

La prescription hors autorisation de mise sur le marché des psychotropes chez l'enfant au Maroc

Mohamed Réda Sefrioui¹, Ibrahim Sbai¹, Mohammed Labrigui², Zineb Mehsas², Adil Belhachmi², Adnane Benmoussa¹, Soufiane Derraji²

¹ Laboratoire des sciences du médicament, recherche biomédical et biotechnologique, faculté de médecine et de pharmacie de Casablanca, université Hassan II Casablanca <r.sefrioui@hotmail.fr>

² Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, université Mohamed V Rabat

Résumé. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) est obligatoire avant de commercialiser un médicament. Cette autorisation assure que le médicament respecte la législation et la réglementation pharmaceutique en vigueur, et permet par atteste de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du médicament considéré. Les psychotropes, comme toutes les autres classes thérapeutiques, sont soumis à cette règle. Cependant, le nombre de médicaments psychotropes disposant d'une AMM chez l'enfant est très limité, et le médecin prescripteur se trouve très souvent dans des situations d'impasse thérapeutique et ainsi conduit à la pratique du « hors AMM », susceptible de l'exposer à des poursuites judiciaires. Nous avons interrogé 138 prescripteurs exerçant dans cinq grandes villes du Maroc ; 47,8 % d'entre eux prescrivent des psychotropes hors AMM chez l'enfant : cette modalité représentait 63,6 % des prescriptions d'antidépresseurs, 54,5 % de celles de neuroleptiques de deuxième génération, 18,2 % de ceux de première génération, 4,5 % des anxiolytiques, 4,5 % des psychostimulants et 4,5 % des thymorégulateurs. Tous les prescripteurs interrogés indiquent que la prise en charge thérapeutique des enfants par des psychotropes hors AMM améliore la qualité de vie de l'enfant concerné. Du fait de l'utilisation importante des psychotropes hors AMM chez l'enfant, et du peu de données disponibles dans ce contexte, la réalisation d'études supplémentaires, afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments en pédopsychiatrie, est nécessaire.

Mots clés : prescription, hors autorisation de mise sur le marché, psychotropes, enfant

Les psychotropes sont des médicaments « utilisés principalement pour leurs effets sur la conscience, l'humeur et la perception des environnements interne et externe » selon Kalant [1]. Delay, définit comme psychotrope (1957) « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ». Comme pour tout médicament, l'obtention d'une l'autorisation de mise sur le

marché (AMM) est obligatoire pour les médicaments psychotropes. Cette autorisation confère une assurance quant à un rapport bénéfice/risque positif pour le produit [2]. En pratique courante, le médecin doit veiller à respecter les indications établies par l'AMM. Néanmoins, le médecin se trouve fréquemment confronté à des situations d'impasse thérapeutique, qui le conduisent à envisager une prescription « hors AMM » de psychotropes. Cette situation procède du nombre très limité de médicaments psychotrope

disposant d'une AMM chez l'enfant, en raison des difficultés à réaliser des essais cliniques chez ces derniers. Le médecin est alors contraint à prescrire de nombreuses molécules en dehors des conditions établies par leur AMM. Les psychotropes sont la classe thérapeutique pour laquelle les prescriptions hors AMM sont les plus nombreuses en pédiatrie [3, 4].

L'usage d'un médicament en dehors de son AMM n'est interdit par aucun texte et n'est pas automatiquement condamnable. En effet, le médecin est libre de ses prescriptions et peut, sous son entière responsabilité, prescrire des médicaments hors AMM. Cependant, en cas d'événement indésirable, l'utilisation d'un médicament selon les indications de son AMM sera bien plus facile à défendre devant un juge que s'il a été employé en dehors de ses indications officielles [5-8]. L'article 8 du code de déontologie médicale (CDM) stipule que « *dans les limites fixées par la loi, et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance* » [9]. Le pharmacien, principal acteur de l'information du médicament, peut également voir sa responsabilité engagée lors de la délivrance d'un médicament hors AMM [10, 11]. La prescription hors AMM peut concerner la posologie, les modalités d'administration (rythme, voie), la durée de traitement, les indications du médicament, la forme galénique ou encore la dispensation à un âge différent de ceux prévus dans l'AMM [12, 13]. D'autres paramètres peuvent aussi être impliqués, comme la difficulté d'information des médecins, certains terrains physiologiques ou pathologiques particuliers (personnes âgées, femmes enceintes, maladies rares), les limites du référentiel AMM, la progression rapide des connaissances médicales et l'influence des laboratoires pharmaceutiques [12, 13].

Les psychotropes sont la classe thérapeutique qui comporte le plus de médicaments réservés à l'adulte et/ou contre-indiqués chez l'enfant [14]. En absence d'alternative, les pédiatres, les psychiatres et les pédopsychiatres sont ainsi couramment confrontés à la question du recours au hors AMM chez l'enfant [5]. Au Maroc, il existe très peu de données chiffrées sur la prescription hors AMM des psychotropes chez l'enfant. L'objectif de notre étude est d'évaluer le taux de prescription hors AMM des médicaments psychotropes chez des enfants âgés de 2 à 15 ans, et l'intérêt de cette prescription quant à l'amélioration de la qualité de vie chez ces enfants.

Méthodes

Nous avons mené une enquête auprès des professionnels de santé, prescripteurs de médicaments psychotropes hors AMM chez l'enfant. Nous avons inclus dans notre étude les pédiatres, psychiatres et pédopsychiatres

prescripteurs de psychotropes chez l'enfant âgé de 2 à 15 ans, exerçant dans le secteur public (centres hospitaliers universitaires ou centres hospitaliers régionaux) ou dans le secteur privé (clinique ou cabinets médicaux).

Il s'est agi d'une étude descriptive, rétrospective et transversale, étalée sur une durée de six mois, de janvier à juin 2018 et qui s'est déroulée dans cinq grandes villes du Maroc : Rabat, Casablanca, Fès, Meknès et Kenitra. Notre enquête a permis d'évaluer le taux de prescription hors AMM des médicaments psychotropes chez l'enfant, ainsi que l'intérêt de cette prescription vis-à-vis de l'amélioration de la qualité de vie de l'enfant.

La saisie, le traitement et l'analyse des données obtenues sont effectués grâce au logiciel Sphinx Declic.

Résultats

Nous avons interrogé 138 médecins exerçant au sein de cinq villes du Maroc : Fès, Meknès, Kenitra, Rabat et Casablanca. La région Rabat/Salé est celle présentant le plus grand effectif de réponses (43,5 %), suivi de Fès (30,4 %), Meknès (15,2 %), Kenitra (6,5 %) et Casablanca (4,3 %). Parmi les médecins interrogés, 69,6 % exercent dans le secteur privé et 30,4 % dans le secteur public (centres hospitaliers universitaires [CHU], centres hospitaliers régionaux [CHR] et centres universitaires psychiatriques).

Parmi les médecins interrogés, 58,7 % sont psychiatres, 21,7 % sont pédiatres, 6,5 % sont pédopsychiatres et 13 % sont à la fois psychiatres et pédopsychiatres. Parmi ces médecins, 47,8 % prescrivent des médicaments psychotropes hors AMM chez l'enfant. Les médecins étant à la fois psychiatres et pédopsychiatres sont ceux qui prescrivent le plus de psychotropes hors AMM chez l'enfant (83,3 %) (figure 1). Les antidépresseurs sont les médicaments les plus prescrits (63,6 %), suivis des neuroleptiques de deuxième génération (54,5 %), de ceux

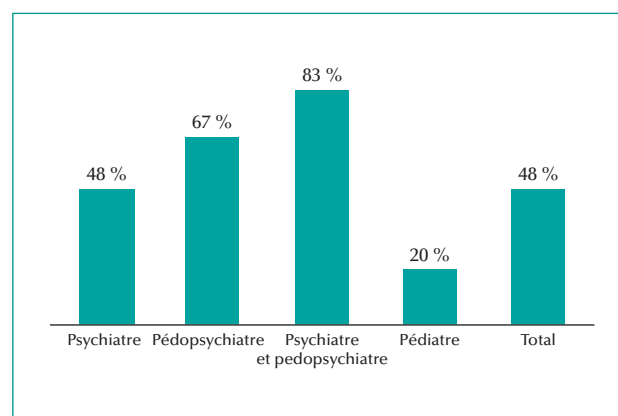


Figure 1. Taux de prescription des psychotropes en hors AMM chez l'enfant en fonction du statut du prescripteur.

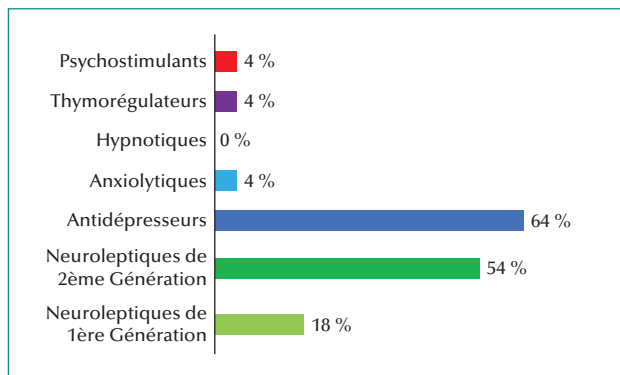


Figure 2. Répartition des psychotropes prescrits hors AMM chez l'enfant.

de première génération (18,2 %) puis des anxiolytiques, des psychostimulants et des thymorégulateurs (4,5 % chacun). En revanche, les hypnotiques ne sont jamais prescrits hors AMM chez l'enfant (figure 2).

Selon les médecins interrogés :

- 63,6 % des prescriptions hors AMM de psychotrope chez l'enfant correspondent à une pathologie non couverte par l'AMM,
- 40,9 % à une indication validée uniquement chez l'adulte,
- 22,7 % à une indication en pédiatrie pour une catégorie d'âge supérieur,
- 4,5 % à une durée de traitement supérieure à celle donnée dans l'AMM (figure 3).

Parmi les médecins prescripteurs, 86,4 % adaptaient la posologie à l'enfant :

- 52,6 % adaptaient la posologie à son âge, à son état général et à son poids,
- 21,1 % adaptaient la posologie à l'âge, à l'état général, au poids et à d'autres critères,
- 5,2 % ne prenaient en considération que le poids de l'enfant,
- 10,5 %, son poids et son âge,
- 5,3 % le poids et l'état général,
- 5,3 % l'âge et l'état général de l'enfant (5,3 %) (figure 4).

Selon 50 % des prescripteurs de psychotrope hors AMM, les enfants les plus concernés sont de sexe masculin. Pour 4,5 % des médecins interrogés, au contraire, ce sont ceux de sexe féminin, et, pour 45,5 %, les deux sexes sont également intéressés.

D'après cette étude, la prescription hors AMM des médicaments psychotropes concerne en premier lieu les enfants âgés de 10 à 15 ans (81,8 %), suivis de ceux de 5 à 10 ans (50 %) puis de 2 à 5 ans (18,2 %).

En termes de tolérance, la prescription hors AMM de psychotropes chez l'enfant est sans risque, selon la

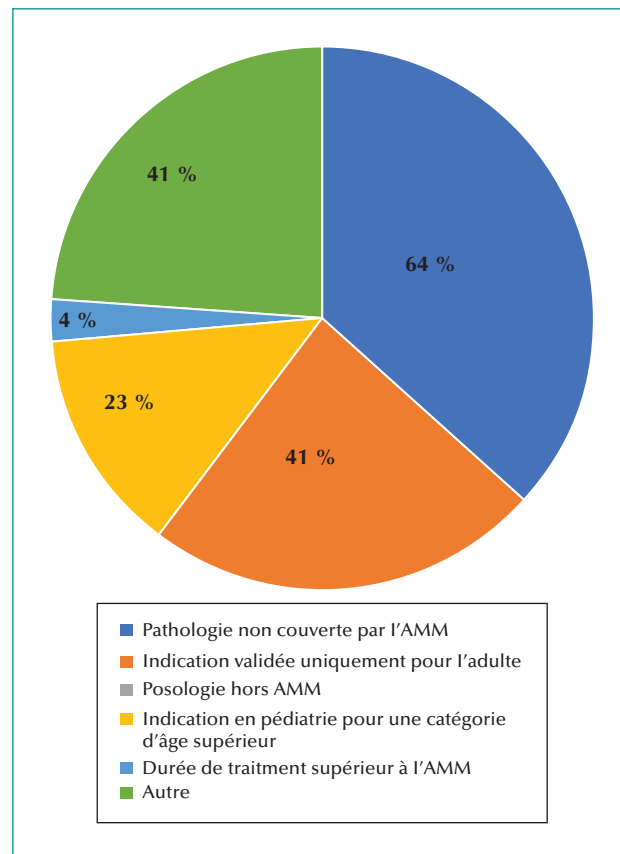


Figure 3. Motifs de la prescription des psychotropes en hors AMM chez l'enfant.

grande majorité des prescripteurs (77,3 %), mais elle peut, selon les 22,7 % restants, exposer le sujet à un risque. En matière de pharmacovigilance, 54,5 % des médecins interrogés n'ont jamais constaté d'effet indésirable des médicaments psychotropes prescrits chez l'enfant en hors AMM, mais 45,5 % ont, à l'inverse, signalé l'apparition d'un effet indésirable suite à une telle prescription. Ces effets indésirables ne sont pas graves, selon les mêmes prescripteurs. Tous les prescripteurs ont confirmé une nette amélioration de la qualité de vie des enfants suite à leur prise en charge par des psychotropes hors AMM.

Discussion

Notre étude a révélé qu'un nombre important de médecin prescrivait des psychotropes hors AMM chez l'enfant, puisque 47,8 % des praticiens interrogés ont confirmé cette pratique. Les antidépresseurs sont la famille de psychotropes la plus prescrite hors AMM chez l'enfant, alors que les hypnotiques ne le sont jamais. Une étude

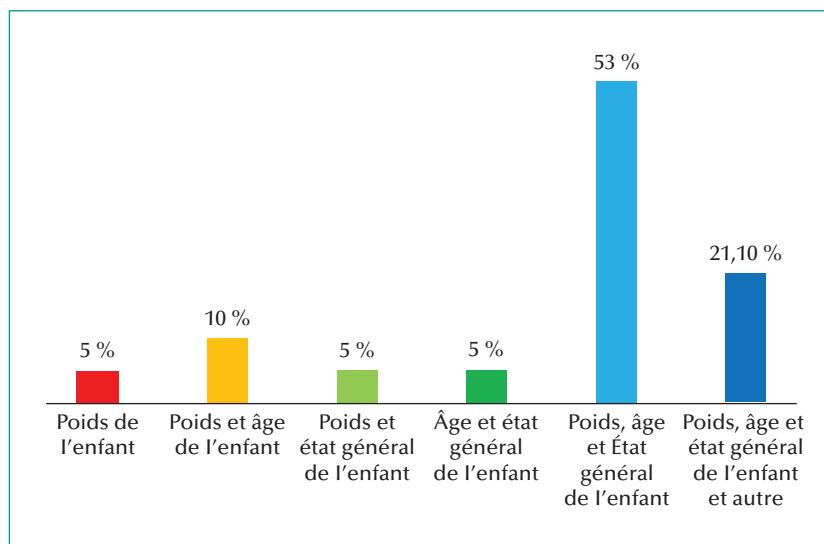


Figure 4. Répartition des adaptations posologiques établies par les prescripteurs.

réalisée par Winterfeld *et al.* (2009) a montré que 68 % des psychotropes sont prescrit en hors AMM. Les prescriptions hors AMM par classe thérapeutique étaient : antiparkinsoniens (100 %), hypnotiques (100 %), antidépresseurs (92 %), antipsychotiques (69 %), anxiolytiques (65 %), antiépileptiques (51 %) et psychostimulants (30 %) [8]. En 2005, Hugtenburg *et al.* ont réalisé une étude auprès de 316 pédopsychiatres aux Pays-Bas. Les prescriptions hors AMM variaient entre 19 % pour les antipsychotiques et 71 % pour les antidépresseurs [15]. D'après une autre étude, réalisée en 2006 par Cuzzolin *et al.*, près de 50 % des médicaments prescrits en pédiatrie le sont hors AMM. L'utilisation hors AMM des antipsychotiques est particulièrement fréquente chez l'enfant et les patients déments. Ainsi, les antipsychotiques représenteraient au moins 60 % de la totalité de ces prescriptions [16]. Selon la plupart des études, les antidépresseurs et les antipsychotiques sont les classes thérapeutiques les plus prescrites hors AMM chez l'enfant. Ces résultats sont similaires à ceux de notre étude.

La gamme des psychotropes ayant une AMM chez l'enfant et l'adolescent est très limitée [8], en raison des contraintes qui s'exercent sur les essais cliniques chez l'enfant. Les critères de prescription hors AMM des psychotropes chez l'enfant sont variables, selon les prescripteurs. Selon 63,6 % de ceux que nous avons interrogés, elles sont motivées par une pathologie non couverte par l'AMM ; pour 40,9 %, il s'agit d'indications validées uniquement pour l'adulte ; pour 22,7 %, d'indications pour une catégorie d'âge supérieure ; pour 4,5 %, d'une durée de traitement supérieure à l'AMM. Selon l'étude réalisée par Winterfeld, les motifs de prescription hors AMM les plus fréquents sont l'absence d'informations

spécifiques en pédiatrie (37 %), une pathologie non couverte par l'AMM (24 %), une indication validée uniquement pour les adultes (16 %), une dose hors AMM (7 %), l'utilisation d'un médicament reconditionné (5 %), une indication en pédiatrie pour une catégorie d'âge supérieure (4 %), l'utilisation d'une préparation hospitalière (4 %), une contre-indication (2 %) et l'utilisation d'un médicament en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (1 %) [8]. Une autre étude, qui a porté sur l'analyse de 116 prescriptions au sein d'un centre hospitalier, a révélé que 36,5 % sont hors AMM car l'indication est validée uniquement chez l'adulte, 25 % car la pathologie n'est pas couverte par l'AMM, 19,6 % car la durée de traitement est supérieure à celle indiquée dans l'AMM, 12,2 % car la posologie dépasse celle recommandée et 6,7 % car l'indication existe en pédiatrie, mais dans une catégorie d'âge supérieure [17]. L'ensemble de ces résultats montrent bien une insuffisance de données relative à l'efficacité et la sécurité des médicaments psychotropes.

Selon les résultats de notre étude, 86,4 % des prescripteurs adaptaient la posologie chez l'enfant, lors d'une prescription hors AMM. La plupart (52,6 %) adaptaient la posologie à l'âge, à l'état général et au poids de l'enfant. Selon une étude réalisée par Perraudin *et al.*, il est important de tenir compte du poids et de la répartition masse grasse/masse maigre, variable selon l'âge de l'enfant, pour éviter un risque de sur- ou de sous-dosage [18]. Il est difficile d'adapter la posologie chez l'enfant, la pharmacocinétique des médicaments différant entre l'enfant et l'adulte [18]. Les enfants les plus concernés par la prescription des psychotropes hors AMM sont de sexe masculin, selon 50 % des prescripteurs. Ces enfants

sont majoritairement âgés de 10 à 15 ans (81,8 %). Selon une étude réalisée au Canada, en 2007, 12 % de toutes les prescriptions d'antipsychotiques par des pédo-psychiatres étaient destinées aux enfants âgés de moins de 9 ans [19].

En termes de tolérance, la prescription des psychotropes hors AMM chez l'enfant est une prescription sans risque pour la grande majorité des prescripteurs (77,3 %), et 54,5 % d'entre eux n'ont jamais constaté d'effets indésirables dans ce cadre. En revanche, 45,5 % des prescripteurs ont signalé l'apparition d'au moins un effet indésirable suite à une prescription de cet ordre. Les études portant sur la tolérance des médicaments chez l'enfant ne montrent pas une incidence différente de celle de l'adulte [20]. Cependant, certains effets indésirables sont spécifiques ou plus sévères chez l'enfant [21].

En dernier lieu, nous nous sommes intéressés à l'intérêt du recours aux médicaments psychotropes prescrits hors AMM chez l'enfant. Dans ce contexte, la totalité des prescripteurs interrogés dans notre étude ont constaté une amélioration de la qualité de vie de ces enfants. La comparaison avec les rares études du même type est difficile à faire. La conclusion est néanmoins chaque fois la même : les médicaments psychotropes autorisés chez les moins de 15 ans sont trop peu nombreux, et les RCP ne livrent que peu d'informations concernant de rares essais cliniques.

Conclusion

Les résultats de notre étude révèlent l'importante utilisation des psychotropes hors AMM chez l'enfant. Elle a mis en évidence les difficultés rencontrées par les médecins pris entre les AMM insuffisantes et des patients nécessitant la prescription de psychotropes. Les prescripteurs sont ainsi conduits à une prise de risques, notamment de poursuite judiciaire, en vue d'améliorer la qualité de vie des enfants. Les psychiatres marocains se trouvent confrontés à un cruel manque de données concernant ces médicaments et leur utilisation chez la population pédiatrique. Ce qui les amène à se référer aux recommandations étrangères (françaises, pour la plupart), qui permettent de combler les lacunes et les besoins de la psychiatrie marocaine. Un certain nombre de précautions sont néanmoins à prendre en compte devant toute prescription hors AMM. Il est primordial de s'assurer de l'absence de médicament psychotrope disposant d'une AMM chez l'enfant [5]. Lors de la prescription, il est impératif de justifier son choix par des données scientifiques, et de les reporter sur le dossier du patient. Il est également important d'obtenir l'accord parental devant une telle

situation [5]. Après la prescription, il faudra assurer un suivi régulier de l'enfant [22, 23].

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Kalant H, Roschlau WH. *Principles of medical pharmacology*. New York : Oxford University Press.
2. Dumarcet N. Tarification à l'activité (T2A) et référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants en médecine interne. *Rev Med Interne* 2008 ; 29(2):84-6.
3. Tancrez M. Les prescriptions médicamenteuses hors AMM en pédiatrie. Thèse d'exercice: Pharmacie. Lille 2 : 2001.
4. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000 ; 83(6):502-5.
5. Bacquère C, Chaltiel T, Nguyễn P. Prescrire hors AMM en pédopsychiatrie. *Inf Psychiatr* 2005 ; 81 : 225-30.
6. Claudot F, Juillièrè Y, Coudane H. Recommandations et autorisation de mise sur le marché : quel impact médico-légal ? *Arch Mal Cœur Vaiss Pratique* 2007 ; 100(12):1003-5.
7. Maillols-Perroy AC, Tillet Y. La loi de réforme de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé en France : effet d'annonce, renforcement ou bouleversement ? *Thérapie* 2012 ; 67 (1):1-10.
8. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, et al. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr* 2009 ; 16(9):1252-60.
9. Debrix I. Good medication usage in hospitals: results of an independent expert and multidisciplinary study of antineoplastic agents. *Rev Pneumol Clin* 2005 ; 61(4 Pt 2):4S36-8.
10. Bégué D. La prescription de médicament hors AMM. *Med Droit* 2003 ; 2003(60):85-94.
11. Pellerin P, Elefant E. Medication and pregnancy counseling, an uncomfortable role for the retail pharmacists. *Ann Pharm Fr* 2004 ; 62 (4):253-9.
12. Autret-Leca E., Bensouda-Grimaldi L., Le Guellec C. et al. L'enfant et les médicaments : application à la prescription en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2006 ; 13:181-5.
13. Vidal Recos. Prescription et populations particulières: Médicaments en pédiatrie. [En ligne] disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/2735/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_en_pediatrie/arbre_decisionnel/ Consulté le 16 Mai 2019
14. Combeau D, Fontan JE, Brion F. Analyse du livret thérapeutique d'un hôpital pédiatrique. *J Pharm Clin* 1999 ; 18(1):5-10.
15. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH. Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. *Acta Paediatr* 2005 ; 94(10):1484-7.

16. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006 ; 5(5):703-18.

17. Aurélie F. *Les prescriptions hors AMM des psychotropes en pédopsychiatrie état des lieux au centre hospitalier le Vinatier*. Lyon : Université Claude Bernard.

18. Perraudin M, Coulon S, Willoquet G, et al. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie. *Info Psychiatr* 2018 ; 94 : 101-7.

19. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, et al. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and

developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007 ; 52(6):363-8.

20. Effets indésirables des médicaments : chez les enfants aussi. *Rev Prescrire* 2006 ; 26 : 193.

21. Vidal. . *Dictionnaire Vidal 2017*, 92^e édition, Issy-les-Moulineaux : Vidal.

22. Laget J. Prescription de psychotropes chez l'adolescent. *Rev Med Suisse* 2000 ; 120 : 117-22.

23. Rochet T, et al. Psychotropic drugs in child and adolescent psychiatry. *Ann Pediatr* 1993 ; 40(9):555-63.