

Impact sur la pratique médicale d'une modification de l'indication thérapeutique d'un médicament (Atrium®)

The impact of a change in the indications of a drug (Atrium®) on daily medical practice

Lafon JC (*), Bergès P (**), Nancy L (***), Desmerie C (****), Lepage J (*****)

Résumé

Les indications thérapeutiques de la spécialité Atrium® 300 ont été limitées au sevrage alcoolique en 1997, avec des restrictions dans la posologie et la durée du traitement. Une information (lettre-circulaire) en a été faite à tous les médecins par le fabricant.

Un an après, le service médical de l'assurance maladie, dans le cadre des travaux de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM), a lancé une étude sur la région du Limousin visant à mesurer l'impact de cette modification d'indication thérapeutique sur la pratique des médecins prescripteurs de cette spécialité.

Dans plus de 90 % des prescriptions étudiées ($n = 444$), la durée de traitement dépassait la durée maximale de 4 semaines, à des posologies ≥ 3 comprimés par jour. Moins de 30 % des prescriptions ont été établies dans le cadre d'un sevrage alcoolique.

Les moyens rapidement efficaces pour améliorer les pratiques médicales sont rares. La lettre-circulaire d'information adressée impersonnellement à l'ensemble des médecins, même si elle est nécessaire, ne peut à elle seule suffire à obtenir des changements significatifs.

Sur la base de ce constat, l'URCAM du Limousin, en collaboration avec l'Union régionale des médecins libéraux, lancera une campagne complémentaire d'information, renforçant le message initial.

Rev Med Ass Maladie 2000;1:21-25

Mots clés : pratique professionnelle ; médicament ; Atrium®.

Summary

In 1997, the therapeutic indications of the drug Atrium® were restricted to alcohol withdrawal, with accompanying reductions in recommended dose and treatment duration. An explanatory pamphlet was distributed to practicing physicians by the drug company concerned.

One year later, the medical service of French national health insurance, in compliance with a directive of the Regional Union of Local Health Offices (URCAM), undertook a study in the Limousin region intended to measure the impact of this change in therapeutic indications on the daily practice of prescribing physicians.

In more than 90% of the prescriptions studied ($n = 444$), the duration of treatment was greater than the recommended 4 weeks, in doses ≥ 3 pills per day. Fewer than 30% of the prescriptions were for withdrawal in alcoholics.

Rapidly efficient methods for improving daily medical practice are rare. Disseminating information via non-personalized pamphlets to all physicians is necessary but clearly insufficient to implement significant changes in attitude.

On the basis of these findings, the URCAM of Limousin, in collaboration with the Regional Union of Private Physicians, instituted a supplemental information campaign in order to reinforce the initial prescribing message.

Rev Med Ass Maladie 2000;1:21-25

Key words : professional practice; drug; Atrium®.

(*) Médecin-conseil chef de service, Échelon local du service médical (CNAMTS) de la Haute-Vienne, 22, avenue Jean-Gagnant, 87032 Limoges cedex (pour correspondance).

(**) Médecin-conseil, Échelon local du service médical (CNAMTS) de la Haute-Vienne.

(***) Pharmacien-conseil, Échelon local du service médical (CNAMTS) de la Haute-Vienne.

(****) Médecin-conseil régional, Service médical (CNAMTS) de la région Limousin, Poitou-Charentes.

(*****) Directeur de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) du Limousin.

INTRODUCTION

La spécialité pharmaceutique Atrium®, commercialisée en France depuis 1967, est une molécule de synthèse qui résulte de la greffe sur un noyau malonylurée (correspondant à un barbiturique, le phénobarbital), de deux molécules de la famille des carbamates, le fébarbamate et le difébarbamate (classées parmi les anxiolytiques) [1].

À l'origine, les indications thérapeutiques de ce médicament étaient le traitement symptomatique des tremblements et des troubles liés à l'abus ou la dépendance alcoolique.

De sa composition découlent un certain nombre de contre-indications : hypersensibilité aux barbituriques, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale (clairance à la créatinine < 80 ml/mn), myasthénie et porphyrie qui doivent rendre prudent chez les sujets âgés.

En 1991, Horsmans *et al.* [2] rapportent les 4 premiers cas d'hépatites liées à ce médicament, suivi par d'autres auteurs [3, 4].

Ces hépatites peuvent être symptomatiques, parfois avec insuffisance hépatique [4] voire nécrose péri-portale [5]. Divers mécanismes ont été envisagés : un processus auto-immun [6], un déficit métabolique génétique [7] ou encore une interaction médicamenteuse par induction enzymatique [8]. Certaines données de la pharmacovigilance suggèrent que cette hépato-toxicité pourrait être liée aux carbamates plutôt qu'au noyau barbiturique [9].

Ces faits ont conduit l'Agence du médicament (devenue aujourd'hui l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) à modifier les conditions de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du produit en 1997, dans le sens d'une restriction de ses indications au seul sevrage alcoolique (en association avec une prise en charge psychologique) et de recommandations strictes quant aux posologies et à la durée du traitement.

Suite à cette décision, le fabricant du produit (*Riom Laboratoires - Cerm*) a adressé le 24 mars 1997 une lettre à tous les médecins et tous les pharmaciens d'officine les informant des restrictions des indications et de la durée de traitement de l'Atrium® 300 et de l'arrêt de la commercialisation de l'Atrium® 100.

Le but de notre travail était d'évaluer la qualité des pratiques médicales en mesurant l'écart éventuel entre l'usage qui était fait de cette thérapeutique par rapport à ses indications et l'impact que les modifications d'indications ont eu chez les prescripteurs, un an après les courriers du laboratoire.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Population étudiée

L'étude a été réalisée dans le cadre de l'URCAM du Limousin et a permis d'inclure des patients du

régime général d'assurance maladie, de la mutualité sociale agricole et de l'assurance maladie des professions indépendantes.

Les assurés sociaux relevant des sections locales mutualistes (fonctionnaires) n'ont pu être inclus dans l'étude faute, à cette époque, de pouvoir lancer des requêtes informatiques sur les bases de ces organismes (ces assurés représentent 20 % des ressortissants du régime général). Enfin manquent également, pour des raisons techniques aussi, les données des assurés du régime agricole de Haute-Vienne (qui représentent environ 6 % des assurés sociaux du Limousin).

Les prescriptions d'Atrium® 300 ont été extraites des bases de données de ces trois régimes par requêtes informatiques utilisant le codage des médicaments.

Ont ainsi été retenues toutes les premières prescriptions comportant une ligne de produit remboursées entre le 1^{er} juillet et le 30 septembre 1998, quels que soient l'âge ou le sexe des bénéficiaires (soit 444 ordonnances pour autant de patients).

Inversement ont été exclus systématiquement les dossiers des patients résidant hors de la région (contact du médecin traitant plus complexe) et les renouvellements d'ordonnances (afin d'éviter les doubles comptes).

2. Recueil des données

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé à questions fermées.

Les renseignements recueillis comportaient un volet administratif (âge, sexe, statut, résidence, etc.) et un volet médical.

Les éléments médicaux (motifs médicaux de la prescription, affections des patients traités, etc.) ont été collectés directement auprès des médecins prescripteurs par entretien téléphonique individuel avec un médecin-conseil.

Les médecins prescripteurs ont tous été informés de cette étude par un courrier préalable à l'entretien téléphonique, rédigé par le directeur de l'URCAM et le président de l'Union régionale des médecins libéraux du Limousin.

Ceci explique, en partie, un taux de non-réponse assez faible dans cette enquête (26/444 ; 5,8 %). En effet, seuls 4 médecins ont refusé de répondre au téléphone. Pour le reste, l'absence de réponse est expliquée par l'impossibilité de joindre le médecin (9/26) ou la cessation d'activité de ce dernier (3/26), la résidence extra-régionale du patient (7/26), l'oubli des circonstances de la prescription (2/26) et le fait de n'avoir vu le patient qu'une seule fois (1/26).

3. Critères de jugement

L'étude a porté sur la concordance des motifs des prescriptions avec l'indication actuelle et unique

d'Atrium[®] 300 (« *Sevrage alcoolique. Le traitement devrait être associé à une prise en charge psychologique* ») et sur l'analyse des posologies et des durées de traitement ordonnées au regard des préconisations fixées dans l'autorisation de mise sur le marché : « *2 comprimés matin midi et soir pendant 3 jours puis 1 comprimé matin midi et soir [...]. La durée du traitement ne doit en aucun cas dépasser 4 semaines y compris la période de diminution de la posologie [...]. Chez le sujet âgé, il est recommandé de diminuer la posologie* ».

4. Traitement statistique des données

Les données, après avoir été rendues strictement anonymes, ont été saisies sur le logiciel Epi Info et leur traitement effectué sur SPSS[®]. Les intervalles de confiance sont donnés au seuil de 95 %.

RÉSULTATS

1. Les patients

Sur la période étudiée, ont été retenues les ordonnances de Atrium[®] 300 de 444 patients : 249 hommes (56 %) et 195 femmes (44 %).

L'âge moyen de l'échantillon est de 66 ans, et on y dénombre 18 patients âgés de plus de 90 ans.

2. Les prescriptions médicales (toutes indications confondues)

2.1. Durées des prescriptions

Elles étaient en moyenne de $37 \pm 1,7$ jours (la médiane se situant à 30 jours).

En fait, la très grande majorité des prescriptions (404/444 ; 91 %) mentionnaient des durées de traitement égales ou supérieures à 28 jours.

On relève parmi ces dernières 20 fois des durées de 90 jours et 2 fois de 120 jours.

2.2. Motifs des prescriptions

L'analyse porte ici sur les 418 questionnaires qui ont pu être renseignés auprès des prescripteurs (26 non-réponses sur 444 dossiers).

L'indication thérapeutique rapportée par le prescripteur était dans $31,8 \pm 4,5$ % des cas (133/418) le sevrage alcoolique, c'est-à-dire conforme à celle de l'AMM.

Dans les cas où le motif thérapeutique n'était pas un sevrage alcoolique (285/418 ; $68,2 \pm 4,5$ %), l'indication déclarée se répartissait ainsi :

Les troubles psychologiques les plus souvent rapportés sont des anxiétés diffuses, des dystonies neuro-végétatives, des névroses d'angoisse, et plus rarement des névroses hystériques et des états psychopathiques.

Dans certains cas il s'agissait de pathologies psychiatriques sévères comme des psychoses maniaco-dépressives ou des états dépressifs traités par tricycliques.

Les tremblements rencontrés, en dehors d'un contexte d'éthylisme avéré, étaient surtout des tremblements essentiels, éventuellement familiaux. Un certain nombre étaient cependant associés à des maladies de Parkinson, à une méningoradiculite

Tableau I
Prescriptions de la spécialité Atrium[®] selon le sexe et l'âge des patients ($n = 444$)

	Hommes	Femmes	Total
< 20 ans		1	1
20 - 59 ans	102	41	143
60 - 74 ans	89	61	150
≥ 75 ans	56	94	150
Total	247	197	444

Tableau II
Répartition des prescriptions de la spécialité Atrium[®] établies en dehors d'un sevrage alcoolique ($n = 285$) selon les motifs médicaux déclarés par les prescripteurs

Motif médical de la prescription	Nombre de patients (%)
Troubles psychologiques + alcoolisme	27 (9,5 %)
Troubles psychologiques sans alcoolisme	54 (18,9 %)
Tremblements	201 (70,5 %)
Autres	3 (1,1 %)
Total	285

Tableau III
Répartition des prescriptions de la spécialité Atrium® établies en dehors d'un sevrage alcoolique ($n = 285$) selon la posologie et la durée du traitement préconisées par le médecin

	Posologie *							
	0,5	1 **	1,5	2	2,5	3	4	
Durée < 28 jours	2	3	2	3	0	3	0	13
Durée ≥ 28 jours	20	81	33	67	3	63	5	272
Total	22	84	35	70	3	66	5	285

* En nombre de comprimé(s) par jour.

** Un comprimé contient : fébarbamate 150 mg, difébarbamate 105 mg et phénobarbital 45 mg.

zostérienne, à des états démentiels voire à la prise de médicaments broncho-dilatateurs (l'initiative de la prescription avait pu appartenir, dans ces deux derniers cas, à un neurologue ou un pneumologue).

Les 3 cas isolés dans la catégorie « autres » étaient des affections neurologiques dans lesquelles la notion de tremblement n'était pas explicitement rapportée : sclérose en plaques et accident vasculaire cérébral hémorragique.

3. Les prescriptions hors sevrage alcoolique

L'examen plus particulier des prescriptions établies pour des motifs médicaux autres que le sevrage alcoolique ($n = 285$), montre là encore des durées de traitement en moyenne assez longues ($37,8 \pm 2,1$ jours).

Là aussi, la quasi-totalité des prescriptions (272/285 ; 95,4 %) étaient établies pour une durée supérieure ou égale à 28 jours.

Les bénéficiaires de ces prescriptions sont fréquemment très âgés (137/285 ont plus de 75 ans). La posologie moyenne était de 2 comprimés par jour.

Pour les durées supérieures à 28 jours, plus de 30 % ont une posologie supérieure ou égale à 3 comprimés par jour.

DISCUSSION

1. Limites de l'étude

L'analyse ne porte pas sur l'exhaustivité des prescriptions de la période étudiée puisque, pour des raisons techniques, il nous manque les données relatives aux soins prescrits aux assurés sociaux du régime agricole d'un département et aux affiliés des sections locales mutualistes de fonctionnaires de la région.

Évidemment le type même de l'enquête (recueil d'informations auprès des prescripteurs) expose aux biais d'interview (toutefois réduit ici par l'utilisation d'un questionnaire fermé) et surtout aux biais de mémoire et de véracité des déclarations.

L'enquête porte sur une courte période (trois mois) et n'a pas pris en compte la durée réelle des thérapeutiques médicamenteuses observées, dont certaines étaient continues depuis des mois voire des années.

2. L'impact des informations sur la pratique professionnelle

La décision de l'Agence du médicament de modifier substantiellement les conditions de l'AMM de Atrium® a contraint le fabricant à une information très large des professionnels de santé concernés (médecins, pharmaciens d'officine), compte tenu notamment de la toxicité hépatique de cette spécialité.

Cette situation offrait des conditions quasi expérimentales pour mesurer l'impact d'une telle information auprès des prescripteurs. Nous ignorons si le fabricant, au-delà de cette lettre-circulaire dictée par les circonstances, a relayé cette information par des démarches précises de son réseau de visiteurs médicaux.

Quoi qu'il en soit, les indications de l'AMM (qui figurent dans la monographie Vidal®) particulièrement claires et circonscrites (le sevrage alcoolique) ne sont pas encore familières aux prescripteurs un an après l'action d'information générale.

De la même façon, les recommandations de prudence dans le maniement de Atrium® chez les sujets âgés, et les limitations fixées dans la durée des prescriptions ne sont que peu suivies.

Cela n'est finalement guère étonnant. En effet, la prescription thérapeutique est un acte soumis à des influences diverses [10] et il n'existe pas de remède miracle pour obtenir dans des délais brefs un changement sensible des comportements et des pratiques professionnelles [11, 12, 13].

Du reste, parmi les méthodes visant à améliorer les performances des médecins (formation continue, recommandations de pratique clinique, conférences de consensus, audit, évaluation, etc.), celle qui consiste à adresser à ceux-ci une lettre impersonnelle (noyée dans une quantité d'autres...) sur un sujet, fût-il très important, est certainement une des moins efficaces [14].

Cela dit, il est bien établi que, plus l'âge avance, plus grande est la proportion de patients bénéficiant de psychotropes [15, 16] et plus grand est le risque iatrogène [17]. La prescription des barbituriques nécessite des précautions particulières chez ces patients en raison de leur sensibilité accrue à ces produits et de l'élévation de la demi-vie du fait des modifications de la bio-transformation hépatique liée à l'âge [18], au point que l'âge apparaît comme une contre-indication relative [19].

S'ajoute à cela, pour le produit en question, un risque documenté d'hépatotoxicité.

Les autorités sanitaires (l'Agence du médicament) et le fabricant ont, s'agissant d'Atrium[®], rempli leurs obligations d'information.

Tout ceci concourt à accroître la responsabilité du prescripteur en cas d'accident, d'autant plus grande que la prescription contestée n'aura pas respecté les indications du médicament et ses précautions d'emploi (principalement en terme de posologie et de durée maximale conseillée de traitement).

Comme le soulignent justement Biollaz et Buclin, « limiter, sauf cas exceptionnel, ses prescriptions aux indications officiellement reconnues, ce n'est pas abandonner sa liberté de prescripteur mais faire preuve de responsabilité et d'égard pour ses patients » [20].

Fort de ces constats et afin d'aider les médecins en ce sens, l'URCAM du Limousin a entrepris une information de plus grande ampleur autour de ce médicament.

Cette restitution d'information (collective et à visée strictement pédagogique) a eu pour destinataires, d'abord et avant tout, les médecins prescripteurs, en partenariat avec l'Union régionale des médecins libéraux, ainsi que le fabricant, les trois caisses nationales d'assurance maladie (régime général, régime agricole et professions indépendantes) et le centre régional de pharmacovigilance.

Un suivi sera réalisé pour mesurer l'impact de cette action d'information.

Les auteurs remercient tout les médecins-conseils du régime général, de la mutualité sociale agricole et de l'assurance maladie des professions indépendantes de la région Limousin qui ont participé à ce travail ainsi qu'aux agents du secrétariat de l'échelon local du service médical de la Haute-Vienne pour la mise en forme des résultats.

RÉFÉRENCES

1. Dorosz P. *Guide pratique des médicaments*. 20^e éd. Paris : Maloine.
2. Horsmans Y, Larrey D, Pessayre D, Degott C, Benhamou JP. L'hépatotoxicité de l'Atrium[®]. *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:648-52
3. Brocheriou I, Zafrani E S, Mavrier P. Hépatite aiguë imputable à l'Atrium[®]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:305-6
4. Cayla JM, Fandi L, Arnould P, Degott C, Gouffier E. Hépatite à l'Atrium 300[®] : une nouvelle observation. *Presse Med* 1995;24(35):1665.
5. Schneider S, Charles F, Chichmanian RM, Montoya ML, Rampal P. Hépatite aiguë associée à une stéatose microvésiculaire imputables à l'Atrium[®]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:1064-5.
6. Pariente EA, Mineur D. Hépatite d'allure auto-immune à l'Atrium[®]. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:485-6.
7. Horsmans Y, Lannes D, Pessayre D, Larrey D. Possible relationship between the Atrium[®]-induced hepatotoxicity and the genetic polymorphism in mephetoin oxidation. *Gastroenterology* 1991;100,5pt II:A 828.
8. Jobard JM, Ory JP, Alves T, Cleau D. Hépatite médicamenteuse au disulfiram par induction enzymatique due à l'Atrium[®]. *Ann Med Nancy Est* 1993;32,4:299-300.
9. Dukes M NG. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 13rd ed. Amsterdam : Elsevier 1996:152.
10. Simonet ML. La prescription thérapeutique : un acte sous influences. *Med Hyg* 1998;56:2073-7.
11. Oxman AD, Thomson MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets : a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Can Med Assoc J* 1995;153,10:1423-31.
12. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *NEngl J Med* 1993;329,17:1271-4.
13. Horder J, Bosanquet N, Stocking B. Ways of influencing the behaviour of general practitioners. *J Roy Coll Gen Pract* 1986;36:517-21.
14. Durieux P. Les actions de diffusion, de formation et d'encadrement. In : Jolly D (dir) *Comment améliorer les pratiques médicales. Approche comparée internationale*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1998.
15. Ohayon M, Caulet M, Lemoine P. Sujets âgés, habitudes de sommeil et consommation de psychotropes dans la population française. *L'Encéphale* 1996;22:337-50.
16. Parjoie R, Jacob N, Prieur JP, Bertrand C., Graille M. Les prescriptions médicamenteuses chez les sujets âgés de 70 ans et plus. *Rev Med Ass Maladie* 1994;3:94-108.
17. Gonthier R, Cathébras P, Delhomme M, Guy C, Dacosta A, Ecochard R, Queneau P, Ollagnier M, Rousset H. Iatrogénèse médicamenteuse à l'origine d'une hospitalisation après 70 ans. *Rev Med Interne* 1994;15,suppl 3:343.
18. Micromedex Vol 103 1st quarter 2000.
19. Dollery C. *Therapeutic Drugs*. Edinburgh : Churchill Livingstone : 1991.
20. Biollaz J, Buclin T. De la liberté de prescription. *Med Hyg* 1995; 53:872-4.