

Utilisation des médicaments hors autorisation de mise sur le marché en pédiatrie : une étude prospective

Youssef Moutaouakkil^{1,2}, Rachid el Jaoudi¹, Samira Serragui¹,
Yasmina Tadlaoui², Badr Adouani¹, Yahia Cherrah¹, Jamal
Lamsaouri², Yassir Bousliman¹

¹ Laboratoire de pharmacologie-toxicologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc

² Pôle pharmacie, hôpital militaire d'instruction Mohamed V, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V de Rabat, Maroc
<youssefmoutaouakkil@yahoo.fr>

La prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) est une pratique peu médiatisée, mais d'usage courant dans de nombreux pays, notamment en pédiatrie. L'objectif de cette étude était de quantifier et de caractériser la prescription hors AMM en pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. *Méthodes.* Un enregistrement prospectif des prescriptions médicales du service pédiatrique a été effectué pendant six mois, du 1^{er} juin à 31 décembre 2017, dans le pôle pharmacie de l'établissement. Les données concernaient les patients (sexe, âge et poids) et les prescriptions médicamenteuses (dénomination commune internationale [DCI], dose, fréquence d'administration, voie d'administration et indication). Les médecins y spécifiaient l'indication de chaque prescription. Chaque prescription a été analysée *a posteriori* pour vérifier son adéquation avec l'AMM. *Résultats.* Au total, 120 enfants, 41,7 % de garçons et 58,3 % de filles sont inclus dans notre étude. Leur âge variait entre 4 jours et 18 ans (moyenne 5,4 ans \pm 3,5). Sur les 120 patients étudiés, soixante-dix-sept (64,17 %) ont reçu au moins un médicament, comprenant un total de 127 médicaments prescrits et cinquante-quatre principes actifs différents. Dans notre étude, il y avait une prévalence de 23,6 % des prescriptions hors AMM. Sur les 127 médicaments prescrits, 23,6 % (trente) étaient hors AMM. La raison principale de la prescription de médicaments hors AMM était le dosage utilisé (33 %), l'âge du patient (27 %), l'indication thérapeutique (23 %) et la fréquence de l'utilisation des médicaments (17 %). Dans 7 % des cas, il n'y avait pas d'information disponible sur le dosage et la fréquence prescrite. Selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique, les prescriptions médicamenteuses hors AMM comprenaient principalement (27 %) des médicaments appartenant à la classe des anti-infectieux à usage systémique, 3 % de médicaments de système respiratoire, 10 % de médicaments de système nerveux et 7 % de médicaments agissant sur le système musculosquelettique. Sur les 127 substances actives prescrites, 23 % ont été utilisés hors AMM à un moment donné. Les cinq substances actives les plus fréquemment prescrites étaient aussi les plus prescrites fréquemment hors AMM : amoxicilline (7 %) seul ou en combinaison avec de l'acide clavulanique (20 %), le salbutamol (27 %), le paracétamol (10 %) et le diclofénac (7 %). *Conclusion.* Il est important de fournir aux médecins plus de données sur le rapport bénéfice-risque de la prescription hors AMM et sur les indications approuvées dans le résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments les plus utilisés de cette façon.

Mots clés : prescription, médicaments, autorisation de mise sur le marché (AMM), prescription hors autorisation de mise sur le marché, pédiatrie, enfant

L'utilisation des médicaments s'appuie sur les termes de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ce document fixe le cadre,

les limites et les modalités d'un usage assurant un rapport bénéfice/risque positif, sur la base d'une méthodologie rigoureuse d'évaluation des

mt

Tirés à part : Y. Moutaouakkil

données précliniques, pharmacologiques et cliniques. Ces informations sont fournies par le fabricant au moment de la mise sur le marché, puis complétées par les données issues de l'usage en situation réelle [1]. Pour autant, l'utilisation des médicaments en dehors du cadre de leur AMM existe de longue date. Comme l'actualité l'a montré, la prescription hors AMM est une question de santé publique au carrefour de nombreuses problématiques juridiques. Elle est en effet au cœur de principes essentiels du droit de la santé comme la liberté de prescription des médecins, la régulation des produits de santé ou encore la responsabilité des acteurs de santé.

La prescription hors AMM est définie comme la décision volontaire du médecin d'utiliser un médicament de manière non conforme aux mentions officielles [2], c'est-à-dire en dehors des mentions légales figurant dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Le but en est d'apporter un véritable bénéfice thérapeutique au patient [3]. Elle peut concerner la posologie, les modalités d'administration (rythme et voie), la durée de traitement, les indications du médicament, la forme galénique ou encore l'utilisation chez un patient d'âge différent de ce qu'indiqué dans l'AMM [4, 5].

Ces prescriptions hors AMM sont fréquentes à l'hôpital, notamment en pédiatrie [6, 7]. L'investigation clinique des médicaments en pédiatrie est actuellement réglementée aux niveaux international (ICH¹ E11) et européen (EC N° 1902/2006), qui définissent les exigences spécifiques pour protéger les enfants, tout en encourageant la recherche et le développement de médicaments [8, 9]. Néanmoins, la plupart des médicaments actuellement sur le marché ont été approuvés à ces règlements, et n'ont donc jamais été formellement étudiés dans la population pédiatrique. Cela conduit à la multiplication des utilisations de ces médicaments hors AMM [7, 10, 11].

L'objectif de la présente étude était de quantifier et de caractériser la prescription hors AMM en pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V De Rabat.

Méthodes

Un enregistrement prospectif des prescriptions médicales du service pédiatrique a été effectué pendant six mois, du 1^{er} juin au 31 décembre 2017, dans le pôle pharmacie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Les données concernaient les patients (sexe, âge et poids) et les prescriptions médicamenteuses (dénomination commune internationale [DCI], dose, fréquence et voie d'administration). Les médecins y spécifiaient également l'indication de chaque prescription.

Chaque prescription a été analysée a posteriori pour vérifier son adéquation avec l'AMM. Ont été considérées comme des prescriptions hors AMM :

- l'administration à une dose ou à une fréquence non spécifiée par l'AMM,
- l'utilisation en dehors de l'indication de l'AMM ou quand celle-ci était validée uniquement chez l'adulte,
- l'utilisation dans une tranche d'âge non conforme ou en l'absence de données pédiatriques ou en cas de contre-indication,
- l'utilisation de préparations hospitalières, de médicaments reconditionnés (conditionnement réadapté à une prise pour l'enfant ou l'adolescent, e.g., demi-comprimé) ou de médicaments en autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Chaque prescription a été comparée aux données disponibles dans le dictionnaire Vidal 2006. Les médicaments ont été classés selon l'International Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index (ATC). Les classes d'âge utilisées dans cette analyse étaient celles préconisées par l'Agence européenne du médicament (EMA) pour les essais cliniques : nouveau-nés (0 à 28 jours), nourrissons (28 jours à 24 mois), enfants (2 à 11 ans) et adolescents (> 11 ans).

Résultats

Au total, 120 enfants, 41,7 % de garçons et 58,3 % de filles, ont été inclus dans notre étude. Leur âge variait entre quatre jours et dix-huit ans (moyenne $5,4 \pm 3,5$ ans), dont 1,7 % de nouveau-nés, 26,3 % de nourrissons, 54,2 % d'enfants et 15,8 % d'adolescents.

Sur les 120 patients étudiés, soixante-dix-sept (64,2 %) ont reçu au moins un médicament, pour un total de 127 médicaments prescrits et de cinquante-quatre principes actifs différents. Le nombre de médicaments prescrits variait entre un et cinq, avec une moyenne de $1,4 \pm 0,65$ médicament par patient. La plupart des prescriptions étaient pour les enfants (70,1 %). Aucun des deux nouveau-nés n'a bénéficié de prescription médicamenteuse.

Selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique, les prescriptions médicamenteuses comprenaient 19,7 % de médicaments appartenant à la classe des anti-infectieux à usage systémique, 19,7 % de médicaments du système respiratoire, 18,9 % de médicaments du système nerveux et 16,5 % de médicaments agissant sur le système musculosquelettique (figure 1).

Les principes actifs les plus souvent prescrits étaient le paracétamol ($n = 24/127$, 18,9 %), le diclofénac ($n = 16/127$, 12,6 %), l'amoxicilline ($n = 8/127$; 6,3 %), l'amoxicilline-clavulanate ($n = 17/127$, 13,4 %) et le salbutamol ($n = 20/127$, 15,7 %) (figure 2).

¹ Pour International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.

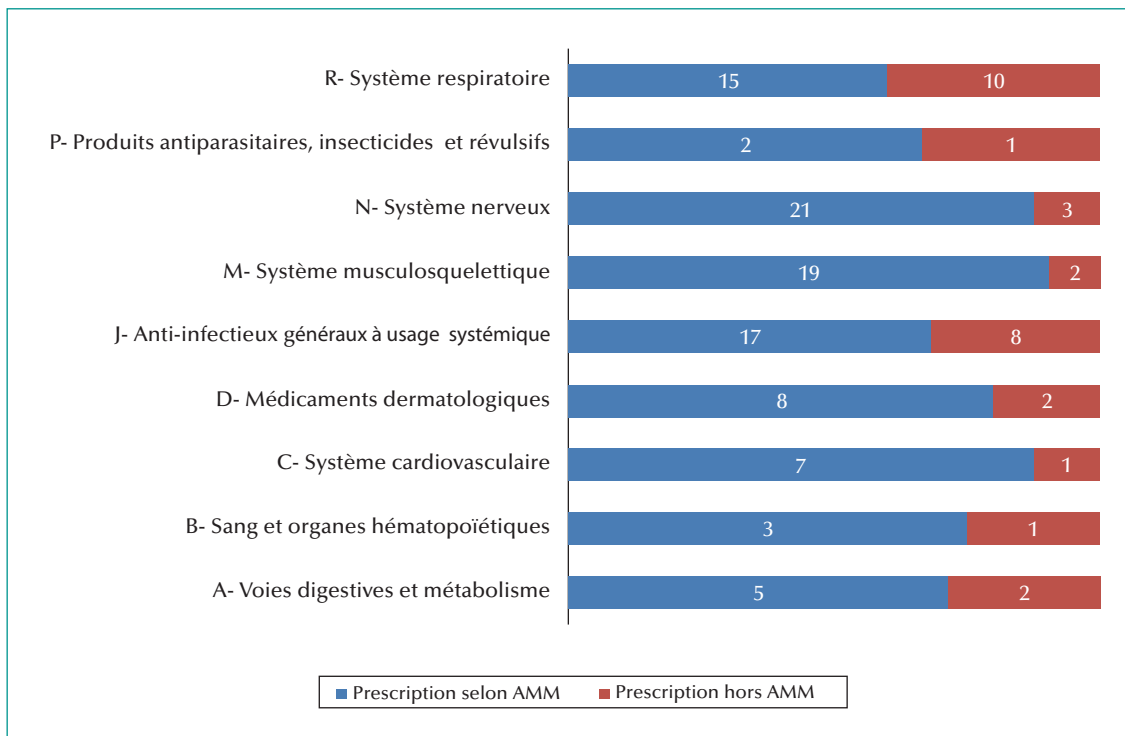


Figure 1. Classes thérapeutiques (système de classification ATC) des médicaments les plus souvent prescrits.

Prévalence de la prescription hors autorisation de mise sur le marché

Dans notre étude, 23,6 % des prescriptions étaient hors AMM.

Dans le groupe de soixante-cinq enfants ayant reçu une prescription médicale, 54 % ont reçu au moins un médicament hors AMM (95%IC : [45,0-71,6]).

Les principales raisons de la prescription hors AMM étaient (tableau 1) :

- pour les nourrissons et les adolescents : l'âge du patient,
- pour les nourrissons et les enfants : la dose de médicament utilisée.

Sur les 127 médicaments prescrits, 23,6 % (trente) étaient hors AMM.

Les raisons de la prescription hors AMM étaient : le dosage utilisé (33,3 %), l'âge de patient (26,7 %), l'indication thérapeutique (23,3 %) et la fréquence de

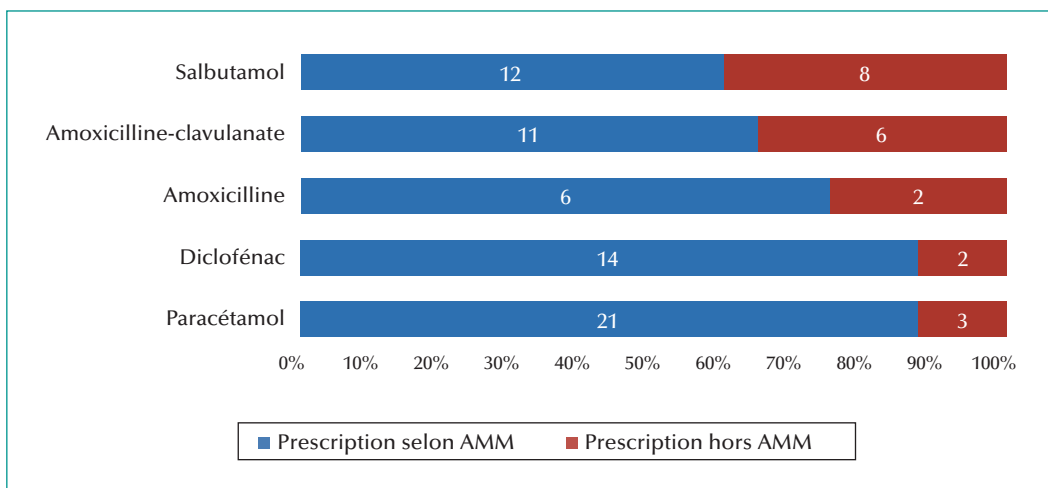


Figure 2. Proportion de toutes les prescriptions pour une utilisation hors AMM.

Tableau 1. Les principales raisons de la prescription hors AMM, par groupe d'âge.

Les groupes d'âge	Étude pédiatrique population n (%)	Population pédiatrique qui a reçu une prescription médicale n (%)	Population pédiatrique qui a reçu une prescription médicale hors AMM n (%)	Raison principale pour une prescription médicale hors AMM
Nouveau-nés	2 (1,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Nourrissons	34 (26,3 %)	16/34 (47,0 %)	7/16 (43,7 %)	Âge (45,0 %) Dose (30,0 %)
Enfants	65 (54,2 %)	60/65 (92,3 %)	35/60 (58,3 %)	Dose (25,7 %)
Adolescents	19 (15,8 %)	12/19 (63,1 %)	5/12 (41,7 %)	Âge (50,0 %)

l'utilisation des médicaments (16,7 %). Aucun des médicaments n'était utilisé hors AMM pour une modification de la voie d'administration.

Dans 6,7 % des cas, l'information sur le dosage et la fréquence prescrite n'était pas disponible.

Selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique, les prescriptions médicamenteuses hors AMM comprenaient principalement (26,7 %) des médicaments appartenant à la classe des anti-infectieux à usage systémique, 3,3 % de médicaments du système respiratoire, 10 % des médicaments de système nerveux et 6,7 % des médicaments agissant sur le système musculosquelettique (figure 1).

Sur les 127 substances actives prescrites, 23,6 % ont été utilisés hors AMM à un moment ou à un autre. Les cinq substances actives les plus fréquemment prescrites étaient aussi les plus prescrites fréquemment hors AMM : amoxicilline (6,7 %) seul ou en combinaison avec de l'acide clavulanique (20,0 %), le salbutamol (26,7 %), le paracétamol (10,0 %) et le diclofénac (6,7 %) (figure 2). Les raisons des prescriptions hors AMM sont indiquées dans le tableau 2.

Discussion

La prescription hors AMM est un phénomène peu médiatisé, mais de pratique courante dans de nombreux

pays, notamment en pédiatrie. Les raisons pouvant la motiver sont diverses, et bien souvent révélatrices d'intérêts contradictoires entre les différents acteurs.

Dans notre étude, 23,6 % des prescriptions étaient hors AMM, et 53,8 % des enfants ayant reçu une prescription médicale ont reçu au moins un médicament hors AMM. Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études : en 2002, dans le sud-ouest de la France, Horen observe 42 % de patients exposés à au moins une prescription hors AMM [12]. Dans une autre étude, faite aux États-Unis, Bazzano note que 62 % des consultations externes en pédiatrie comprenaient des prescriptions hors AMM [13]. D'autres études rapportent des taux d'utilisation hors AMM compris entre 60 et 90 %, mais ces valeurs intègrent les médicaments prescrits lors de l'hospitalisation [14, 15].

En ce qui concerne la distribution des prescriptions par groupes âge, la fréquence des médicaments prescrits augmente avec l'âge, cependant que le nombre de prescriptions hors AMM diminue (tableau 1). Cela signifie que les jeunes enfants sont les plus susceptibles de recevoir un médicament prescrit hors AMM. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études. Le traitement médicamenteux chez les enfants de moins de 2 ans est particulièrement délicat, du fait du manque de preuves quant à la sécurité et à l'efficacité des médicaments dans cette population, chez qui il n'existe pas d'essais cliniques [16-18].

Tableau 2. Les médicaments les plus fréquemment prescrits hors AMM et les raisons de cette prescription.

Médicament	Raison de la prescription médicale hors AMM (%)			
	Indication	Âge	Dose	Fréquence de l'utilisation
Amoxicilline-acide clavulanique	67,2	2,5	17,6	12,7
Paracétamol	0,0	64,2	29,8	6,0
Amoxicilline	15,0	21,0	32,6	31,4
Diclofénac	0,0	42,8	17,4	39,8
Salbutamol	50,0	20,2	29,8	0,0

Dans notre étude, 23,6 % des médicaments prescrits sont utilisés hors AMM. Plusieurs études, menées dans diverses régions du monde, montrent des taux de prescription hors AMM similaires, voire supérieurs à ceux que nous rapportons [19-27]. Ces études ont enregistré des prescriptions hors AMM de médicaments de la classe ATC des « anti-infectieux à usage systémique », et de celle du « système respiratoire » avec des taux élevés [19-27].

La raison la plus fréquente de prescription hors AMM était l'utilisation d'une dose non approuvée. L'ajustement de la dose est requis même dans les médicaments avec indication pédiatrique, en raison de différences pharmacocinétiques avec cette population.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de certains médicaments pédiatriques spécifient des intervalles posologiques larges – par exemple « moins ou plus de 12 ans ». Les médecins ajustent donc la dose en fonction du poids, la prescription se trouvant ainsi *de facto* hors AMM, pour ne pas avoir respecté les recommandations du RCP. Un exemple est emblématique de cette situation clinique : le salbutamol, prescrit dans 26,7 % des cas à une dose différente de celle recommandée dans le RCP.

Pour autant, la raison la plus fréquente de l'utilisation hors AMM du salbutamol était une prescription non indiquée dans le RCP.

Les indications thérapeutiques du salbutamol approuvées dans le RCP se limitent au traitement symptomatique des asthmes aigus graves et au traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte. Pourtant, dans notre étude, nous avons observé une prescription fréquente de salbutamol pour d'autres épisodes respiratoires, tels que la toux et la bronchiolite. En 2010, la Société respiratoire européenne a pris acte que le salbutamol est largement utilisé chez les enfants de moins de 2 à 6 ans et pour d'autres indications que celles prévues dans le RCP : bronchiolite, bronchectasie, toux chronique, etc. [28].

Parmi les médicaments utilisés hors AMM, figurent l'amoxicilline (6,7 %), seul ou en combinaison avec de l'acide clavulanique (20,0 %).

Ce peut être expliqué par une méconnaissance, chez le médecin, des propriétés et des caractéristiques des antibiotiques approuvés dans le RCP. À plusieurs reprises, cet antibiotique a été prescrit à des doses sous-thérapeutiques, ce qui peut engendrer des résistances bactériennes. Dans le cas du paracétamol et du diclofénac, bien que la dose de 50 mg/kg/j de paracétamol soit inférieure à la dose autorisée dans la plupart des pays. Diclofénac est généralement autorisé à partir de 6 ans pour une indication de rhumatismes inflammatoires ; son utilisation n'est en revanche pas approuvée chez les enfants de moins de 6 ans.

Conclusion

La prescription hors AMM est une pratique courante à l'hôpital, notamment en pédiatrie. Il est nécessaire de fournir aux médecins plus de données sur le rapport bénéfice-risque de la prescription hors AMM et sur les indications approuvées dans le RCP pour les médicaments les plus concernés par cette pratique.

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

Références

1. 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.
2. Picard D, Carvalho P, Bonnavia C, et al. Évaluation des prescriptions hors AMM en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol* 2008 ; 130(5) : 507-10.
3. Elfarji A. *Les prescriptions hors autorisation de mise sur le marché*. 2013. Thèse de doctorat.
4. 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(2) : 181-5.
5. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, et al. Évaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer* 2005 ; 92(5) : 498-500.
6. 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.
7. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005 ; 164(9) : 552-8.
8. Guidance ICH. E11: "Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population" (CPMP/ICH/2711/99) [on-line]. 2012.
9. *Amending Regulation EC No 1902/2006 on medicinal products for paediatric use* [on-line]. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1902/reg_2006_1902_en.pdf.
10. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol* 2003 ; 17(3) : 281-99.
11. 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(2) : 181-5.
12. Horen B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 54(6) : 665.
13. Bazzano ATF, Mangione-Smith R, Schonlau M, et al. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr* 2009 ; 9(2) : 81-8.
14. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly* 2006 ; 136(13-14) : 218.

15. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, *et al.* Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther* 2009 ; 34(3) : 277-87.
16. Knopf H, Wolf I-K, Sarganas G, *et al.* Off-label medicine use in children and adolescents: results of a population-based study in Germany. *BMC Public Health* 2013 ; 13(1) : 631.
17. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, *et al.* Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics* 2015 ; 135(1) : 49-58.
18. Mir AN, Geer MI. Off-label use of medicines in children. *Int J Pharm Sci Res* 2016 ; 7(5) : 1820.
19. Sutherland JS, Hirsch R, , Beekman III RH. . Pediatric interventional cardiology in the United States is dependent on the off-label use of medical devices. *Congenit Heart Dis* 2010 ; 5(1) : 2-7.
20. Palčevski G, Skočibušić N, Vlahović-Palčevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 ; 68(7) : 1073-7.
21. Oguz SS, Kanmaz HG, Dilmen U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. *Int J Clin Pharm* 2012 ; 34(1) : 136-41.
22. Ballard CDJ, Peterson GM, Thompson AJ, *et al.* Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health* 2013 ; 49(1) : 38-42.
23. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil : off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp* 2012 ; 36(4) : 180-6.
24. Basak R, McCaffrey DJ. Hospital pharmacists' perceived beliefs and responsibilities in indication-based off-label prescribing. *Int J Clin Pharm* 2018 ; 40(1) : 36-40.
25. Aamir M, Khan JA, Shakeel F, *et al.* Unlicensed and off-label use of drugs in pediatric surgical units at tertiary care hospitals of Pakistan. *Int J Clin Pharm* 2017 ; 39(4) : 860-6.
26. Elder DP, Holm R, Kuentz M. Medicines for pediatric patients – biopharmaceutical, developmental, and regulatory considerations. *J Pharm Sci* 2017 ; 106(4) : 950-60.
27. Ramadaniati HU, Tambunan T, Khairani S, *et al.* Off-label and unlicensed prescribing in pediatric inpatients with nephrotic syndrome in a major teaching hospital: an Indonesian context. *Asian J Pharm Clin Res* 2017 ; 10(1) : 1-5.
28. Smith AR, Barbato A, Beydon N, *et al.* Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 247-65.