

Les psychotropes chez l'adolescent : Etude des prescriptions au Centre de Crise pour Adolescents du CH Charles Perrens et documentation du hors AMM

Cinquièmes Journées Nationales du Réseau PIC
18 septembre 2014

A. EGRON¹, A. KOMPE-TCHAMGOUE², D. MALET¹, E. QUEUILLE¹

1) Service Pharmacie – CH Charles Perrens – Bordeaux

2) Centre de Crise pour Adolescents – CH Charles Perrens – Bordeaux

Mémoire de Diplôme d'Etudes Supérieures

tenant lieu de Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie



Spécificités de la population adolescente

L'adolescence : « définitions »

Dictionnaire

« Période intermédiaire entre l'enfance et l'âge adulte, au cours de laquelle l'avènement de la maturité génitale bouleverse l'équilibre acquis antérieurement »
(Encyclopédie Grand Larousse Universel, 1995)



- ≠ Catégorie juridique
- Art 488 Code Civil : Majorité à 18 ans
- Droit des enfants :
« Convention des Nations Unies sur les Droits de l'Enfant » (du 20 nov. 1989)

Une période de la vie

Variable selon individus

1^{ère} et 2^{nde} adolescences

Puberté

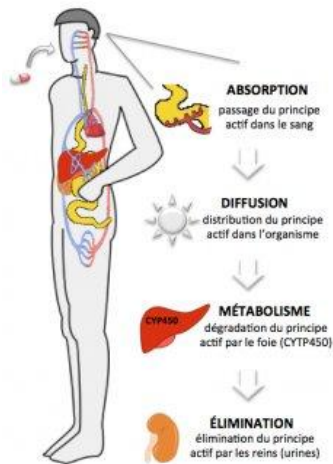
Spécificités de la population adolescente

Particularités PK/PD

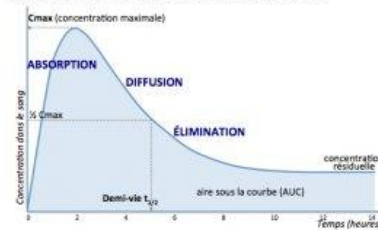
➤ Pharmacocinétique

- Etude du devenir d'une substance active dans l'organisme

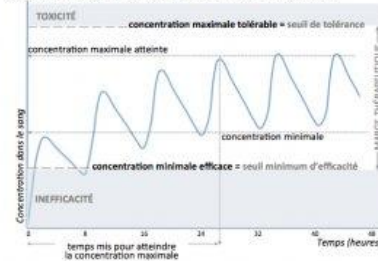
PHARMACOCINÉTIQUE :
PARCOURS D'ASSIMILATION DU MÉDICAMENT



ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION DANS LE SANG (voie orale)



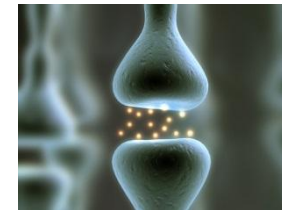
COURBE DE CONCENTRATION DANS LE SANG (traitement continu)



- PK des médicaments chez l'adolescent $\approx$ chez l'adulte, avec qq spécificités
- Variabilité inter et intra-individuelle :
 - ➔ stade de développement,
 - ➔ environnement,
 - ➔ génétique,
 - ➔ physiopathologie,
 - ➔ interactions médicamenteuses, etc.

➤ Pharmacodynamie, neurodéveloppement et plasticité neuronale

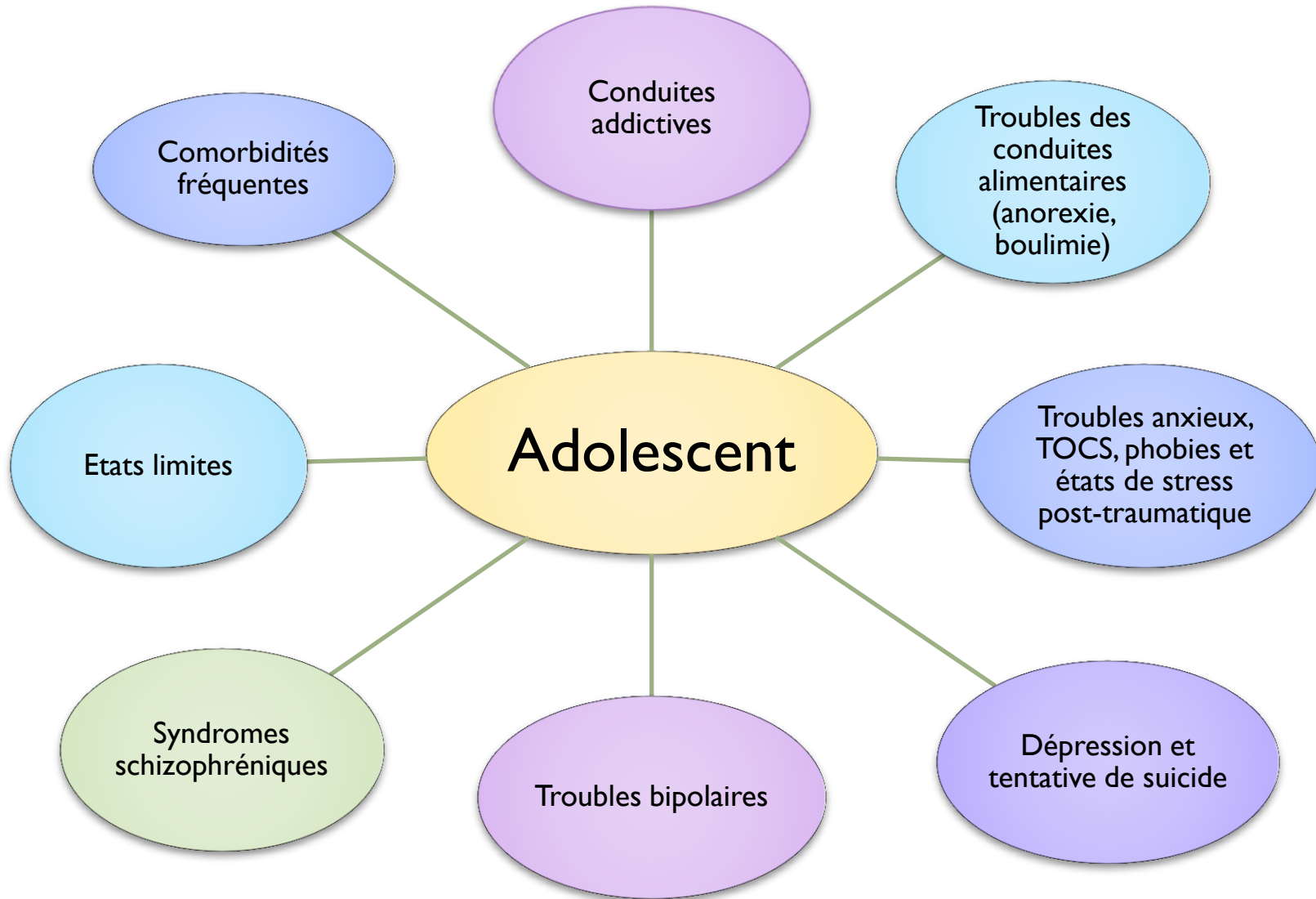
- Etude des effets du principe actif sur l'organisme
- Immaturité de l'organe cible $\rightarrow$ Variabilité : variation du nombre de récepteurs ou altération du couplage récepteur-effecteur



- Modification dynamique des connexions synaptiques des neurones :
 - ➔ apprentissage,
 - ➔ expériences de la vie,
 - ➔ programmation génétique,
 - ➔ médicaments,
 - ➔ maladie,
 - ➔ tout au long de la vie

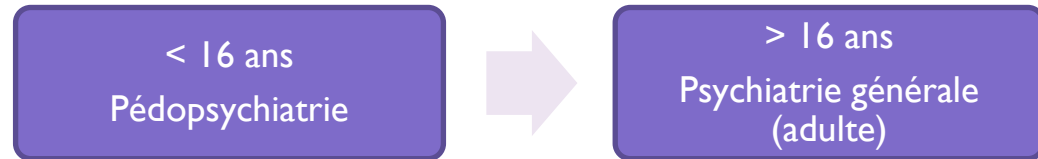


Troubles psychiatriques émergeant à l'adolescence



Prise en charge thérapeutique de l'adolescent en France

➤ **Psychiatrie :**



➤ **Hôpitaux généraux :**

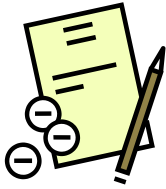


➤ **Clivage entre besoins et structures et conditions réelles d'hospitalisations**

- Restrictions budgétaires
- Absence de référentiel et de langage commun sur la clinique de l'adolescence entre les différents partenaires (sociaux, médico-sociaux, sanitaires, judiciaires)

➤ **Centre de Crise pour Adolescents** au CH Charles Perrens (Bordeaux)

Problématique de la prescription de psychotropes chez l'adolescent



- **Place de la prescription**

- Augmentation des prescriptions de psychotropes en France, comme ailleurs
 - amélioration de l'arsenal thérapeutique,
 - influence des données neurobiologiques et des classifications anglo-saxonnes
- Mais pratiques ≠ : réglementation française plus restrictive
- Approche multidimensionnelle :
Psychothérapie et thérapeutique médicamenteuse



Problématique de la prescription de psychotropes chez l'adolescent

- **Psychotropes ayant une AMM chez l'adolescent**

- **AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) :**

- Art. L5121-8 du CSP
- Nationale (ANSM) ou européenne (EMA)
- Hors AMM ≠ sans AMM



- Peu de psychotropes ayant une AMM chez les moins de 18 ans (≈ 50%)

- **Pourquoi si peu de médicaments?**

- **Essais cliniques :**

- Loi Huriot-Sérusclat (20 décembre 1988)
- Trop peu nombreux



- **Nouvelle réglementation européenne :**

- 2007 : PUMA (*Paediatric Use Marketing Authorisation*)
- Modèle américain de la FDA : *Paediatric Rule* (1998) et *Paediatric exclusivity provision* (loi BPCA de 2002)



Problématique de la prescription de psychotropes chez l'adolescent

- **Implications juridiques, économiques et éthiques de la prescription hors AMM**



- **Hors AMM ≠ illégal**

- **Liberté de prescription** (Art. 8 du Code de déontologie médicale/ Art. R4127-8 du CSP)

- **Loi du 29 décembre 2011** (Art. L5121-12-1 du CSP), prescription hors AMM si :

- Pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou ATU
- RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) par l'ANSM
- Prescription jugée indispensable par le prescripteur pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient

- **En pratique :**

- Evaluation bénéfice/risque → Ethique
- Justification scientifique (niveau de preuve élevé)
- Information au patient (et parents), consentement
- Indication du « hors AMM » sur l'ordonnance (non remboursé)
- Traçabilité dans le dossier patient



- **Responsabilité :**





Enquête sur les prescriptions de psychotropes au Centre de Crise pour Adolescents (CCA)

Méthodologie

- **Description du service**

- 12-18 ans
- Adolescents en crise, difficulté d'adhésion aux soins
- Départemental
- Unité « fermable »
- 10 lits (+ 1 d'appoint)
- 3 psychiatres, 1 interne, 1 cadre, 22 infirmiers, 1 aide-soignant, 1 secrétaire, 4 ASH, 1 psychologue, 1 psychomotricien, 2 assistantes sociales et 1 éducateur spécialisé

- **Méthode de travail**

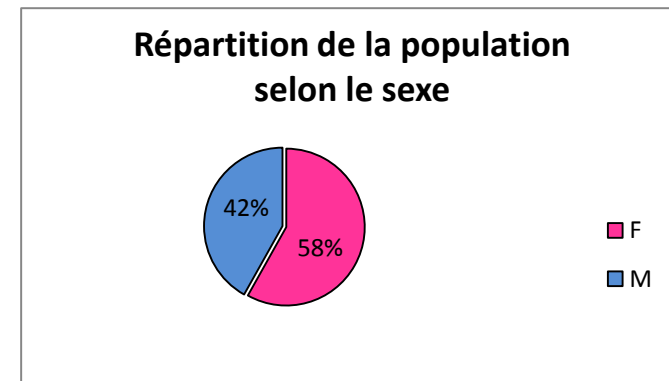
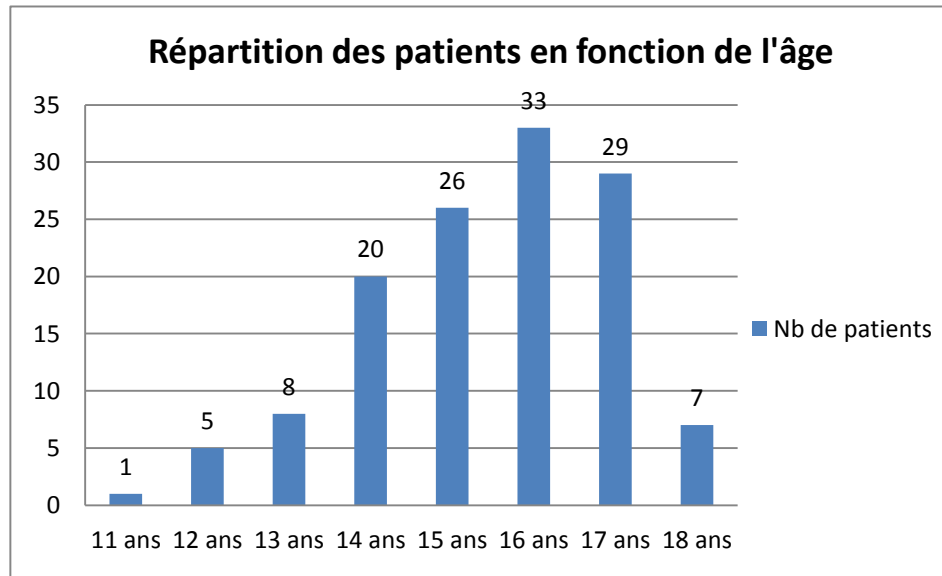
- Recueil des ordonnances papier du CCA
- Du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011
- 832 ordonnances
- 129 patients
- Fichier Excel
- Complément avec données du dossier patient informatisé : logiciel Hopital Manager® (HM®)

Résultats

- **Conformité réglementaire des ordonnances**

- Art. R5132-3 du CSP (arrêté du 31 mars 1999), modifié par décret du 24 avril 2007, puis Art. 13 (arrêté du 6 avril 2011)
- Items obligatoires rarement présents simultanément → non-conformité réglementaire
- Amélioration avec l'informatisation des prescriptions (HM®)

- **Population**



Résultats

- **Durée d'hospitalisation**

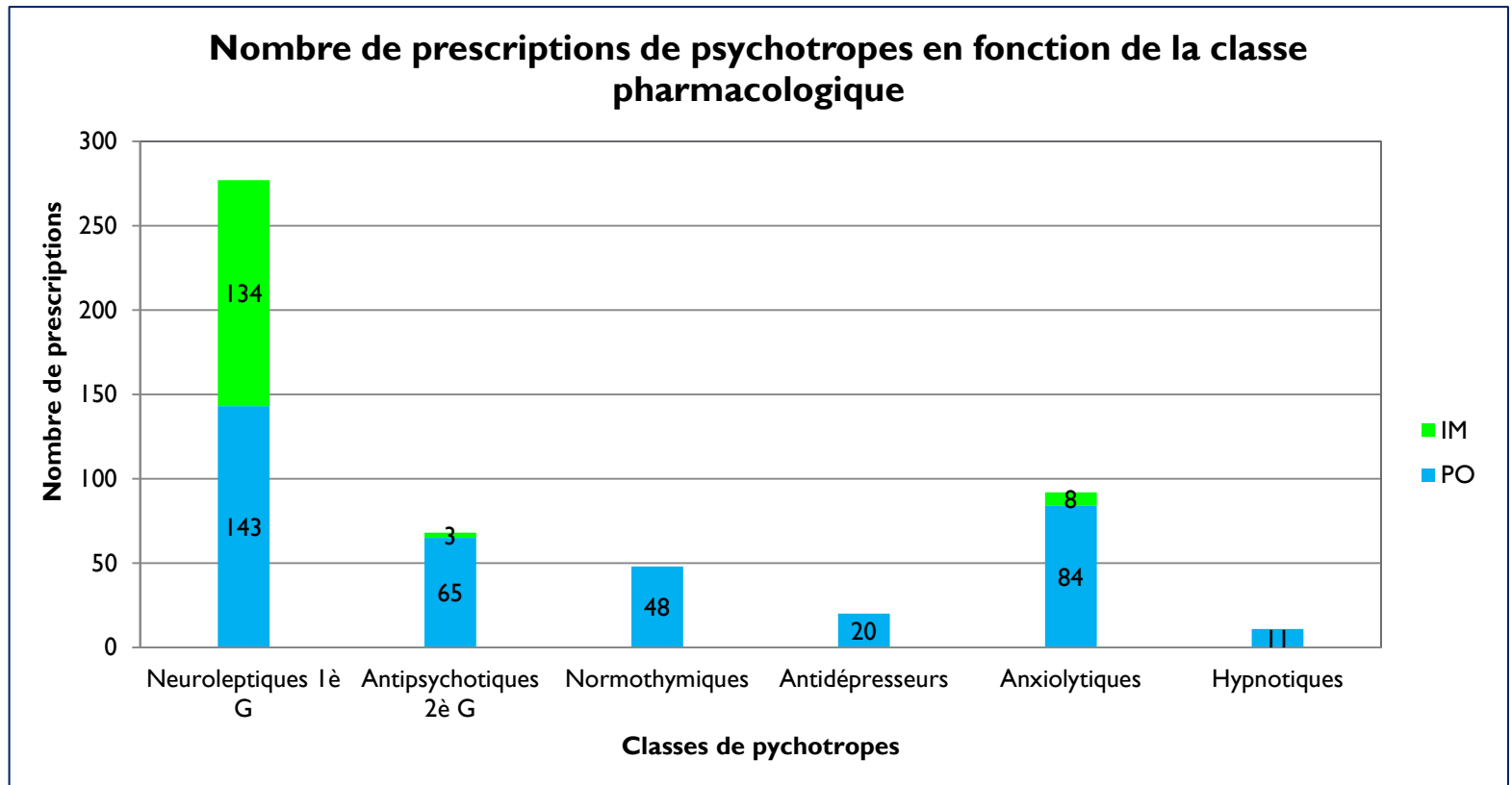
Durée d'hospitalisation	Nombre de jours
Minimale	3
Maximale	127
Moyenne	28,9
Ecart type	19,3

- **Diagnostic**

- Selon codification CIM-10
- « Troubles du comportement et troubles émotionnels habituellement rencontrés durant l'enfance et l'adolescence » : 50 patients (38,8%),
- « Troubles névrotiques, troubles liés à des facteurs de stress et troubles somatoformes » : 26 patients (20%)
- « Troubles de l'humeur (affectifs) » : 16 patients (12,4%),
- « Schizophrénie, trouble schizotypique et troubles délirants » : 11 patients (8,5%)
- Autres diagnostics

Résultats

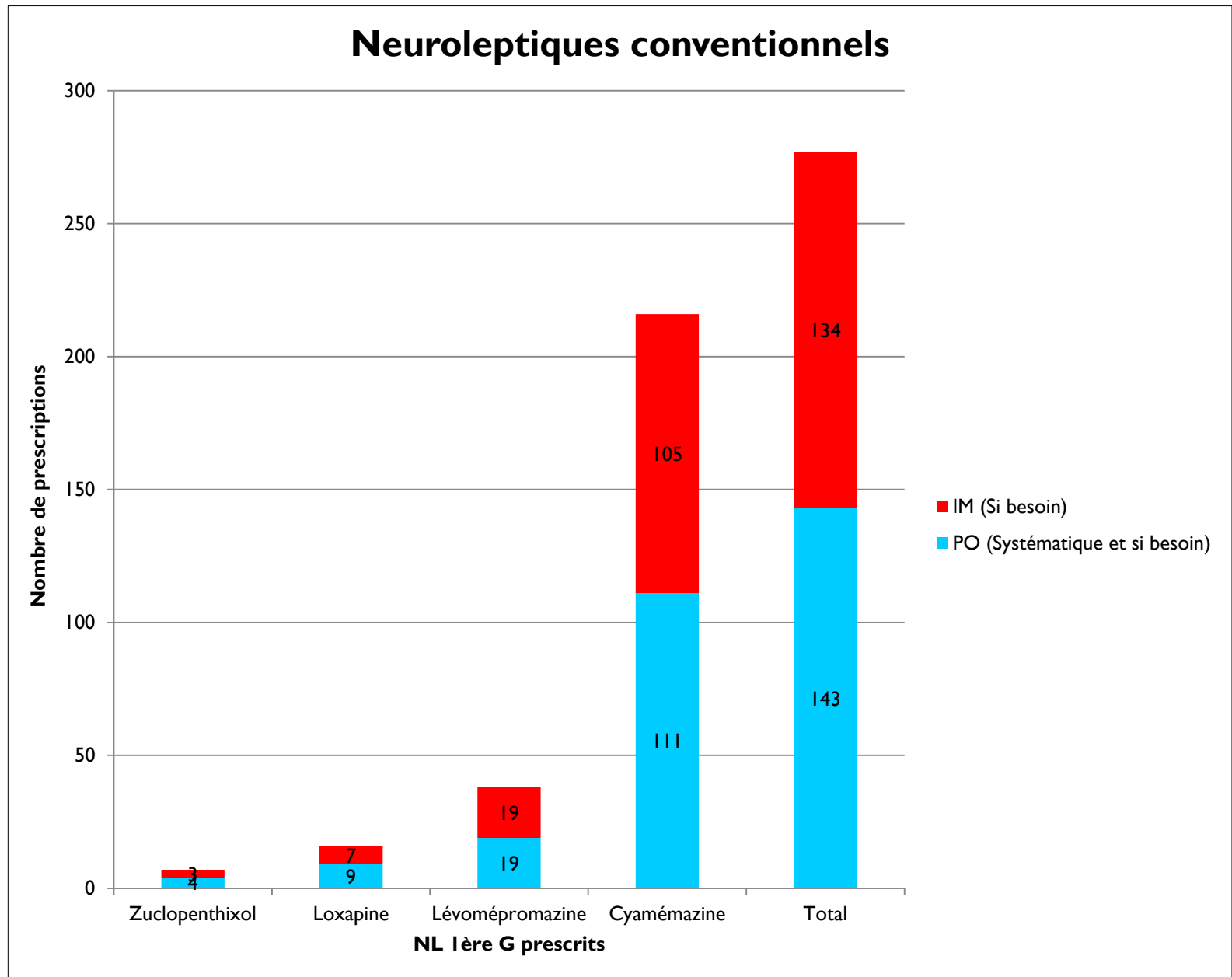
- **Classes pharmacologiques prescrites**



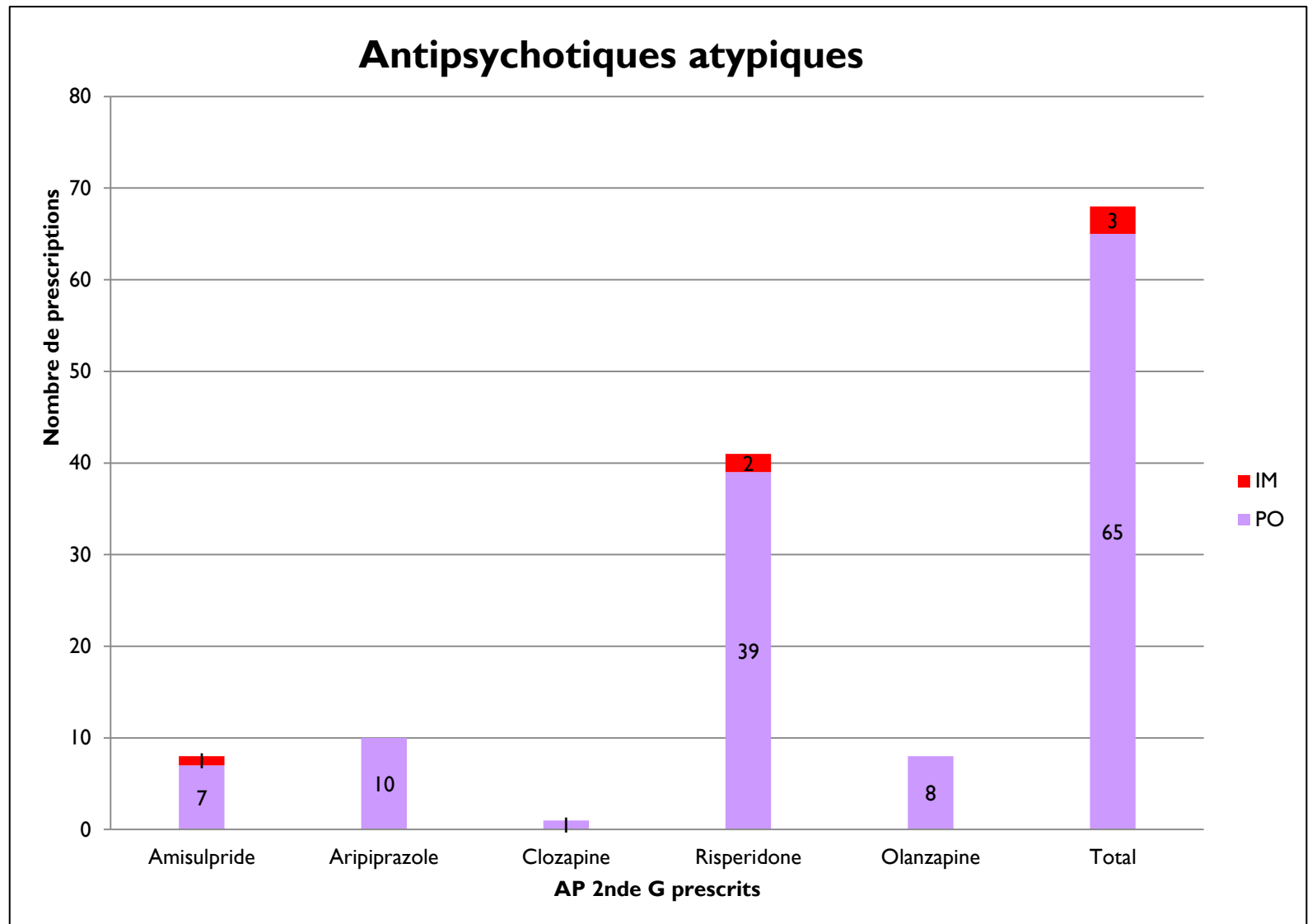
- **Posologies**

- Respect des recommandations

Résultats

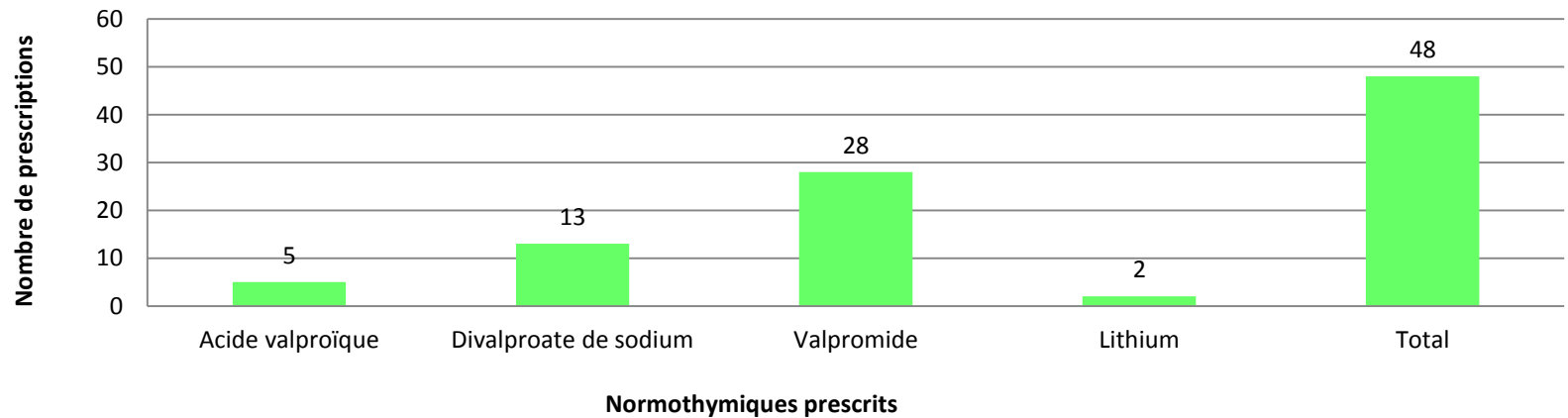


Résultats

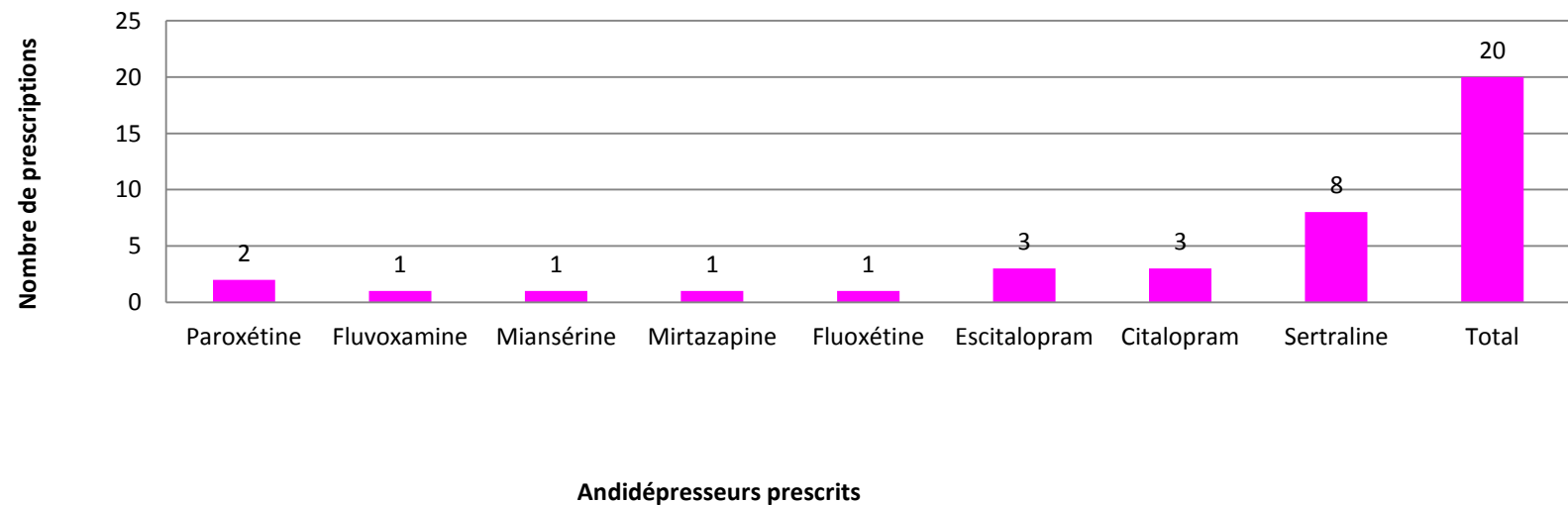


Résultats

Normothymiques

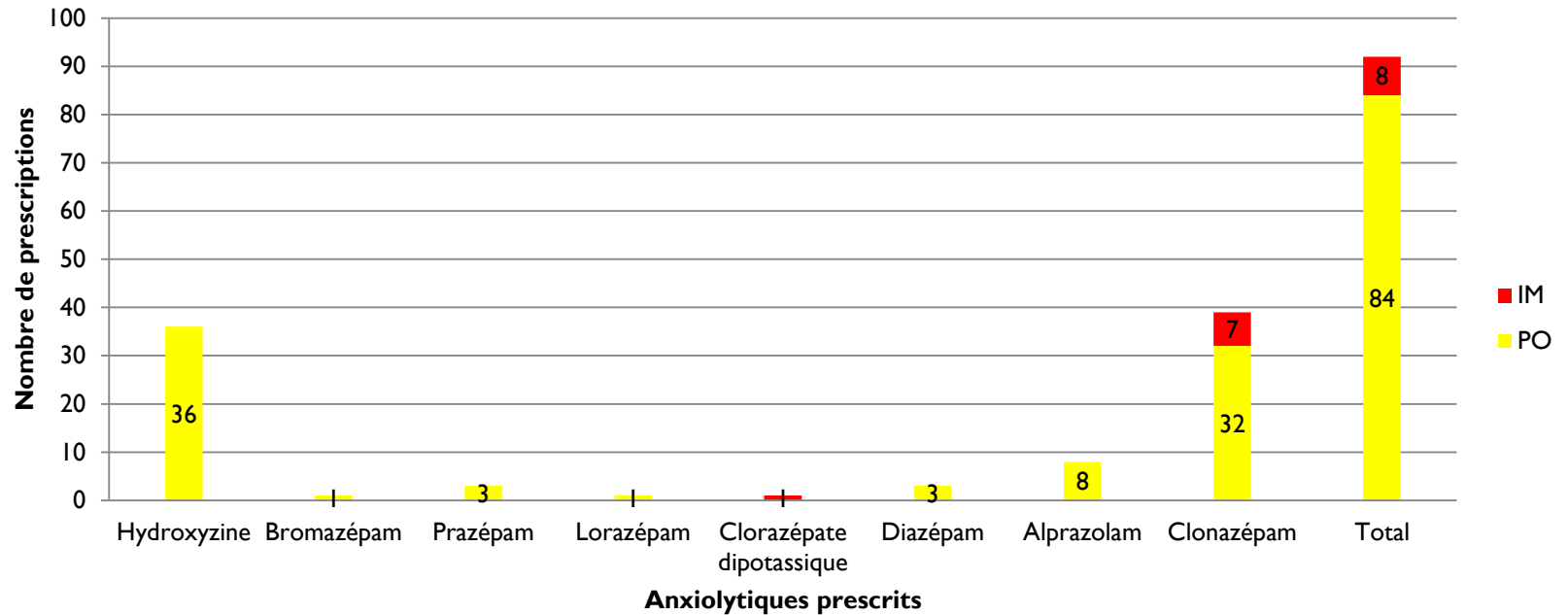


Antidépresseurs

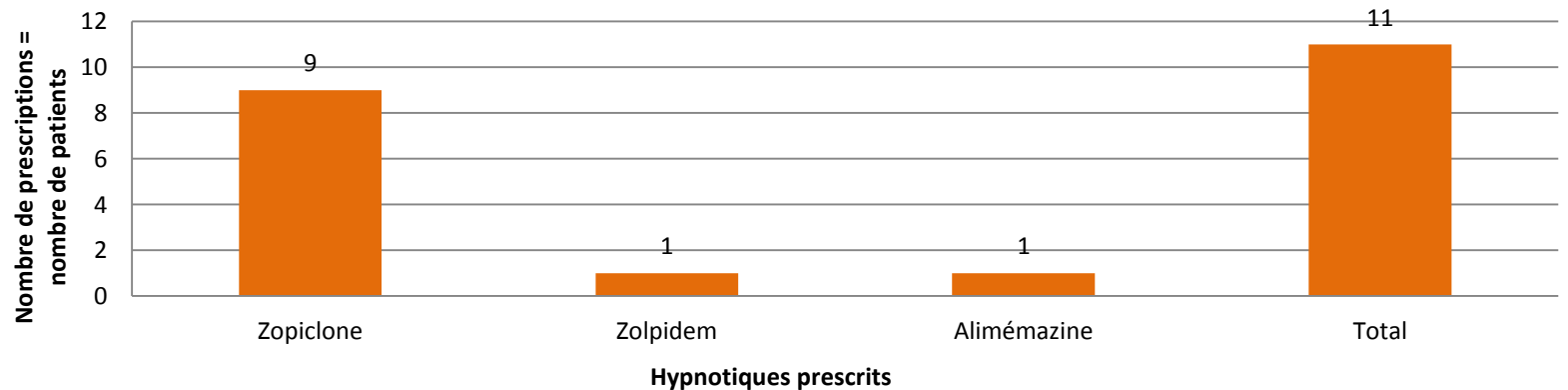


Résultats

Anxiolytiques

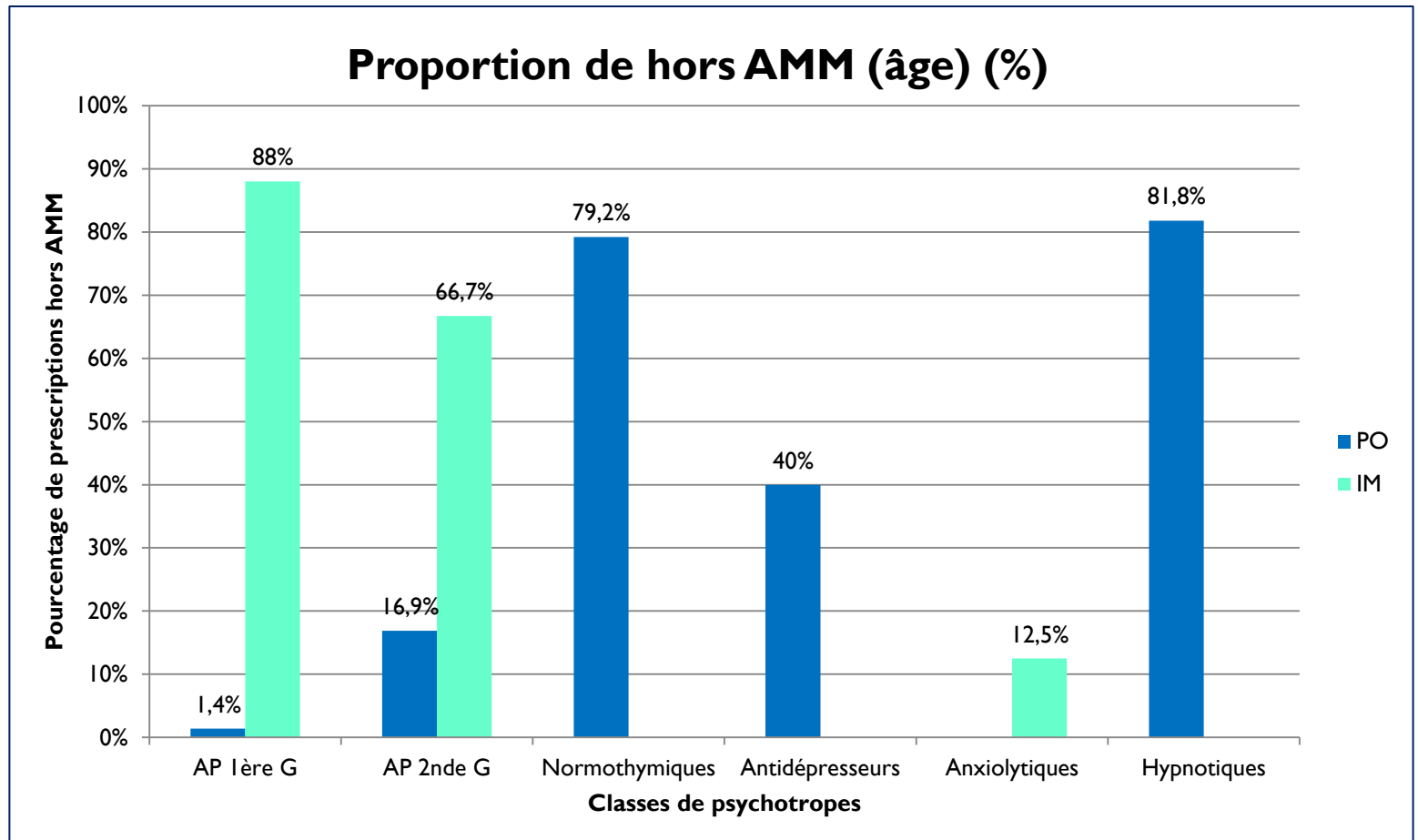


Hypnotiques



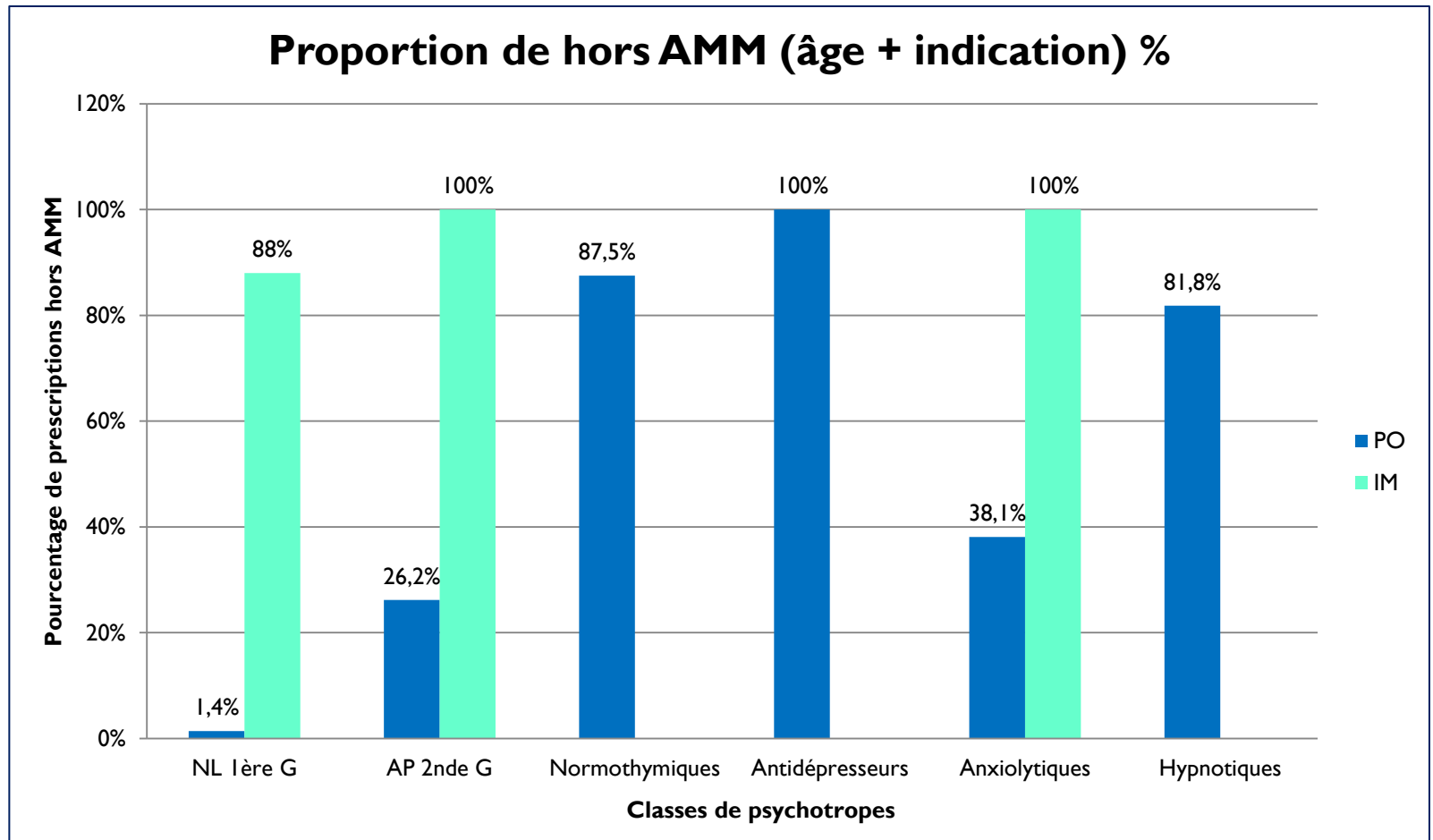
Résultats : Hors AMM

- Selon l'âge : 36,6%



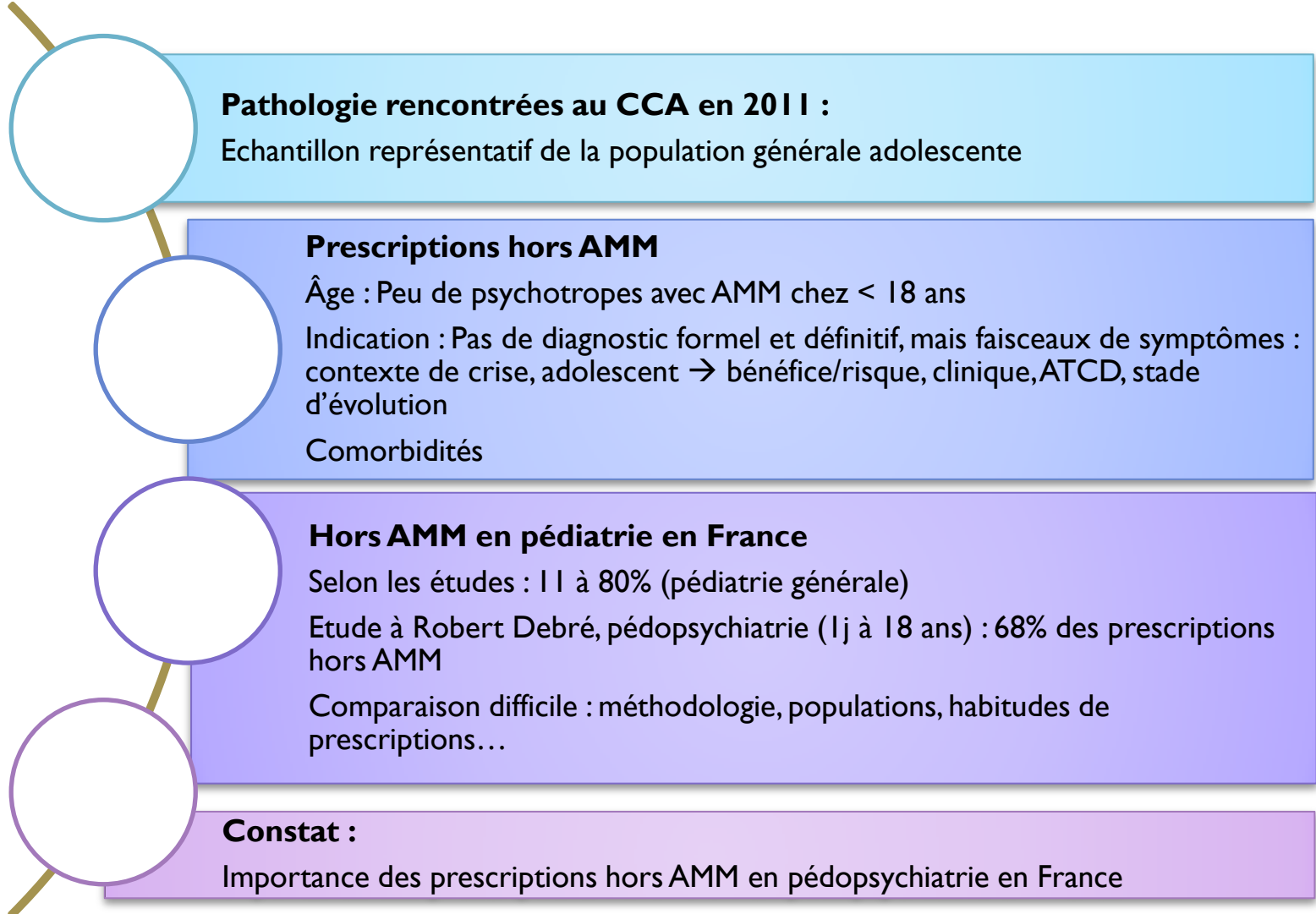
Résultats : Hors AMM

- Selon l'âge et l'indication : 48,4%



Documentation du hors AMM

Discussion des résultats



Pathologie rencontrées au CCA en 2011 :

Echantillon représentatif de la population générale adolescente

Prescriptions hors AMM

Âge : Peu de psychotropes avec AMM chez < 18 ans

Indication : Pas de diagnostic formel et définitif, mais faisceaux de symptômes : contexte de crise, adolescent → bénéfice/risque, clinique, ATCD, stade d'évolution

Comorbidités

Hors AMM en pédiatrie en France

Selon les études : 11 à 80% (pédiatrie générale)

Etude à Robert Debré, pédopsychiatrie (11 à 18 ans) : 68% des prescriptions hors AMM

Comparaison difficile : méthodologie, populations, habitudes de prescriptions...

Constat :

Importance des prescriptions hors AMM en pédopsychiatrie en France

Documentation du hors AMM

Recommandations en France

➤ RCP

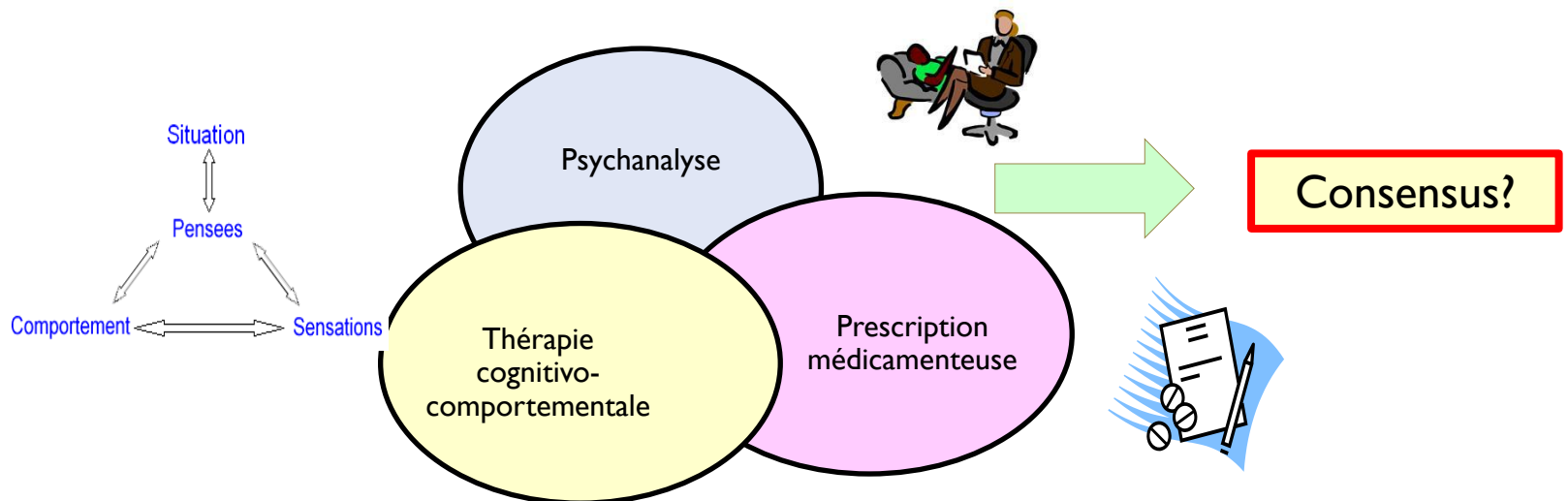
- Document de référence, issu du dossier d'AMM
- Peu d'informations sur < 18 ans



➤ Autorités compétentes

- ANSM, HAS
- Guides de bon usage, recommandations
- Exemples : AD chez l'enfant et l'adolescent (ANSM 2008), Schizophrénies (HAS 2007)

➤ Différentes tendances pour PEC psy



Documentation du hors AMM

Recommandations et pratiques à l'étranger

➤ **Comparaison internationale de la prévalence des psychotropes chez l'adolescent**

- Proportion variable : 1,5 à 5 fois selon pays (européens et USA)
- France : 2,2 à 3,3% (selon études)
- Du même ordre en Allemagne, Hollande et Grande-Bretagne
- Plus élevée aux USA : 6,7%



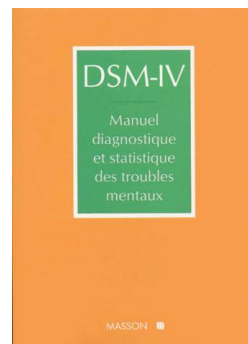
➤ **« Guidelines » : références anglo-saxonnes**

- FDA (*Food and Drug Administration*) : agréments officiels → « standards » = preuve d'efficacité clinique et sécurité chez l'enfant et l'adolescent
- Ex Antipsychotiques : AMM plus tôt
- Recommandations :
 - Publications : études, *guidelines*, etc., surtout étrangères
- Prise en charge médicamenteuse plus précoce aux USA → Vision différente



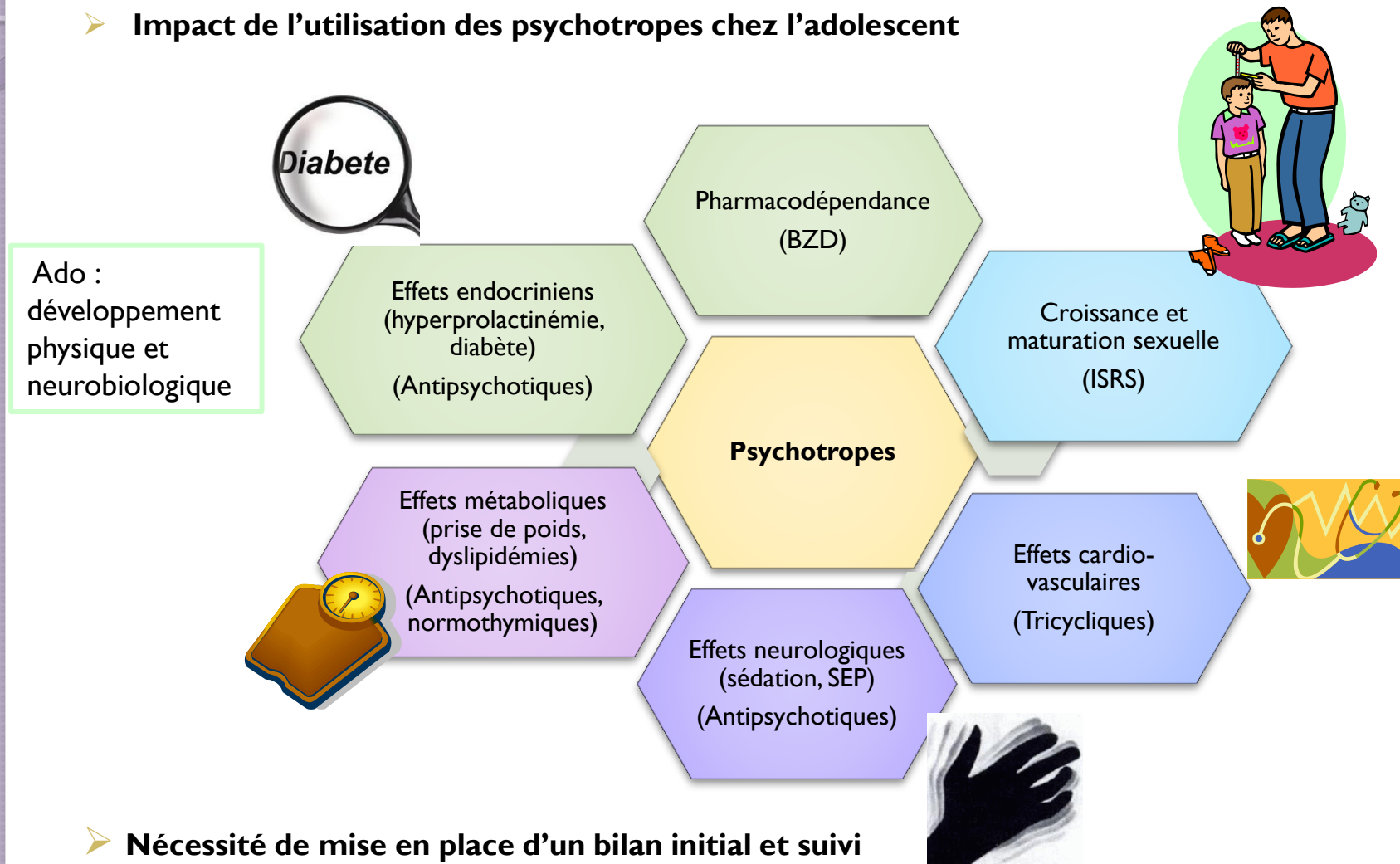
Documentation du hors AMM

- **Apports des pratiques étrangères**
 - **Documentation, justification scientifique :**
 - Etudes sur populations cibles, résultats concrets, recul
 - Ex : Valproates, antipsychotiques à action prolongée (observance, prévention rechutes)
- **Critique du modèle américain**
 - **Remise en question des classifications des maladies mentales**



Documentation du hors AMM

- **Critique du modèle américain (suite)**
- **Impact de l'utilisation des psychotropes chez l'adolescent**



Documentation du hors AMM

- **Conduite à tenir**

Avant de prescrire

- Pas d'alternative thérapeutique avec AMM
- Justification, documentation scientifique
- Information au patient et aux parents : choix, bénéfices attendus, risques éventuels → consentement

Au moment de prescrire

- Mention dans le dossier : argumentation clinique, information et consentement des parents
- Attention au stade pubertaire du patient : choix du psychotrope, adaptation de la posologie

Après avoir prescrit

- Suivi clinique et biologique

Documentation du hors AMM

Perspectives

Pour la pharmacie

Documents d'aide à l'analyse pharmaceutique :

- Tableaux de résumé des RCP des psychotropes,
- Psychotropes ayant une AMM chez < 18 ans,
- Posologies prescrites au CCA,
- Evolution des pratiques, etc.

Pour le CCA

- Etat des lieux des pratiques (EPP)

- Axes d'amélioration :

- Documentation et traçabilité des prescriptions hors AMM,
- Fiche de consentement,
- Ateliers du médicament,
- Lien avec les autres services et la ville

Conclusion

- **Enquête au CCA en 2011**

- **Evaluation des pratiques**

- Nombreuses données, pas toutes analysées
- 129 patients, 11 à 18 ans
- 32 psychotropes prescrits
- Respect des posologies
- Hors AMM :
 - Âge : 36,6%
 - Âge + indication : 48,4%

- **Difficulté à « poser » un diagnostic**

- **Peu d'essais cliniques, peu de données chez l'adolescent**

- **Nécessité d'études supplémentaires**

Conclusion

- **Sujet d'actualité controversé**
- **Etude complexe**
 - Définition de l'adolescence
 - Peu de données concernant cette population : réglementaire, PK/PD, essais cliniques
 - Interprétation : données des RCP, diagnostics
- **Notion d'éthique : balance bénéfice/risque**
- **Mise en place d'un traitement : pose d'un diagnostic, d'une étiquette?**
- **Documentation du hors AMM et renfort des liens avec la famille et les services extérieurs**



Je vous remercie pour votre attention!