1996-2007 USA	Utilisation d'AP lors de 4166 consultations ambulatoires en psychiatrie pour un diagnostic de trouble anxieux <i>National Ambulatory Medical Care Survey</i>	NS	L'utilisation d'AP a augmenté de 6,9% (1996-1999) à 14,5% (2004-2007) parmi les consultations pour troubles anxieux (sans autre diagnostic ayant une AMM). La quetiapine était l'AP le plus couramment prescrit.
Huffman <i>et al</i> 2011 (44)	Analyse rétrospective de dossiers Etude cas-témoins 2008-2009 USA	Utilisation d'associations d'AP dans une unité d'hospitalisation en psychiatrie : 75 cas et 114 contrôles	APPG APSG	Les AP les plus fréquemment prescrits en association étaient la quetiapine (56% des patients), la risperidone (33%), l'aripiprazole (32%), l'olanzapine (21%) et la clozapine (19%). Un APPG était prescrit dans 19% des cas. L'association la plus fréquente était aripiprazole + quetiapine (21%) et risperidone + quetiapine (17%). La présence d'une association d'AP à la sortie était associée à une assurance publique, une durée d'hospitalisation plus longue, une pathologie psychotique, de précédentes hospitalisations et une aide de l'état pour les patients avec un trouble mental chronique.
Boonstra <i>et al</i> 2011	Etude cas-témoine 1999-2003	Nouvelle prescription d'AP par les médecins généralistes chez 723 patients	APPG APSG	Des APPG étaient prescrits dans 90% des cas avec une augmentation ×3 pendant la période d'étude.

(34)	Pays-Bas	sélectionnés à partir d'une base de données électroniques et comparés avec 3615 contrôles		Les prescriptions étaient associées à la présence de : psychose (OR=170,7 ; IC95%=41,3-705,9), anxiété et dépression (OR=4,5 ; IC95%=2,8-7,4), stress aigu et surmenage (OR=3,6 ; IC95%=1,4-9,1), troubles du sommeil (OR=3,5 ; IC95%=1,4-8,4), démence (OR=42,9 ; IC95% = 9,7-190,5) et indications somatiques (OR=17,5 ; IC95%=9,4-32,6).
Alexander <i>et al</i> 2011 (20)	Etude transversale 1995-2008 USA	Utilisation des AP chez des patients suivis en ambulatoire : 6,2 millions de consultations en 1995 et 16,7 millions en 2008 <i>IMS et Health NDTI datas</i>	APPG APSG	L'utilisation des AP hors AMM a augmenté de 4,4 millions de consultations en 1995 (74%) à 9 millions en 2008 (60%). Pour les APPG, la prescription hors AMM a diminué de 78% en 1995 à 67% en 2008. Pour les APSG, elle a augmenté de 50% en 1995 à 66% en 2003, avant de diminuer à 60% en 2008.
Centorri- no <i>et al</i> 2010 (47)	Etude transversale 2004-2009 USA	Evaluation des changements de pratique médicale pour 481 patients hospitalisés avec une schizophrénie, un trouble schizo-affectif ou un trouble bipolaire	APPG APSG	L'utilisation de plusieurs AP par patient était 41% moins importante et le nombre d'AP par patient a diminué de 11% entre 2004 et 2009. Les doses journalières totales ont augmenté de 97%. L'utilisation de hautes doses d'AP a augmenté de 2,65 fois.
Pascual <i>et al</i> 2010 (33)	Etude rétrospective 2001-2009 Espagne	Données de 226 patients, âgés de 18 à 45 ans, suivis dans un programme ambulatoire de prise en charge du trouble de personnalité borderline	APPG APSG	34% des patients avaient un AP avec une augmentation de la prise des APSG entre 2001 et 2009. L'utilisation des AP était associée à des hospitalisations antérieures (OR=1,89; IC95% = 1,01-3,54) et celle d'APSG à la dimension d'impulsivité (OR=1,77; IC95%=1,09-2,87).
Leslie <i>et al</i> 2009 (18)	Etude transversale 2007 USA	Prescription hors AMM de 279 778 patients recevant au moins un AP <i>Veterans Affairs administrative database</i>	APPG APSG	Il n'y avait pas de diagnostic autorisé rapporté dans 60,2% des cas. Les diagnostics hors AMM les plus fréquents étaient : l'état de stress post-traumatique (41,8%), la dépression mineure (39,5%), la dépression majeure (23,4%) et les troubles anxieux (20%).

				La moitié des patients avec une prescription hors AMM de quetiapine, risperidone ou d'APPG recevaient des doses inférieures aux seuils recommandés pour la schizophrénie.
Aparasu <i>et al</i> 2009 (46)	Etude rétrospective 2003-2004 USA	Utilisation de l'association d'AP dans un cadre ambulatoire <i>National Hospital Ambulatory Care Survey data</i>	APPG APSG	L'utilisation d'association d'AP était rapportée dans 9% des consultations impliquant un AP, avec 63% impliquant deux APSG ou plus. Les associations les plus fréquentes étaient risperidone/olanzapine et risperidone/quetiapine. La psychose et les troubles bipolaires représentaient 70,65% des associations d'AP. Ce type d'utilisation des AP était associé avec l'âge (OR=6,52; IC95%=2,34-18,20 pour les patients de 40-65 ans), le diagnostic (OR=4,33; 95%CI=2,260-8,31 pour la psychose) et la zone métropolitaine (OR=2,17 ; IC95%=1,04-4,55).
Demland <i>et al</i> 2009 (41)	Etude rétrospective 1998-2002 USA	Prescription hors AMM des AP dans les troubles bipolaires chez 105 771 adultes <i>PHARMetrics medical claims database</i>	APSG	Sur les 10,5% de patients recevant des APSG, 7,1% les recevaient hors AMM. La prescription hors AMM était associée à la prescription par des psychiatres (OR=1,52; IC95%=1,44-1,59), l'abus de substance (OR=1,51; IC95%=1,38-1,66) et les troubles anxieux (OR=1,20; IC95%=1,14-1,26).
Hartung <i>et al</i> 2008 (43)	Etude de cohorte 2004 USA	Modalités de prescription des APSG chez 830 patients âgés de 20 à 64 ans <i>Medicaid administrative claims data</i>	APSG	15% des patients avaient un diagnostic documenté de schizophrénie et 66% d'entre eux recevaient des doses inférieures au seuil thérapeutique. Jusque 86% des patients avaient de la quetiapine. Les doses infra-thérapeutiques étaient associées avec la prise de quetiapine (OR ajusté =4.76;

				95%CI=3.08–7.35; $p<0.0001$), la prescription par un médecin généraliste par rapport à un psychiatre (OR ajusté =2.74; 95%CI=1.67 – 4.51; $p<0.0001$), une durée de traitement équivalente ou inférieure à 31 jours (OR ajusté =1.74; 95%CI=1.06–2.84; $p=0.028$).
Walton <i>et al</i> 2008 (27)	Etude transversale 2005-2007 USA	Identification des traitements utilisés hors AMM <i>Commercial database</i>	NS	Parmi l'ensemble des traitements, la quetiapine était le premier prescrit hors AMM sans preuve scientifique. Le pourcentage d'utilisation hors AMM était de 75,4%.
Philip <i>et al</i> 2008 (31)	Revue rétrospective de dossiers 2004-2006 USA	Modalités de prescription de la quetiapine chez 1912 patients hospitalisés en psychiatrie en utilisant une base de données de la pharmacie	Que- tiapi- ne	28,5% des patients avaient un diagnostic pour lequel la quetiapine est autorisée. 46,4% recevaient > ou = 300mg/j et 64% recevaient des doses « si besoin ». La dose « si besoin » la plus courante était 50mg, donnée pour l'agitation, l'anxiété ou l'insomnie. Les diagnostics les plus fréquents chez les patients recevant une dose quotidienne étaient la dépression (46,9%), les troubles liés à l'usage de substance (17,3%), les troubles bipolaires (14,6%) et les troubles psychotiques (13,8%).
Atik <i>et al</i> 2008 (35)	Etude transversale 2005-2006 Turquie	Utilisation d'AP par la revue de dossiers de 1606 patients	APPG APSG	Parmi les patients avec un AP, 6,3% recevaient plus d'un AP. Les principales indications étaient les troubles affectifs majeurs (34,9%), l'anxiété (29,4% : 36,4% d'APPG et 27,8% d'APSG) et les troubles psychotiques (27,5%).
Pickar <i>et al</i> 2008 (50)	Etude transversale 2004-2006 USA	Prescriptions hors AMM d'AP chez 200 patients schizophrènes suivis en ambulatoire	APPG APSG	42,5% des patients recevaient plus d'un AP.

Sankaranarayanan <i>et al</i> 2007 (48)	Etude rétrospective 1996-2003 USA	Prescription d'AP chez des patients suivis en ambulatoire <i>National Hospital Ambulatory Medical Care Survey</i>	APPG APSG	De 1996-1997 à 2002-2003, les consultations impliquant une association d'AP ont augmenté de 149%. Les sujets de sexe masculin, afro-américains et ceux avec une assurance publique avaient plus de consultation dans laquelle une association d'AP était mentionnée plutôt qu'un APPG ou un APSG.
Morrato <i>et al</i> 2007 (49)	Etude de cohorte rétrospective 1998-2003	Evaluation de l'association d'AP chez 55 481 patients avec au moins une prescription d'AP <i>Medicaid claims data</i>	APPG APSG	La prévalence moyenne d'association d'AP à long-terme après initiation de l'AP était de 6,4%. Parmi les facteurs prédictifs forts, on retrouvait la schizophrénie (OR=2,95; IC95%=2,43-3,58), une hospitalisation récente en psychiatrie (OR=1,17; IC95%=1,02-1,33), le nombre de diagnostic en santé mentale (OR=1,07; IC95%=1,06-1,08), le sexe masculin (OR=1,26; IC95%=1,14-1,39), et l'âge 18-24 ans.
Wolfsperger <i>et al</i> 2007 (36)	Etude transversale 1994-2004 Suisse Allemagne	Traitement médicamenteux de 1434 patients hospitalisés avec un accès maniaque <i>AMSP database</i>	APPG APSG	La prescription hors AMM était un phénomène courant. Les dérives des recommandations des guidelines étaient principalement retrouvées pour l'utilisation des antidépresseurs et des AP, à la fois dans l'état mixte et l'accès maniaque.
Martin-Latry <i>et al</i> 2007 (25)	Etude transversale 2005 France	Modalités de prescription hors AMM des traitements psychotropes chez 75 patients hospitalisés	APPG APSG	La prescription hors AMM était plus importante pour les APSG que pour les APPG : 22% vs 3,6% (OR=12,8; IC95%=2,6-120,1 ; p=0,001).
Chen <i>et al</i> 2006 (21)	Etude rétrospective 2001 USA	Bénéficiaires de Medicaid recevant un AP	NS	63,62% ont reçu au moins un AP hors AMM. La probabilité de recevoir un AP hors AMM augmentait avec l'âge : > 65 ans vs < 65 ans (OR=5,21; IC95%=4,82-5,63).

Trifiro et al 2005 (51)	Etude rétrospective 1999-2002 Italie	Modalités de prescription hors AMM par les médecins généralistes chez 465 061 patients (>15 ans) <i>Health Search Database</i>	APPG APSG	Les prescriptions d'APPG montraient une adhérence plus importante aux indications avec une AMM que celles d'APSG (80,8% vs. 36,3%, $p<0,001$). Il n'y avait pas de différence constatée en fonction du genre ou de l'âge. La principale indication hors AMM pour les APSG était la démence sénile (29,8% des prescriptions hors AMM), alors que les troubles anxieux non associés à des troubles psychotiques avaient l'usage hors AMM le plus fréquent lié aux APPG.
Kogut et al 2005 (42)	Etude transversale 2003 USA	Modalités d'utilisation des AP chez 8616 bénéficiaires de Medicaid avec un AP (<18, 18-64, > 65 ans)	APPG APSG	10% des patients recevaient une association d'AP et 27% des patients avec un APSG avaient des doses inférieures à celles recommandées alors que 6% recevaient des doses supérieures. Les patients jeunes et de sexe masculin recevaient plus souvent des doses élevées alors que les patients plus âgés et de sexe féminin avaient des doses inférieures ($p<0,001$).
Barbui et al 2004 (15)	Etude rétrospective 2001-2002 Italie	Modalités de prescription des AP chez 446 patients hospitalisés <i>South-Verona Psychiatric Case Register</i>	APPG APSG	Près de 50% des APSG étaient prescrits hors AMM vs. moins de 15% pour les APPG.
Barbui et al 2002 (24)	Italie	Prescription d'APSG chez 209 patients de 7 services de psychiatrie ambulatoire	APSG	52% des patients recevaient des APSG hors AMM. La clozapine était le plus souvent réservée aux cas les plus sévères et aux non-répondeurs.

Weiss et al 2000 (22)	Autriche	Entretien de 173 patients ayant soumis une ordonnance avec un AP dans une pharmacie locale	NS	66,5% des patients avaient un AP pour une indication hors AMM. Chez les patients plus âgés (49 à 70 ans), les AP étaient presque exclusivement utilisés pour des indications hors AMM. Pour les indications classiques, la clozapine était plus fréquemment utilisée (50%) que les autres AP.
-----------------------------	----------	--	----	---

AP = antipsychotique, APPG = antipsychotique de première génération, APSG = antipsychotique de seconde génération, NS = non spécifié OR = odds-ratio, TDAH = trouble déficit de l'attention avec hyperactivité ; TOC = trouble obsessionnel compulsif

Tableau 3. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses en population pédiatrique

III. La prescription hors AMM chez les personnes âgées (tableau 4)

Le taux de prescription d'antipsychotiques chez des personnes âgées institutionnalisées variait de 18,2 à 33% (56,75–80). Chez les patients déments, le taux d'utilisation des antipsychotiques était de 37,4% chez les sujets vivant en institution (81) et de 24,9% chez les sujets suivis en consultation ambulatoire (82). Les indications hors AMM étaient plus fréquentes que celles autorisées (56). Dans une étude publiée en 2009, la schizophrénie et les troubles bipolaires représentaient seulement 20,7% des prescriptions, avec 14,1% des prescriptions restantes étant pour des symptômes psycho-comportementaux agressifs associés à la démence (56). De même, parmi les personnes âgées résidant en foyer de soins et recevant un APSG, 86,3% avaient un antipsychotique pour une indication hors AMM et 56,9% avaient une indication basée sur les preuves (77). De plus, 26% des résidents d'une institution recevaient un antipsychotique et 40% d'entre eux n'avaient pas d'indication appropriée pour cet usage (78). Dans une population de 321 patients âgés australiens hospitalisés, la prescription hors AMM représentait 22% de l'échantillon (83).

Les principales indications pour l'utilisation hors AMM des antipsychotiques chez les personnes âgées étaient la démence (76–80,84), les troubles comportementaux (76,78,80,84), la dépression (75,78–80) et l'insomnie (75,85). Les indications des démences comprenaient la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale, la démence à corps de Lewy et le syndrome parkinsonien (86,87). La proportion d'utilisation des antipsychotiques était de 50,6% chez les patients hospitalisés avec un syndrome parkinsonien (87). De plus, 69,3% des prescriptions d'antipsychotiques chez les personnes âgées avec une démence étaient des APSG (87). Parmi ces

patients, les antipsychotiques étaient prescrits chez 46,8% des sujets institutionnalisés contre 28,8% des patients vivant à domicile (87).

La prescription hors AMM de quetiapine était également mise en évidence chez les patients déments, et 43,4% des prescriptions de quetiapine étaient réalisées à des fins sédatives ou hypnotiques. Dans ces situations, l'utilisation de doses inférieures aux seuils thérapeutiques de quetiapine était fréquente (85).

De manière intéressante, le nombre global de prescriptions d'antipsychotiques chez les personnes âgées a commencé à diminuer à partir de 2003. Des articles plus anciens retrouvaient quant à eux une augmentation de 7,4% de la prescription des antipsychotiques de 1996 à 2006 avec une diminution pour les indications autorisées de 39,4% à 34,8% (56). Une différence significative dans les taux de prescription était identifiée entre 2003-2005 et 2005-2007 ($p=0,006$) (88). Plus précisément, l'utilisation des APSG a augmenté entre 1999 et 2003, puis diminué entre 2003 et 2005, avec une diminution du taux d'olanzapine et de risperidone mais une augmentation du taux de quetiapine. Cette utilisation a secondairement décliné de manière plus importante entre 2005 et 2007 pour les trois antipsychotiques (88). Une autre étude montrait qu'en 2004, 19% des traitements prescrits pour la démence étaient des APSG. En 2008, cette proportion a diminué jusque 9% (89). De plus, le pourcentage de consultations mentionnant l'utilisation d'un APSG chez des personnes âgées démentes consultant en ambulatoire a diminué de 12,5% en 2003 à 11,5% en 2008 (90), et la prescription d'APSG chez des patients exposés aux inhibiteurs de l'acetyl-choline esterase a diminué de 21% en 2002 à 14,6% en 2008 ($OR=0,92$; $IC95\%=0,90-0,94$; $p<0.001$). Au contraire, la prévalence des APPG a quant à elle discrètement augmenté pendant la même période ($OR=1,08$; $IC95\%=1,03-1,13$; $p=0,001$) (91). En Europe, une étude conduite entre 2003 et 2006

retrouvait une diminution dans le pourcentage de sujets déments recevant de la risperidone ou de l'olanzapine entre la première et la seconde année de l'étude, suivie par une stabilisation pendant la troisième année (33% vs 13% vs 15%, respectivement pour la risperidone et 20% vs 14% vs 14% respectivement, pour l'olanzapine). Le pourcentage de sujets avec de la quetiapine a lui augmenté durant la deuxième année de l'analyse et a diminué durant la troisième année (92)

Auteur, année	Type d'étude, lieu et période	Objet de l'étude et caractéristiques des patients	Type d' AP	Principaux résultats
De Mauleon <i>et al</i> 2014 (81)	Etude transversale 8 pays européens	Facteurs associés à la prescription d'AP chez 791 patients avec une démence récemment admis en centre de soins longue durée	NS	37,4% des patients avaient un AP. La prévalence de l'utilisation d'AP variait de 12% en Suède à 54% en Espagne. Le taux de prescription d'AP diminuait avec la présence d'une unité spécialisée dans les démences dans ces centres (OR=0.60, IC95%=0.39–0.92) mais était plus importante chez les résidents avec un comportement hyperactif.
Okumura <i>et al</i> 2014 (81)	Etude transversale 2002-2010 Japon	Traitements psychotropes chez des patients de plus de 65 ans avec un inhibiteur de l'acétylcholine esterase (n=15 591) suivis en consultation ambulatoire	APPG APSG	En 2008-2010, 24,9% de la prescription des AP était réalisée chez des patients déments. Entre 2002-2004 et 2008-2010, l'utilisation des APSG a augmenté de 5% à 12% alors que celle des APPG a diminué de 20,6% à 12,9%. L'utilisation de quetiapine et de risperidone a augmenté de 4,8 et 1,8 fois, respectivement, alors que l'utilisation d'halopéridol a diminué de 2,3 fois.
Simoni-Wastilla <i>et al</i> 2014 (84)	Etude transversale 2006-2007 USA	Traitements psychotropes de 69 832 sujets résidents dans un centre de soins longue durée <i>Medicare claims data</i>	APPG APSG	Les patients avec un AP avaient les meilleures preuves d'utilisation conforme aux guidelines par indication (95,8%) et par dose (78,7%). Une prescription d'AP conforme aux bonnes pratiques était observée à plus long terme par rapport aux patients avec un anxiolytique ou un hypnotique/sédatif. Une plus grande proportion de patients avec AP avaient une maladie d'Alzheimer ou une pathologie apparentée (85,3% vs 69,9%-74,6% pour les autres traitements) et avaient des contraintes physiques (7,7% vs 5-5,2%). Les patients avec un AP avaient également plus de

				comportement agressif, d'handicap fonctionnel et cognitif
Harding <i>et al</i> 2013 (86)	Etude transversale et approche qualitative 2011 Royaume-Uni	Expérience de 185 aidants de patients déments concernant la prise d'AP	NS	28,1% des aidants rapportaient une prise d'AP chez leur proche et 8,1% une association de plusieurs AP. La risperidone, qui était alors le seul AP autorisé chez les patients déments, représentait 21% de ces prescriptions. La prise d'AP était associée aux patients avec une démence fronto-temporale ou à corps de Lewy, vivant en institution ou avec des soins infirmiers.
Calvo-Perxas <i>et al</i> 2012 (87)	Etude transversale 2007-2009 Espagne	Prescription d'AP parmi 1894 cas de démence <i>Registry of Dementias of Girona</i>	APPG APSG	Des AP étaient utilisés dans 29,6% des cas (IC95%=27,6-31,8) et la maladie de Parkinson était le sous-type de démence avec le plus haut taux de prescription (50,6% des patients avec cette pathologie). 69,3% des patients (IC95%=65,4-73,2) avaient un APSG. Les AP étaient utilisés par 46,8% (IC95%=38,8-55,0) des patients institutionnalisés vs 28,8% (IC95%=26,5-31,0) des patients vivant à domicile ou avec un étayage familial. Les antécédents de trouble psychotique, démence à corps de Lewy, handicap cognitif et SPCD étaient prédictifs de l'usage d'AP.
Franchi <i>et al</i> 2012 (91)	Etude descriptive 2002-2008 Italie	Prescriptions d'AP chez 10 826 patients âgés traités par inhibiteurs de l'acetyl-choline esterase avant et après avertissement de l'agence de médecine italienne	APPG APSG	La prescription d'APSG a diminué de 21% en 2002 à 14,6% en 2008 (OR=0,92 ; IC95%=0,90-0,94 ; p<0,001), alors que celle d'APPG a augmenté légèrement (OR=1,08 ; IC95%=1,03-1,13 ; p=0,001). Les APSG étaient 4 fois plus prescrits que les APPG. Les 5 AP les plus prescrits étaient la quetiapine, la risperidone, l'olanzapine,

				l'halopéridol et la clotiapine. La prévalence de patients ayant au moins une prescription de quetiapine (OR=1,16 ; IC95%=1,13–1,19 ; p<0,001) et d'halopéridol (OR=1,23 ; IC95%=1,16–1,30 ; p<0,001) a augmenté de 2002 à 2008 et a diminué pour la risperidone (OR=0,64 ; IC95%=0,61–0,67 ; p<0,001) et l'olanzapine (OR=0,71 ; IC95%=0,69–0,74 ; p<0,001).
Desai <i>et al</i> 2012 (90)	Etude descriptive 2003-2008 USA	Prescription d'AP lors de consultations ambulatoires de patients déments avant et après avertissement de la FDA	APSG	Le pourcentage de consultations évoquant un APSG a diminué de 12,5% avant l'avertissement à 11,5% après l'avertissement.
Azermai <i>et al</i> 2011 (75)	Etude transversale Belgique	Prescriptions d'AP chez 76 résidents en maison de retraite	APPG APSG	La prévalence de prescription des AP était de 32,9%. Une plus grande utilisation des AP était observée dans la démence (OR=3,27 ; IC95%=2,61-4,09), l'insomnie (OR=1,38 ; IC95%=1,10-1,73), la dépression (OR=1,30 ; IC95%=1,03-1,65) et l'âge < 80 ans (OR=1,79 ; IC95%=1,38-2,33). Les indicateurs d'utilisation inappropriée étaient l'utilisation à long terme (92,6%), l'utilisation malgré le risque de chute (45,6%), l'utilisation combinée avec d'autres psychotropes (31,8%) et l'utilisation d'association d'AP (15,1%).
Larraya-dieu <i>et al</i> 2011 (76)	Etude transversale 2008 France	Prescription d'AP chez 4 367 résidents provenant de 236 institutions	NS	Une prescription d'AP était observée chez 27,5% des résidents. Les facteurs associés étaient : les troubles psychiatriques (OR=5,30 ; IC95%=4,42-6,35), l'âge <80 ans (OR=2,08 ; IC95%=1,62-2,68), l'admission d'une autre institution

				(OR=1,49 ; IC95%=1,12-1,98), une démence traitée (OR=1,84 ; IC95%=1,47-2,30), des emportements verbaux (OR=2,58 ; IC95%=1,96-3,39), des violences physiques (OR=2,13 ; IC95%=1,71-2,65) et la déambulation (OR=1,55 ; IC95%=1,17-2,04).
Kales <i>et al</i> 2011 (88)	Analyse de séries chronologiques 1999-2007 USA	Prescription d'AP chez 254 564 patients suivis en ambulatoire avec une démence <i>Veterans Affair data</i>	APPG APSG	<u>Période sans avertissement :</u> diminution de la prescription globale (taux par trimestre - 0,12% ; IC95%=-0,16 à -0,07 ; $p<0,001$), avec une augmentation de la prescription des APSG (taux 0,23 ; IC95%=0,17-0,3, $p<0,001$) <u>Début de la période d'avertissement :</u> déclin dans la prescription globale des APPG et celle des APSG (taux -0,012 ; IC95%=-0,14 à 0,11 ; $p=0,85$) avec une diminution de l'olanzapine, de la risperidone et une augmentation de la quetiapine <u>Pendant la période d'avertissement :</u> déclinaison de la prescription générale (taux - 0,26 ; IC95%=-0,34 à -0,18, $p<0,001$) et des prescriptions des APSG (taux - 0,27, IC95%=-0,36 à -0,18, $p<0,001$) pour les 3 AP.
Dolder <i>et al</i> 2010 (85)	Etude transversale 2007-2009 USA	Modalités de prescription de la quetiapine chez 101 patients déments hospitalisés	Quetiapine	43 des 101 patients inclus dans l'étude avaient de la quetiapine, la plupart pour dormir. La quetiapine, quand utilisée comme un sédatif/hypnotique, était généralement utilisée à des doses de 50 à 100mg par soir.
Dorsey <i>et al</i> 2010 (89)	Etude quasi-expérimentale 2003-2008 USA	Impact des avertissements de la FDA à propos de la prescription des AP chez des patients déments	APSG	Dans l'année suivant l'avertissement, la prescription d'APSG a chuté de 2% de manière globale et de 19% chez les patients déments. En 2004, 19% des traitements pour la démence étaient des

		IMS Health's NDTI		APSG. En 2008, cette proportion a diminué à 9%.
Chiabran- do et al 2010 (92)	Etude rétrospective 2003-2006 Italie	Profil d'utilisation des APSG chez 392 patients déments	APSG	Le pourcentage de sujets prenant de la risperidone ou de l'olanzapine a diminué de la 1^{ère} à la 2^{ème} année, puis est resté stable pendant la 3^{ème} année (33% vs 13 vs 15% pour la risperidone, 20% vs 14 vs 14% pour l'olanzapine). Au même moment, le pourcentage de sujets avec de la quetiapine a augmenté pendant la 2^{ème} année et diminué pendant la 3^{ème} suite à un avertissement du Ministère de la Santé italien (13 vs 21 vs 12%).
Kamble et al 2010 (77)	Etude transversale 2004 USA	Utilisation des APSG chez 1 317 205 résidents de foyer de soins <i>National Nursing Home Survey data</i>	APSG	23,5% des résidents prenaient au moins un APSG. Parmi eux, 86,3% en avaient pour une indication hors AMM et 56,9% de l'utilisation était basée sur des preuves scientifiques. L'âge de plus de 75 ans, le financement personnel pour le foyer de soins (OR=1,7 ; IC95%=1,3-2,3), le diagnostic de démence (OR=3,2 ; IC95%=2,4-4,2) et la résidence dans un établissement à but non lucratif (OR=1,5 ; IC95%=1,0-2,2) étaient positivement associés à une prescription hors AMM alors qu'être bénéficiaire de Medicaid (OR=0,6 ; IC95%=0,5-0,9) était négativement associé.
Steven- son et al 2010 (78)	Etude transversale 2004 USA	Utilisation des AP chez 12 090 résidents âgés de 60 ans et plus <i>National Nursing Home Survey data</i>	NS	26% des patients avaient un AP et 40% d'entre eux n'avaient pas d'indication autorisée pour un tel usage. La prescription hors AMM était associée à la dépression (OR=1,31 ; IC95% =1,12–1,53), la démence (OR=1,82 ; IC95%=1,52–2,18) et aux symptômes comportementaux (OR=1,97 ; IC95%=1,56–2,50).

				Le taux de prescription hors AMM a augmenté avec l'augmentation du % de résidents Medicaid (OR=1,08 ; IC95%=1,02-1,15) et a diminué avec l'augmentation du % de résidents Medicare (OR=0,46 ; IC95%=0,25-0,83).
Crystal et al 2009 (56)	Etude transversale 1996-2006 USA	Modalités de prescription des AP dans des foyers de soin pour personnes âgées <i>Nursing Home Minimum Data Set for 8 states</i>	NS	La prescription des AP a augmenté de 20,2% à 27,6%. En 2006, la plupart des prescriptions étaient hors AMM pour l'indication. La schizophrénie et les troubles bipolaires représentaient 20,7% des prescriptions. Parmi les 80% restant, seulement 14,1% avaient une démence avec des symptômes de comportement agressif. La prescription d'AP pour schizophrénie, troubles bipolaires ou les SPCD a diminué de 39,4% à 34,8%.
Kamble et al 2008 (79)	Etude transversale 2004 USA	Prescription des AP chez des résidents de foyers de soin <i>2004 National Nursing Home Survey data</i>	APPG APSG	Le taux de prescription des AP était de 24,82%, et plus fréquent pour les APSG. Les diagnostics fréquemment rapportés pour la prescription des APSG étaient la démence (70%), la dépression (41%) et l'anxiété (18%). Le sexe féminin et l'âge >85 ans étaient négativement associés à la prescription d'AP. L'augmentation de la dépendance dans la prise de décisions concernant les tâches de la vie quotidienne, l'humeur déprimée, les symptômes comportementaux, les antécédents de chutes et d'incontinence digestive étaient positivement associés à la prescription d'AP.
Tiller et al 2008 (83)	Etude rétrospective NS	Modalités de prescription des AP chez 321 patients âgés hospitalisés	APPG APSG	22% des patients avaient une prescription hors AMM. 34 avaient reçu deux AP et deux avaient reçu trois AP.

	Australie	Données d'audit de 57 médecins généralistes		Les effets indésirables perçus par les médecins comme un obstacle au traitement étaient plus fréquents que les effets secondaires décrits dans l'information du produit.
Liperoti et al 2003 (80)	Etude transversale 1999-2000 Italie	Utilisation des AP chez 139 714 résidents de 1732 foyers de soins <i>Computerized Minimum Data Set assessment record</i>	APPG APSG	18,2% des résidents avec des SPCD avaient un AP (11% d'APSG et 6,8% d'APPG). La prescription d'APSG était associée à la maladie de Parkinson (OR ajusté =1,57 ; IC95%=1,34-1,84), la dépression (OR=1,35 ; IC95%=1,24-1,46), l'utilisation d'antidépresseurs (OR=1,38 ; IC95%=1,27-1,49), la maladie d'Alzheimer (OR=1,21 ; IC95%=1,12-1,32), les démences non Alzheimer (OR=1,15 ; IC95%=1,07-1,24), et la prise d'inhibiteurs de l'acétylcholine esterase (OR=1,74 ; IC95%=1,52-1,98).

AP = antipsychotiques, APPG = antipsychotique de première génération, APSG = antipsychotique de seconde génération, FDA = Food and Drug Administration, NS = non spécifié, NDTI = National Disease and Therapeutic Index, OR = odds-ratio, SPCD = symptômes psycho-comportementaux associés aux démences

Tableau 4. Caractéristiques et principaux résultats des études incluses concernant les personnes âgées

DISCUSSION

L'objectif de cette revue systématique était d'identifier les pratiques actuelles de prescription hors AMM des antipsychotiques, en fonction du type et de l'âge des différentes populations. Plus spécifiquement, notre but était de décrire le taux global de prescription hors AMM, les principales indications et molécules utilisées. Des revues précédentes se sont intéressées à cette problématique, cependant ces articles étaient focalisés sur des thèmes précis, comme sur l'identification des prescriptions hors AMM pour des indications spécifiques (93–99), des populations spécifiques (100,101), des effets secondaires médicamenteux (102,103) ou des antipsychotiques particuliers (104). Ce travail avait, lui, comme but d'étudier toutes les formes de prescription hors AMM chez les enfants, les adultes et les personnes âgées afin d'identifier les points communs et les différences de modalités de prescription.

I. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez l'adulte

Chez l'adulte, la prescription hors AMM des antipsychotiques était une pratique courante, particulièrement pour les APSG. La quétiapine était l'antipsychotique le plus fréquemment prescrit hors AMM, le plus souvent à faibles doses et pour des indications telles que l'insomnie et l'anxiété. Cependant, ces prescriptions à des doses infra-thérapeutiques étaient en majorité observées entre 2004 et 2006 aux Etats-Unis, lors de la promotion active de l'utilisation hors AMM de la quétiapine par les industries pharmaceutiques (30). Il est intéressant de constater que ces pratiques de prescription hors AMM de faibles doses de quétiapine ont significativement diminué après la fin de la campagne de prévention, en décembre 2006 (30). Mais

bien que diminuée, la persistance ce type de prescription reste une source de préoccupation (105). D'autres auteurs ont également soulevé des inquiétudes en ce qui concerne le risque d'abus de certains APSG comme la quetiapine. En effet, cette molécule fait l'objet de mésusages chez les détenus avec des administrations intranasales et intraveineuses. Aux Etats-Unis, elle est d'ailleurs connue des patients avec un trouble lié à l'usage de substance sous le nom de Susie-Q, Baby Heroin, Quell et Q-Ball (106–108).

En plus du caractère hors AMM de l'indication, les prescriptions hors AMM chez l'adulte consistaient également en une association de plusieurs antipsychotiques et l'utilisation de posologies en dehors des seuils thérapeutiques. Par exemple, l'association d'antipsychotiques était fréquemment utilisée chez des patients avec un trouble bipolaire résistant ou une schizophrénie résistante (50,109). De manière intéressante, notre revue suggère que ces stratégies pourraient avoir significativement changé au cours des années précédentes. En effet, Centorrino *et al* rapportaient une diminution de l'association d'antipsychotiques vs. une augmentation de l'utilisation de doses élevées de ces traitements. Cependant, cette tendance était basée sur une seule étude (47) et demande des résultats supplémentaires avant confirmation. Ce type de prescription hors AMM n'est pas dénué de tout risque. En effet, l'association de plusieurs antipsychotiques peut être à l'origine d'une augmentation des effets indésirables tels que le diabète (110). De même, le risque d'arrêt cardiaque, aussi bien présent lors de la prescription d'APSG que lors de la prescription d'APPG est proportionnel avec la dose prescrite (111).

L'impact sur la tolérance des traitements est difficile à évaluer puisqu'aller au delà des doses maximales autorisées ou utiliser plusieurs antipsychotiques peut augmenter le risque d'effets indésirables (110,111). De plus, il est intéressant de noter que même les traitements à faibles doses peuvent entraîner des effets

indésirables. Par exemple, une prise de poids était constatée secondairement à l'utilisation de la quétiapine à faible posologie (112).

II. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez l'enfant et l'adolescent

Chez les enfants et adolescents, nous avons également identifié des taux fréquents de prescription hors AMM. De plus, ces pratiques hors AMM ont augmenté au cours des ans, malgré le manque de données scientifiques, notamment à long terme concernant la sécurité (102). En ce qui concerne les indications, nos résultats étaient cohérents avec ceux d'autres revues retrouvant une augmentation de l'utilisation des antipsychotiques dans le trouble hyperactif avec déficit de l'attention malgré le manque de preuves scientifiques évidentes sur l'efficacité des antipsychotiques dans cette indication (113).

Compte-tenu des caractéristiques spécifiques dépendantes de l'âge, les enfants et les adolescents ont une susceptibilité accrue de développer des effets indésirables et le risque d'inefficacité peut être augmenté par rapport aux adultes (114). En effet, la maturation physique (la masse lipidique, la masse musculaire et les niveaux d'hormones), la puberté et le genre influencent la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des traitements. Ainsi, ces variabilités nécessitent des schémas thérapeutiques spécifiques qui diffèrent du paradigme souvent appliqué des doses basées sur le poids, proportionnelles à celles des adultes (114). Plusieurs études ont rapporté l'augmentation de la fréquence d'effets indésirables spécifiques chez les enfants et les adolescents, particulièrement la prise de poids et les effets métaboliques (98,103). Ce type d'effet indésirable a un impact très fréquent sur l'observance des traitements, notamment chez l'adolescent. La sédation était également couramment induite par les APPG et les APSG chez les enfants et

adolescents, avec des conséquences sur l'attention au niveau scolaire (103). De plus, des symptômes extra-pyramidaux pouvaient être observés, même avec les APSG, et ils semblaient être plus fréquents et plus sévères chez les enfants et les adolescents, plus particulièrement ceux qui n'ont jamais reçu de tels traitements (103). La dyskinésie tardive, bien que considérée comme peu fréquente, restait un effet possible chez des enfants traités avec de hautes doses d'antipsychotiques et/ou de manière chronique. Le syndrome malin des neuroleptiques, également rare mais potentiellement fatal, pouvait survenir lors de la prescription de tout antipsychotique (103). Les effets métaboliques tels que l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie et l'hyperprolactinémie étaient plus fréquemment associés aux APSG. Les preuves mettant en lien l'utilisation d'APSG avec un allongement du QT étaient quant à elles incertaines (103).

Il est important de noter que 70% des prescriptions d'antipsychotiques pour les enfants et les adolescents étaient réalisées par les médecins généralistes (62). Ce résultat est particulièrement intéressant lorsqu'il est confronté à la vulnérabilité particulière de cette population et aux effets secondaires pouvant être entraînés par ces traitements. Il est cependant important de se poser la question de la transposabilité de ces résultats en France. De plus, il existe de véritables carences dans les procédures de développement thérapeutique en pédiatrie. Les raisons incluent des questions éthiques concernant le développement des médicaments en population pédiatrique (101) et le coût des études. Afin de palier à cette situation, une directive européenne a été émise en 2007 pour promouvoir la sécurité des traitements chez les sujets de moins de 18 ans. Cette directive encourageait le développement de la médecine basée sur les preuves dans la population pédiatrique à travers une série de principes (115). La collection de données de tolérance à long terme était un des objectifs principaux de cette directive puisque la plupart des

études de tolérance des essais cliniques contrôlés randomisés sont basées sur des suivis de courte durée (115,116). Afin de collecter des données démographiques, de sécurité et d'efficacité, un réseau de compétence allemand-suisse-autrichien étudiant le dosage des traitements psychotropes dans la population pédiatrique a été créé en 2007. Le *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) est un outil établi en psychiatrie pour optimiser les effets d'un traitement psychotrope en terme d'efficacité et de tolérance, en ajustant les doses selon les concentrations sanguines mesurées. Un recueil de données spécifiques sur l'exposition au traitement, la concentration sanguine, les caractéristiques cliniques ainsi que sur l'efficacité et la tolérance permet de favoriser une pratique clinique basée sur les preuves. En dehors du bénéfice individuel de la réalisation de TDM pour chaque patient, les investigations standardisées par TDM avec un nombre suffisant de patients permettent également de développer les connaissances en terme de pharmacocinétique et de pharmacodynamique selon l'âge (114).

Le diagnostic, la mise en place et la mesure de l'effet d'un traitement chez l'enfant sont à l'origine d'enjeux spécifiques. Le recueil d'information notamment, reposant sur plusieurs intervenants (parents, enfant, professeurs), nécessite une attention particulière. Lors de la prescription, un dialogue ouvert avec les parents ou les représentants légaux à propos des risques potentiels, des bénéfices, des effets secondaires, ainsi qu'un suivi régulier, sont essentiels. La survenue d'effets secondaires doit être surveillée étroitement et la nécessité du traitement réévaluée régulièrement.

III. Réflexion autour de la prescription hors AMM chez la personne âgée

Chez les personnes âgées, l'utilisation d'antipsychotiques était particulièrement répandue, notamment chez les patients institutionnalisés et/ou chez les patients déments. Il est d'ailleurs intéressant de noter que la prescription hors AMM d'antipsychotiques était plus fréquente chez les patients institutionnalisés que chez des patients vivant à domicile. Ce résultat pourrait le reflet d'un besoin de sédation plus important dans les institutions, où les patients présentent des symptômes plus sévères. Cependant, cela pourrait également suggérer que certaines institutions sont plus enclines à utiliser des traitements sédatifs, particulièrement quand les moyens humains sont insuffisants. La prescription hors AMM d'antipsychotiques étant associée avec la présence de symptômes psycho-comportementaux associés à la démence (76), ce constat semble conforter les hypothèses précédentes. Lors de futures études, il pourrait être intéressant d'évaluer l'association entre les taux d'utilisation d'antipsychotiques et les effectifs paramédicaux.

Plusieurs études évaluant la tolérance de la prise d'antipsychotiques chez les personnes âgées ont noté la survenue fréquente d'effets secondaires cérébro-vasculaires et le risque significativement accru de mortalité (117), notamment avec la risperidone et l'olanzapine (118). Ces études ont donné lieu à des avertissements de la part des autorités de santé sur l'utilisation des antipsychotiques dans cette population vulnérable. Il est alors intéressant de constater qu'une diminution dans l'utilisation des APSG dans la population âgée est survenue après la publication de ces avertissements par la FDA (89,92). Ce constat reflète ainsi l'impact que peuvent avoir des actions de régulation bien menées sur l'attitude de prescription d'antipsychotiques par les médecins.

Afin d'encadrer cette prescription, il était alors proposé que les antipsychotiques soient initiés chez des patients déments après obtention d'un consentement signé par un membre de la famille responsable après une information adaptée concernant le rapport bénéfice/risque (119).

IV. Enjeux de la prescription hors AMM

L'identification et l'étude constante des pratiques de prescription hors AMM des antipsychotiques sont fondamentales. En effet, il a récemment été rapporté que 88,5% de l'ensemble des troubles catégorisés du DSM-IV-TR n'avaient pas de traitement spécifique autorisé (120). Cette situation pourrait empirer avec les nouveaux diagnostics introduits dans le DSM-5. Les nouveaux diagnostics sont souvent associés à un manque de recherche médicale et de guidelines, ce qui pourrait privilégier la prescription hors AMM des traitements psychotropes, spécialement les antipsychotiques. L'industrie pharmaceutique s'est précédemment servie de telles situations, ce qui pourrait expliquer pourquoi dans certains pays, la communication par les firmes pharmaceutiques ne peut plus promouvoir les prescriptions hors AMM (121). Ainsi, la promotion de l'amélioration de la médecine fondée sur les preuves et la surveillance de la tolérance de la prescription hors AMM des antipsychotiques chez les médecins sont des enjeux sanitaires majeurs.

En France, en mettant en exergue les insuffisances relatives au système de réglementation de la prescription hors AMM, le scandale du MEDIATOR a conduit à un renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. L'ANSM a ainsi été créée, et s'est substituée à l'AFSSAPS. Une nouvelle loi est parue le 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. De manière complémentaire, un décret relatif

aux recommandations temporaires d'utilisation (RTU) des spécialités pharmaceutiques est paru le 9 mai 2012 (122,123). La loi du 29 décembre 2011 encadre plus étroitement les prescriptions hors AMM. Désormais, les champs réglementaires pour l'utilisation d'un médicament sont : l'AMM, l'essai clinique, l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et la recommandation temporaire d'utilisation (RTU), innovation du décret du 9 mai 2012 (122).

La RTU est un système permettant de sécuriser l'emploi hors AMM d'un traitement en objectivant son intérêt thérapeutique, la surveillance étant assurée par les laboratoires pharmaceutiques. Elle autorise pour une période maximale de trois ans la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM, dans une indication différente ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM. Elle est à distinguer de l'ATU car les spécialités concernées bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché dans une autre indication thérapeutique et sont donc d'ores et déjà commercialisées en France (124–127).

La prescription hors cadre réglementaire reste quant à elle possible, sous l'entière responsabilité du médecin prescripteur. Ce type de prescription, conforme aux règles de bonnes pratiques médicales, doit s'appuyer sur une source de justification scientifique. Trois types de justification peuvent alors être utilisées : la validation par une autorité de santé étrangère se fondant sur les mêmes exigences que l'ANSM, la recommandation par un comité d'experts français, éventuellement validée par une instance officielle de santé autre que l'ANSM, ou bien les publications scientifiques émanant de la littérature internationale. Cette dernière situation étant la plus complexe, des dispositifs collégiaux peuvent être mis en place permettant l'élaboration de protocoles de prescription hors AMM prédéfinis à partir des données de la littérature ainsi qu'un cadre de surveillance accrue pour les patients recevant ces prescriptions. Pour ce faire, l'ensemble des techniques de surveillance et des

outils d'analyse de la pharmacovigilance après mise sur le marché peuvent être utilisés (128). Afin d'illustrer ce principe de collégialité, on peut citer le dispositif CAMTEA (Consultations et Avis Multidisciplinaires pour Traitements d'Exception en Addictologie) qui encadre, entre autres, la prescription de baclofène dans l'alcoolodépendance (129).

V. Limites de l'étude

Plusieurs limites sont à évoquer concernant cette revue systématique.

Tout d'abord, l'identification de l'ensemble des articles concernant les prescriptions hors AMM est limitée par le choix des mots-clés (130). Ainsi, l'algorithme utilisé dans notre étude pourrait avoir omis des études en lien avec le sujet.

Une autre limite importante de cette revue est que 54% des études incluses ont été réalisées aux USA. Ce constat pourrait affecter considérablement nos résultats, ainsi que leur interprétation, puisqu'il pourrait y avoir des différences importantes dans l'utilisation hors AMM entre les USA et les autres pays. En effet, une étude comparant les prescriptions de psychotropes entre différents pays retrouvait que l'utilisation des antipsychotiques chez les enfants était 1,5 à 2 fois plus importante aux USA qu'en Europe (comme en Allemagne ou Pays-Bas) (131). De plus, des différences en ce qui concerne l'accès aux systèmes de santé, notamment pour des raisons socio-économiques, rend l'extrapolation de nos résultats aux pays européens relativement questionnante. De même, les autorisations de mise sur le marché ne sont pas identiques d'un pays à l'autre.

Enfin, la frontière exacte entre la prescription autorisée et hors AMM n'était pas toujours très claire. En effet, dans certaines indications des antipsychotiques spécifiques pouvaient être autorisés alors que d'autres ne l'étaient pas, et les articles

ne spécifiaient pas systématiquement les molécules étudiées. Dans d'autres études, l'âge des sujets inclus franchissait le seuil de l'âge autorisé. Ainsi, ces résultats reflétaient de manière indistincte à la fois l'utilisation autorisée et hors AMM des antipsychotiques.

CONCLUSION

Notre revue a donc montré que l'utilisation hors AMM des antipsychotiques était fréquente à tout âge ; cependant des pratiques de prescription particulière ont été identifiées en fonction de la population concernée. Ce constat était le plus souvent en lien avec plusieurs facteurs, tels que le type de pathologie associé avec l'âge, les habitudes et spécialités du prescripteur et l'influence potentielle des industries pharmaceutiques ou des recommandations issues des agences de régulation.

A tout âge, les pratiques de prescriptions hors AMM pouvaient être séparées en trois types. Tout d'abord, les antipsychotiques pouvaient être utilisés hors AMM dans des situations résistantes au traitement habituel, par exemple l'utilisation d'une association d'antipsychotiques en seconde ou troisième ligne dans la schizophrénie ou les troubles bipolaires. Ensuite, la prescription hors AMM d'antipsychotiques était fréquente dans des indications pour lesquelles il n'existe pas ou peu de traitement autorisé. Cette situation est fréquente dans les pathologies pédiatriques. Troisièmement, la prescription hors AMM des antipsychotiques pouvait résulter de l'utilisation pour des symptômes secondaires, tels que l'insomnie ou des symptômes isolés d'anxiété. Dans ce cas, les pratiques de prescription semblaient liées à des phénomènes de mode pouvant avoir été encouragés par les industries pharmaceutiques. Bien que les deux premiers types de situations pourraient correspondre à un besoin justifié d'utilisation de traitements hors AMM, la troisième raison est clairement préoccupante. En effet, il n'y a dans ce cas aucune justification à exposer un sujet à la tolérance méconnue d'une prescription hors AMM.

La balance entre la liberté du prescripteur et la sécurité du patient sera un des challenges les plus complexes entourant la prescription hors AMM dans le futur. D'autres challenges consisteront en l'amélioration du savoir médical des médecins

prescripteurs en ce qui concerne à la fois l'efficacité, mais également la tolérance des antipsychotiques dans les populations qu'ils traitent.

ANNEXE

Current Pharmaceutical Design, 2015, 21, 000-000

1

Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends

Louise Carton^{1,2,*}, Olivier Cottencin^{1,3}, Maryse Lapeyre-Mestre⁴, Pierre A. Geoffroy^{5,6,7}, Jonathan Favre⁸, Nicolas Simon^{9,10}, Régis Bordet² and Benjamin Rolland^{1,2}

¹Service de Psychiatrie et Addictologie, CHU Lille, F-59037 Lille, France; ²INSERM U1171, Univ Lille, F-59045 Lille, France; ³SCALab UMR CNRS 9193, , Univ Lille, F-59045 Lille, France; ⁴INSERM UMR 1027, Univ Toulouse 3, F-31000 Toulouse, France; ⁵Inserm, U1144, Paris, F-75006, France; ⁶Université Paris Diderot, UMR-S 1144, Paris, F-75013, France; ⁷AP-HP, GH Saint-Louis - Lariboisière - Fernand Widal, Pôle Neurosciences, 75475 Paris, France; ⁸Département de Médecine Générale, Univ Lille, France; ⁹Aix-Marseille Université, INSERM, SESSTIM U912, 13006 Marseille, France; ¹⁰APHM, Hôpital Sainte Marguerite, Service de Pharmacologie clinique, CAP-TV, 13274 Marseille, France



Louise Carton

Abstract: Introduction: New antipsychotics continuously arrive on the market, which thereby influences the approved and off-label prescribing (OLP) schemes. We aimed to identify the recent trends in the OLP of antipsychotics. We conducted a literature review based on three different populations: adult, pediatric, and elderly patients.

Methods: A literature search was performed in the PubMed and ScienceDirect databases using the following keyword algorithm: “off-label” AND (“antipsychotic*” OR “neuroleptic*”). The period investigated ranged from January 2000 to January 2015. Only English-written pharmacoepidemiological studies were included.

Results: Seventy-seven relevant results were identified. Among adults, OLP consisted of 40 to 75% of all antipsychotic prescriptions. The main indications were mood disorders, anxiety disorders, insomnia and agitation. Quetiapine was the most frequently prescribed off-label antipsychotic, especially for anxiety and insomnia. Among children, OLP was estimated between 36 and 93.2% of all antipsychotic prescriptions. Risperidone and aripiprazole were primarily used and were most often prescribed for attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, or mood disorders. Among elderly individuals, OLP consisted of 22 to 86% of all antipsychotic prescriptions. Antipsychotic OLP was particularly frequent for agitation; however, a recent decrease in this OLP was identified.

Discussion: Antipsychotics have largely been prescribed off-label in recent years. The types of antipsychotic OLP practices differ according to the age category of patients. OLP is often used in cases of therapeutic dead-ends or for specific disorders with few or no currently approved medications. However, other OLP practices only reflect temporary prescription trends for mild symptoms, which may induce safety concerns.

Keywords: off-label, antipsychotics, pharmacoepidemiology, adults, children, elderly, safety.

INTRODUCTION

Off-label prescribing (OLP) consists of the use of a drug for indications and/or at doses that have not been approved by local health authorities. Thus, OLP is more frequent in pathologies and populations in which few medications have been evaluated and approved, e.g., children [1], pregnant women and elderly individuals. OLP should theoretically match fundamental good prescribing rules and be evidence-based. However, the scientific justification was insufficient in 70% of cases, whereas OLP represents 20% of primary care prescriptions [2]. Therefore, it is important to continuously monitor and examine the course of OLP practices among both specialists and general practitioners to identify emerging OLP habits and their potential safety consequences.

OLP is particularly frequent in psychiatry [3]. Psychiatric classifications are clinical in nature, and psychiatric disorders are currently considered more as clinical spectrums than well-bounded entities [4]. These relatively blurred frontiers within the psychiatric nosography can foster OLP in routine clinical practice. Moreover, new drugs tend to become more polyvalent in their indications, while the potentially insufficient efficacy of approved medications can lead to the need for off-label polymedications or to crossing the label thresholds of approved drug doses. Compared with other

psychiatric medications, antipsychotics are particularly prone to OLP. The arrival of the second-generation antipsychotics (SGAPs) in the 1990s has undoubtedly favored this increase [5]. SGAPs were believed to induce less neurological adverse drug reactions than first-generation antipsychotics (FGAPs) [5], even if extrapyramidal side effects may also occur with SGAPs [6]. Moreover, some SGAPs have exhibited new pharmacological profiles, which may have contributed to the emergence of new off-label indications and OLP practices.

Thus, it appears warranted to investigate the recent off-label prescription trends of antipsychotics and the specific concerns such practices may have produced. To examine this current landscape, we performed a systematic literature review to collect and synthesize the most recent pharmacoepidemiological data regarding the OLP practices of antipsychotics. As practices and risks largely depend on the type of population concerned, we divided the results of our research into three age-dependent populations: adults, children and adolescents, and elderly patients. Our aims were to describe the following features in each of these population categories: 1) the global rates of antipsychotic OLP; 2) the main indications in which antipsychotics were used off-label; and 3) the main antipsychotic molecules that were used off-label.

METHODS

A literature research was performed using the PubMed and ScienceDirect databases with the following keyword algorithm:

*Address correspondence to this author at the Laboratoire de Pharmacologie, INSERM U1171, Univ Lille, F-59045 Lille, France, 1 place de Verdun, 59045 Lille Cedex; E-mail: louisecarton85@gmail.com

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Définition et modalité des AMM - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2013 Oct 6]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Definition-et-modalite-des-AMM/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Definition-et-modalite-des-AMM/(offset)/0)
2. Paoletti O. La prescription hors AMM. 2003 Février;6.
3. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006 May 8;166(9):1021–6.
4. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):890–2.
5. Malhi GS, Boyce P. Going forth in July? Off-label use in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 Jul;45(7):507–8.
6. Adam D. Mental health: On the spectrum. *Nature*. 2013 Apr 24;496(7446):416–8.
7. Leweke FM, Odorfer TM, Bumb JM. Medical Needs in the Treatment of Psychotic Disorders. In: Gross G, Geyer MA, editors. *Current Antipsychotics* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cited 2013 Oct 1]. p. 165–85. Available from: http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-3-642-25761-2_7
8. Bordet R. Neuroleptiques ou antipsychotiques? Typiques ou atypiques? *La Lettre du Pharmacologue*. 2004;
9. Crocq M-A. Histoire des traitements antipsychotiques à action prolongée dans la schizophrénie. *L'Encéphale*. 2015 Feb;41(1):84–92.
10. Delay J, Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. *Congrès Alién Neurol Lang Fr C r Congrès*. 1952;
11. Shen WW. A history of antipsychotic drug development. *Compr Psychiatry*. 1999 Dec;40(6):407–14.
12. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
13. Bordet R. Quels critères pour un traitement antipsychotique idéal ? *L'Encéphale*. 2015 Feb;41(1):39–46.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann*

Intern Med. 2009 Aug 18;151(4):W65–94.

15. Barbui C, Ciuna A, Nosé M, Patten SB, Stegagno M, Burti L, et al. Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. *Acta Psychiatr Scand*. 2004 Apr;109(4):275–8.

16. Citrome L, Kalsekar I, Guo Z, Laubmeier K, Hebden T. Diagnoses associated with use of atypical antipsychotics in a commercial health plan: a claims database analysis. *Clin Ther*. 2013 Dec;35(12):1867–75.

17. Graziul C, Gibbons R, Alexander GC. Association between the commercial characteristics of psychotropic drugs and their off-label use. *Med Care*. 2012 Nov;50(11):940–7.

18. Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2009 Sep;60(9):1175–81.

19. Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in Medicaid. *Am J Manag Care*. 2012 Mar;18(3):e109–17.

20. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Feb;20(2):177–84.

21. Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):972–82.

22. Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmd, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2000 Dec;20(6):695–8.

23. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med*. 2012 May 28;172(10):781–8.

24. Barbui C, Danese A, Guaiana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E, et al. Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Nov;35(6):239–43.

25. Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A one-day survey of characteristics of off-label hospital prescription of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2007 May;40(3):116–20.

26. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, Caputi AP, Bagnardi V, Brea J, et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2010 Apr 6;152(7):418–25, W139–40.

27. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative

evaluation. *Pharmacotherapy*. 2008 Dec;28(12):1443–52.

28. Hermes EDA, Sernyak M, Rosenheck R. Use of Second-Generation Antipsychotic Agents for Sleep and Sedation: A Provider Survey. *SLEEP* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2013 Oct 1]; Available from: <http://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=28891>

29. Camsarı U, Viguera AC, Ralston L, Baldessarini RJ, Cohen LS. Prevalence of atypical antipsychotic use in psychiatric outpatients: comparison of women of childbearing age with men. *Arch Womens Ment Health*. 2014 Dec;17(6):583–6.

30. Hartung DM, Zerzan J, Yamashita T, Tong S, Morden NE, Libby AM. Characteristics and trends of low-dose quetiapine use in two western state Medicaid programs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Oct 21;

31. Philip NS, Mello K, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Patterns of quetiapine use in psychiatric inpatients: an examination of off-label use. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2008 Mar;20(1):15–20.

32. Bauer MS, Lee A, Li M, Bajor L, Rasmusson A, Kazis LE. Off-label use of second generation antipsychotics for post-traumatic stress disorder in the Department of Veterans Affairs: time trends and sociodemographic, comorbidity, and regional correlates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 Jan;23(1):77–86.

33. Pascual JC, Martín-Blanco A, Soler J, Ferrer A, Tiana T, Alvarez E, et al. A naturalistic study of changes in pharmacological prescription for borderline personality disorder in clinical practice: from APA to NICE guidelines. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Nov;25(6):349–55.

34. Boonstra G, Grobbee DE, Hak E, Kahn RS, Burger H. Initiation of antipsychotic treatment by general practitioners. a case-control study. *J Eval Clin Pract*. 2011 Feb;17(1):12–7.

35. Atik L, Erdogan A, Karaahmet E, Saracli O, Atasoy N, Kurcer MA, et al. Antipsychotic prescriptions in a university hospital outpatient population in Turkey: a retrospective database analysis, 2005-2006. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 May 15;32(4):968–74.

36. Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord*. 2007 Apr;99(1–3):9–17.

37. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open*. 2014 Oct;2(4):E225–32.

38. Monasterio E, McKean A. Off-label use of atypical antipsychotic medications in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J*. 2011 Jun 10;124(1336):24–9.

39. Wu C-H, Wang C-C, Katz AJ, Farley J. National trends of psychotropic medication use among patients diagnosed with anxiety disorders: Results from

- Medical Expenditure Panel Survey 2004–2009. *J Anxiety Disord.* 2013 Mar;27(2):163–70.
40. Comer JS, Mojtabai R, Olfson M. National trends in the antipsychotic treatment of psychiatric outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2011 Oct;168(10):1057–65.
41. Demland JA, Jing Y, Kelton CML, Guo JJ, Li H, Wigle PR. Use Pattern and Off-Label Use of Atypical Antipsychotics in Bipolar Disorder, 1998–2002. *Am Health Drug Benefits.* 2009;2(4):184–91.
42. Kogut SJ, Yam F, Dufresne R. Prescribing of antipsychotic medication in a medicaid population: use of polytherapy and off-label dosages. *J Manag Care Pharm JMCP.* 2005 Feb;11(1):17–24.
43. Hartung DM, Wisdom JP, Pollack DA, Hamer AM, Haxby DG, Middleton L, et al. Patterns of atypical antipsychotic subtherapeutic dosing among Oregon Medicaid patients. *J Clin Psychiatry.* 2008 Oct;69(10):1540–7.
44. Huffman JC, Chang TE, Durham LE, Weiss AP. Antipsychotic polytherapy on an inpatient psychiatric unit: how does clinical practice coincide with Joint Commission guidelines? *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 Sep;33(5):501–8.
45. Lunskey Y, Elserafi J. Antipsychotic medication prescription patterns in adults with developmental disabilities who have experienced psychiatric crisis. *Res Dev Disabil.* 2012 Jan;33(1):32–8.
46. Aparasu RR, Jano E, Bhatara V. Concomitant antipsychotic prescribing in US outpatient settings. *Res Soc Adm Pharm.* 2009 Sep;5(3):234–41.
47. Centorrino F, Ventriglio A, Vincenti A, Talamo A, Baldessarini RJ. Changes in medication practices for hospitalized psychiatric patients: 2009 versus 2004. *Hum Psychopharmacol.* 2010 Mar;25(2):179–86.
48. Sankaranarayanan J, Puumala SE. Antipsychotic use at adult ambulatory care visits by patients with mental health disorders in the United States, 1996–2003: national estimates and associated factors. *Clin Ther.* 2007 Apr;29(4):723–41.
49. Morrato EH, Dodd S, Oderda G, Haxby DG, Allen R, Valuck RJ. Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid Population, 1998–2003. *Clin Ther.* 2007 Jan;29(1):183–95.
50. Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PloS One.* 2008;3(9):e3150.
51. Trifirò G, Spina E, Brignoli O, Sessa E, Caputi AP, Mazzaglia G. Antipsychotic prescribing pattern among Italian general practitioners: a population-based study during the years 1999–2002. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Mar;61(1):47–53.
52. Baeza I, de la Serna E, Calvo-Escalona R, Morer A, Merchán-Naranjo J, Tapia C, et al. Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *J*

Clin Psychopharmacol. 2014 Oct;34(5):613–9.

53. Procyshyn RM, Su J, Elbe D, Liu AY, Panenka WJ, Davidson J, et al. Prevalence and patterns of antipsychotic use in youth at the time of admission and discharge from an inpatient psychiatric facility. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):17–22.

54. Maršanić VB, Dodig-Ćurković K, Juretić Z. Outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs in Croatia. *Nord J Psychiatry*. 2012 Feb;66(1):2–7.

55. Pathak P, West D, Martin BC, Helm ME, Henderson C. Evidence-based use of second-generation antipsychotics in a state Medicaid pediatric population, 2001-2005. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2010 Feb;61(2):123–9.

56. Crystal S, Olfson M, Huang C, Pincus H, Gerhard T. Broadened Use Of Atypical Antipsychotics: Safety, Effectiveness, And Policy Challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Jul 21;28(5):w770–81.

57. Rodday AM, Parsons SK, Correll CU, Robb AS, Zima BT, Saunders TS, et al. Child and adolescent psychiatrists' attitudes and practices prescribing second generation antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014 Mar;24(2):90–3.

58. Rawal PH, Lyons JS, MacIntyre JC 2nd, Hunter JC. Regional variation and clinical indicators of antipsychotic use in residential treatment: a four-state comparison. *J Behav Health Serv Res*. 2004 Jun;31(2):178–88.

59. Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, et al. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2013 Jun;58(6):361–9.

60. Gilat Y, Ben-Dor DH, Magen A, Wolovick L, Vekslerchik M, Weizman A, et al. Trends in prescribing of psychotropic medications for inpatient adolescents in Israel: A 10 years retrospective analysis. *Eur Psychiatry*. 2011 May;26(4):265–9.

61. Hsu Y-C, Chien I-C, Tan HK-L, Lin C-H, Cheng S-W, Chou Y-J, et al. Trends, correlates, and disease patterns of antipsychotic use among children and adolescents in Taiwan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2013 Dec;48(12):1889–96.

62. Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a Canadian population-based study. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2012 Jan;57(1):52–8.

63. Liu X, Kubilis P, Xu D, Bussing R, Winterstein AG. Psychotropic drug utilization in children with concurrent attention-deficit/hyperactivity disorder and anxiety. *J Anxiety Disord*. 2014 Aug;28(6):530–6.

64. Scheifes A, de Jong D, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink ER. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children

and adolescents with mild intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 2013 Oct;34(10):3159–67.

65. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil.* 2013 Sep;34(9):2551–63.

66. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* 2007 Jun;52(6):363–8.

67. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA J Am Med Assoc.* 2000 Feb 23;283(8):1025–30.

68. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, Korelitz JJ, Mattison DR. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007 Apr;17(2):195–203.

69. Cascade EF, Kalali AH, Citrome L. Antipsychotic use varies by patient age. *Psychiatry Edgmont Pa Townsh.* 2007 Jul;4(7):20–3.

70. Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med.* 2010 Aug;11(7):692–700.

71. Koelch M, Prestel A, Singer H, Keller F, Fegert JM, Schlack R, et al. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Dec;19(6):765–70.

72. Penfold RB, Kelleher KJ, Wang W, Strange B, Pajer K. Pediatric uptake of a newly available antipsychotic medication. *Pediatrics.* 2010 Mar;125(3):475–82.

73. Kreider AR, Matone M, Bellonci C, dosReis S, Feudtner C, Huang Y-S, et al. Growth in the Concurrent Use of Antipsychotics With Other Psychotropic Medications in Medicaid-Enrolled Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. [cited 2014 Jun 26]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890856714003980>

74. Murphy AL, Gardner DM, Cooke C, Kisely S, Hughes J, Kutcher SP. Prescribing trends of antipsychotics in youth receiving income assistance: results from a retrospective population database study. *BMC Psychiatry.* 2013;13(1):198.

75. Azermai M, Elseviers M, Petrovic M, van Bortel L, Stichele RV. Assessment of antipsychotic prescribing in Belgian nursing homes. *Int Psychogeriatr IPA.* 2011 Oct;23(8):1240–8.

76. Larrayadieu A, Abellan van Kan G, Piau A, Soto Martin M, Nourhashemi F, Rolland Y, et al. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities:

a cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing*. 2011 May;40(3):368–75.

77. Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2010 Feb;61(2):130–6.

78. Stevenson DG, Decker SL, Dwyer LL, Huskamp HA, Grabowski DC, Metzger ED, et al. Antipsychotic and Benzodiazepine Use Among Nursing Home Residents: Findings From the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2010 Dec;18(12):1078–92.

79. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Oct;6(4):187–97.

80. Liperoti R, Mor V, Lapane KL, Pedone C, Gambassi G, Bernabei R. The use of atypical antipsychotics in nursing homes. *J Clin Psychiatry*. 2003 Sep;64(9):1106–12.

81. De Mauleon A, Sourdet S, Renom-Guiteras A, Gillette-Guyonnet S, Leino-Kilpi H, Karlsson S, et al. Associated Factors With Antipsychotic Use in Long-Term Institutional Care in Eight European Countries: Results From the RightTimePlaceCare Study. *J Am Med Dir Assoc [Internet]*. [cited 2014 Aug 23]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525861014003958>

82. Okumura Y, Togo T, Fujita J. Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010. *Int Psychogeriatr IPA*. 2014 Sep 12;1–9.

83. Tiller J, Ames D, Brodaty H, Byrne G, Chawla S, Halliday G, et al. Antipsychotic use in the elderly: what doctors say they do, and what they do. *Australas J Ageing*. 2008 Sep;27(3):134–42.

84. Simoni-Wastila L, Wei Y-J, Luong M, Franey C, Huang T-Y, Rattinger GB, et al. Quality of psychopharmacological medication use in nursing home residents. *Res Soc Adm Pharm*. 2014 May;10(3):494–507.

85. Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2010 Oct;25(10):676–9.

86. Harding R, Peel E. “He was like a zombie”: off-label prescription of antipsychotic drugs in dementia. *Med Law Rev*. 2013 Mar;21(2):243–77.

87. Calvó-Perxas L, de Eugenio RM, Marquez-Daniel F, Martínez R, Serena J, Turbau J, et al. Profile and variables related to antipsychotic consumption according to dementia subtypes. *Int Psychogeriatr IPA*. 2012 Jun;24(6):940–7.

88. Kales HC, Zivin K, Kim HM, Valenstein M, Chiang C, Ignacio RV, et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Feb;68(2):190–7.

89. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA

black box advisory on antipsychotic medication use. *Arch Intern Med*. 2010 Jan 11;170(1):96–103.

90. Desai VCA, Heaton PC, Kelton CML. Impact of the Food and Drug Administration's antipsychotic black box warning on psychotropic drug prescribing in elderly patients with dementia in outpatient and office-based settings. *Alzheimers Dement*. 2012 Sep;8(5):453–7.

91. Franchi C, Tettamanti M, Marengoni A, Bonometti F, Pasina L, Cortesi L, et al. Changes in trend of antipsychotics prescription in patients treated with cholinesterase inhibitors after warnings from Italian Medicines Agency. Results from the EPIFARM-Elderly Project. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Aug;22(8):569–77.

92. Chiabrando G, Bianchi S, Poluzzi E, Montanaro N, Scanavacca P. Profile of atypical-antipsychotics use in patients affected by dementia in the University Hospital of Ferrara. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;66(7):661–9.

93. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VGL, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Feb;34(1):109–23.

94. Shah C, Sharma TR, Kablinger A. Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc*. 2014 Jan;79:1–8.

95. Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Aug;13(11):1575–85.

96. Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2012 Oct;9(4):728–38.

97. Pies R. Should psychiatrists use atypical antipsychotics to treat nonpsychotic anxiety? *Psychiatry Edgmont Pa Townsh*. 2009 Jun;6(6):29–37.

98. Scheltema Beduin A, de Haan L. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: a review. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(3):45–81.

99. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin*. 2005 Jan;21(1):1–10.

100. Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 2012 Dec;57(12):717–21.

101. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beaith A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e771–84.

102. Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011 May;7(5):591–608.

103. Rasimas JJ, Liebelt EL. Adverse Effects and Toxicity of the Atypical Antipsychotics: What is Important for the Pediatric Emergency Medicine Practitioner. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2012 Dec 1;13(4):300–10.
104. McKean A, Monasterio E. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. *CNS Drugs*. 2012;26(5):383–90.
105. Monasterio E, McKean A. Quetiapine use: Science or clever marketing? *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Jan 1;47(1):96–7.
106. Pierre JM, Shnayder I, Wirshing DA, Wirshing WC. Intranasal quetiapine abuse. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1718.
107. Waters BM, Joshi KG. Intravenous quetiapine-cocaine use (“Q-ball”). *Am J Psychiatry*. 2007 Jan;164(1):173–4.
108. Pinta ER, Taylor RE. Quetiapine addiction? *Am J Psychiatry*. 2007 Jan;164(1):174–5.
109. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Dec;18(12):957–64.
110. Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2010 Oct;197(4):266–71.
111. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):225–35.
112. Cates ME, Jackson CW, Feldman JM, Stimmel AE, Woolley TW. Metabolic consequences of using low-dose quetiapine for insomnia in psychiatric patients. *Community Ment Health J*. 2009 Aug;45(4):251–4.
113. Birnbaum ML, Saito E, Gerhard T, Winterstein A, Olfson M, Kane JM, et al. Pharmacoepidemiology of antipsychotic use in youth with ADHD: trends and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Aug;15(8):382.
114. Egberts KM, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2011 Sep;44(6):249–53.
115. Mensonides-Harsema M, Otte A. European regulatory framework on the use and development of pharmaceuticals and radiopharmaceuticals for pediatrics. *Hell J Nucl Med*. 2011 Apr;14(1):43–8.
116. Mehler-Wex C, Kölch M, Kirchheiner J, Antony G, Fegert JM, Gerlach M. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):14.
117. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of

- a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):151–7.
118. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003476.
119. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jun;69(6):889–98.
120. Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J Psychiatry*. 2009 Mar;2(1):29–36.
121. Mello MM, Messing NA. Restrictions on the Use of Prescribing Data for Drug Promotion. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1248–54.
122. Maraninchi D. L'agence nationale de sécurité du médicament: nouveaux enjeux, nouveaux défis. 2013;12(49):12–5.
123. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1279–81.
124. République française. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du 9 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte&categorieLien=id>
125. République Française. Décret n°2012-742 du 9 mai 2012 relatif aux recommandations temporaires d'utilisation des spécialités pharmaceutiques.
126. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé. Recommandations Temporaires d'utilisation. Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM. 2012.
127. Lorence A. Recommandations Temporaires d'Utilisation des spécialités pharmaceutiques. Colloque MR et MO; 2012.
128. Dal Pan GJ. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 May;91(5):787–95.
129. Rolland B, Deheul S, Guardia D, Danel T, Bordet R, Cottencin O. CAMTEA. Le dispositif collegial de prescription hors AMM des addictologues du NPDC. 2012;34(4).
130. Mesgarpour B, Müller M, Herkner H. Search strategies-identified reports on "off-label" drug use in MEDLINE. *J Clin Epidemiol*. 2012 Aug;65(8):827–34.
131. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LTW, Janhsen K, Fegert JM, Gardner

JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2008;2(1):26.

AUTEUR : Nom : CARTON

Prénom : Louise

Date de Soutenance : 11 décembre 2015

Titre de la Thèse : Prescription hors AMM des antipsychotiques chez l'enfant, l'adulte et la personne âgée : état des lieux des pratiques à travers une revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : Psychiatrie

Mots-clés : prescription hors AMM, antipsychotiques, pharmaco-épidémiologie, adultes, enfants et adolescents, personnes âgées, tolérance

RESUME

Introduction : De nouveaux antipsychotiques arrivent régulièrement sur le marché et influencent les schémas de prescription autorisés ainsi que les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Notre but était d'identifier les récentes tendances de prescription à travers une revue de la littérature basée sur trois types de population : adulte, enfants et adolescents, et personnes âgées.

Méthodes : Cette recherche a été conduite par l'intermédiaire des bases de données Medline et Science Direct, en utilisant l'algorithme de mots clés suivants : « off-label » AND (« antipsychotic* » OR « neuroleptic* »). La période d'investigation s'est déroulée de janvier 2000 à janvier 2015. Seules les études pharmaco-épidémiologiques écrites en anglais ont été incluses.

Résultats : Soixante-dix sept études cohérentes avec l'objectif de la revue ont été identifiées. Chez les adultes, la prescription hors AMM représentait 40 à 75% de l'ensemble des prescriptions d'antipsychotiques. Les principales indications étaient les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, l'insomnie et l'agitation. La quetiapine était l'antipsychotique le plus fréquemment prescrit hors AMM, particulièrement pour l'anxiété et l'insomnie. Chez les enfants et adolescents, la prescription hors AMM était estimée entre 36 et 93%. La risperidone et l'aripiprazole étaient les molécules les plus utilisées et étaient souvent prescrites pour des indications telles que le trouble hyperactif avec déficit de l'attention, l'anxiété ou les troubles de l'humeur. Chez les personnes âgées, la prescription hors AMM représentait 22 à 86% de l'ensemble des prescriptions d'antipsychotiques. Cette prescription était particulièrement répandue pour l'agitation. Cependant, une diminution récente de cet usage a été identifiée secondairement à la diffusion d'avertissements des autorités de santé devant les effets secondaires potentiels, notamment cérébro-vasculaires.

Conclusion : Les antipsychotiques étaient fréquemment prescrits hors AMM, avec des pratiques différentes selon l'âge des patients. La prescription hors AMM était souvent utilisée dans les cas d'impasse thérapeutique ou dans des troubles spécifiques avec peu de traitements disponibles. Cependant, d'autres pratiques reflétaient seulement des tendances temporaires de prescription pour des symptômes modérés, ce qui reste préoccupant sur le plan sanitaire.

Composition du Jury :

Président : Professeur Olivier COTTENCIN

Assesseeurs : Professeur Régis BORDET, Docteur Benjamin ROLLAND, Docteur Pierre Alexis GEOFFROY