

L'usage hors indication des médicaments en pédopsychiatrie : un phénomène d'une ampleur insoupçonnée

Jean Rémi Valiquette^{1,2}, B.Sc., Pharm.D., Guillaume Lemay^{1,3}, B.Sc., Pharm.D., Donovan Nguon^{1,4}, B.Sc., M.Sc., Pharm.D., Estelle Paquette^{1,5}, B.Sc., Pharm.D., Ke Jie Wen^{1,6}, Pharm.D., Louise Rousseau^{7,8,9} B.Sc.Pharm., Ph.D.

¹ Candidat au Programme de doctorat en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, au moment de la rédaction, Montréal (Québec) Canada;

² Pharmacien, Pharmacie Félice Saunier, Montréal (Québec) Canada;

³ Pharmacien, Pharmacie Aline Richard, Cap-aux-Meules (Québec) Canada;

⁴ Pharmacien, Pharmacie Élie H. Assal, Laval (Québec) Canada;

⁵ Pharmacienne, Pharmacie Louis Allard et Gaétan Couillard, Vimont (Québec) Canada;

⁶ Pharmacien, Pharmacie Michèle Favreau et Pierre-Jean Cyr, Montréal (Québec) Canada;

⁷ Pharmacienne, Chef du département de pharmacie, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada;

⁸ Directrice de la recherche, Centre de recherche de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada;

⁹ Professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

Reçu le 28 août 2013; Accepté après révision le 25 juin 2014

Résumé

Objectif : Réaliser la première étude canadienne évaluant l'usage hors indication des médicaments à visée psychiatrique auprès d'une clientèle hospitalisée en pédopsychiatrie.

Mise en contexte : Les patients de pédopsychiatrie sont vulnérables. Comme en psychiatrie adulte, ils sont touchés par les difficultés d'accès géographique aux soins et spécifiquement par le développement inéquitable des connaissances issues de la recherche donnant accès aux nouveaux médicaments.

Résultats : Le taux de prescriptions hors indication était de 83 % pour les 872 prescriptions s'appliquant aux 210 enfants de moins de 18 ans admis à l'Hôpital Rivière-des-Prairies (HRDP) du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013. Cent pour cent des prescriptions d'anticonvulsivants, d'antidépresseurs, d'anxiolytiques / de sédatifs / d'hypnotiques et 99 % d'antipsychotiques étaient hors indication. Le taux n'était que de 14 % pour les antihistaminiques et de 5 % pour les psychostimulants. Le taux diminuerait à 47 % si les patients étaient adultes et il serait de 48 % si les indications approuvées aux États-Unis étaient aussi reconnues au Canada.

Discussion : La réglementation canadienne n'a pas réussi à inciter l'industrie à demander des indications en pédopsychiatrie pour refléter la réalité clinique de cette population. Pour le pharmacien, cela complexifie l'évaluation du rapport risques/avantages des médicaments prescrits.

Conclusion : Le pharmacien peut influencer sur la volonté politique de modifier la réglementation s'il rapporte de manière transparente l'ampleur du phénomène. Il doit exercer une vigilance vis-à-vis de la déclaration d'effets indésirables, car les résultats d'études réalisées auprès des adultes ne peuvent être extrapolés pour l'enfant.

Mots clés : Médicaments hors indication, pédopsychiatrie, réglementation

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé estime qu'en 2020, les problèmes de santé mentale seront une des cinq causes les plus fréquentes de morbidité et de mortalité chez les enfants¹. Pourtant, la littérature scientifique rapporte que 50 % à 80 % des enfants n'auraient pas accès aux soins ou à une prise en charge adéquate, notamment en raison de l'incertitude des intervenants non spécialisés (y compris les pédiatres) face au traitement médicamenteux^{1,2,3}. Cela se vérifie dans les études portant sur la téléconsultation

en pédopsychiatrie. On remarque que 70 à 90 % des consultations impliquent une modification du plan de traitement se traduisant par l'ajout, le retrait ou la modification de la médication^{3,4}.

La mise en marché des médicaments au Canada est encadrée par la *Loi sur les aliments et drogues*⁵. Celle-ci stipule qu'avant leur mise en marché, les médicaments doivent être soumis à une révision rigoureuse de leur efficacité, de leur innocuité et de leur qualité. Santé Canada exige des données sur les avantages et les risques liés aux médicaments afin

de veiller à ce que l'efficacité et la sécurité des produits auxquels la population est exposée ont été rigoureusement évaluées. Ces données doivent avoir été recueillies dans des études précliniques et cliniques qui portent spécifiquement sur l'indication et la population pour lesquelles la compagnie souhaite la commercialisation. La Direction des produits thérapeutiques juge alors la valeur scientifique de ces données avant d'approuver le médicament. Toutefois, ce sont les compagnies qui soumettent volontairement ces applications à Santé Canada⁶.

Malgré l'existence de nombreux médicaments à usage psychiatrique, le peu d'indications au Canada en pédopsychiatrie est un indice du manque d'études portant sur cette population, ce qui limite pour les pharmaciens les options à recommander. L'usage hors indication (*off label*, en anglais) renvoie à une utilisation du produit qui n'est pas décrite dans sa documentation approuvée par un organisme officiel de régulation. Il s'agit d'un écart avec la monographie officielle concernant les contre-indications, les intentions thérapeutiques, les tranches d'âge, les doses, les fréquences, les voies d'administration⁶.

Aux États-Unis, un prolongement de six mois peut être accordé à la durée du brevet des produits novateurs qui ont rempli la demande de la Food and Drug Administration (FDA) pour des études pédiatriques⁷. Un règlement similaire a été voté en Europe^{8,9}. Le Canada a adopté en 2006 une modification de l'article C08.004.1 de la *Loi sur les aliments et drogues*, qui prévoit une prolongation de six mois du brevet lors de l'inclusion des populations pédiatriques dans les essais cliniques¹⁰. Cette mesure n'a pas eu comme aux États-Unis ou en Europe un effet incitatif pour augmenter le nombre d'études pédiatriques ou les demande d'homologation.

L'arsenal thérapeutique canadien comportant une indication officielle pour la pédiatrie est plus limité, ce qui réduit l'accès aux données probantes et induit un risque accru d'erreurs médicamenteuses et de thérapie non optimale¹¹. Le tableau I illustre l'écart entre les États-Unis et le Canada¹².

De plus, peu d'études décrivent la prescription hors indication en pédopsychiatrie alors que la littérature

Tableau I. Écarts entre les États-Unis et le Canada dans les indications officielles des médicaments utilisés en pédopsychiatrie*¹²

Médicaments	Indications	Âge d'approbation aux États-Unis	Âge d'approbation au Canada
Antipsychotiques			
Aripiprazole	MAB Irritabilité associée au TED Schizophrénie	≥ 10 ans 6-17 ans ≥ 13 ans	≥ 13 ans Non indiqué† ≥ 15 ans
Chlorpromazine	Agressivité	≥ 6 mois	Non indiqué†
Halopéridol	Agressivité/désordre psychotique/SGT	3-12 ans	Non indiqué†
Olanzapine	Schizophrénie/MAB	≥ 13 ans	Non indiqué†
Palipéridone	Schizophrénie	12-17 ans	Non indiqué†
Pimozide	Syndrome Gilles de la Tourette	≥ 12 ans	Non indiqué†
Quétiapine	MAB Schizophrénie	≥ 10 ans ≥ 13 ans	Non indiqué†
Risperidone	Irritabilité associée au TED MAB (manie) Schizophrénie	≥ 5 ans 10-17 ans 13-17 ans	Non indiqué†
Antidépresseurs			
Clomipramine	TOC	≥ 10 ans	Non indiqué†
Doxépine	Dépression majeure	≥ 12 ans	Non indiqué†
Escitalopram	Dépression majeure	≥ 12 ans	Non indiqué†
Fluoxétine	Dépression majeure TOC	8-18 ans 7-17 ans	Non indiqué†
Fluvoxamine	TOC	8-17 ans	Non indiqué†
Sertraline	TOC	6-17 ans	Non indiqué†
TDAH			
Clonidine	TDAH	≥ 6 ans	Non indiqué†
Dexamphétamine	TDAH	≥ 3 ans	≥ 6 ans

MAB : maladie affective bipolaire; TDAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité; TED : Trouble envahissant du développement (autisme); TOC : Trouble obsessionnel compulsif

*Pour tout autre psychotrope, consulter la monographie

†Non indiqué : indique l'absence d'indication officielle

scientifique rapporte que, parmi les 1 046 essais cliniques enregistrés pour des indications neuropsychiatriques entre 2006 et 2011, seulement 108 (10 %) ont recruté des patients pédiatriques¹³.

Malgré une recherche dans Embase, MEDLINE et Google Scholar avec les mots clés suivants : *Child* ou *Children*, *Safe and effective medicines* et *Drug labeling* ou *Drug approval* ou *Off-label*, seules deux études françaises méthodologiquement comparables à la nôtre ont été trouvées. Les résultats montrent que le taux de prescriptions hors indication était de 46 % à 90 % pour les antipsychotiques, de 80 % à 89 % pour les antidépresseurs, mais de seulement 10 % à 28 % pour les psychostimulants^{14,15}. On rapporte aussi un taux global (conditions physiques et psychiatriques) de 78 % dans les milieux pédiatriques tertiaires américains¹⁶.

Chef de file en pédopsychiatrie et en troubles du spectre autistique pour une clientèle de tous âges, l'Hôpital Rivière-des-Prairies (HRDP) a comme mission d'offrir aux enfants et aux adolescents du Québec des soins et services spécialisés et surspécialisés dans le domaine de la santé mentale. L'établissement possède un contrat d'affiliation universitaire avec l'Université de Montréal et possède un Centre de recherche où l'axe de la psychopharmacologie pédiatrique et des soins pharmaceutiques a été priorisé. Les pharmaciens qui y œuvrent sont d'avis que, malgré son importance, la prise en charge médicamenteuse des troubles pédopsychiatriques est sous-évaluée dans la littérature scientifique. L'évaluation de l'utilisation des médicaments est une étape incontournable visant à cibler les enjeux d'innocuité et de qualité.

Ainsi, cet article rapporte les résultats de la première étude canadienne dont l'objectif principal est d'évaluer le taux de prescriptions hors indication des médicaments à visée psychiatrique auprès de patients hospitalisés en pédopsychiatrie. Cette étude descriptive rétrospective avait pour objectif secondaire de dresser un portrait en fonction de deux groupes d'âge (jusqu'à 12 ans y compris et de 13 à 17 ans).

Méthodologie

Population à l'étude

La population comprenait tous les patients de moins de 18 ans nouvellement admis (hospitalisés) à l'HRDP entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013. Les données ont été recueillies en partie manuellement à partir des dossiers-patients numérisés avec OACIS^{MD} et au moyen du logiciel Gespharx8^{MD} de la pharmacie. Elles comportaient l'âge, le sexe, l'unité de soins, le diagnostic principal et les diagnostics secondaires d'hospitalisation, les médicaments reçus avec leurs intentions thérapeutiques et une distinction entre la prise régulière et la prise au besoin.

Analyse et considérations éthiques

Les médicaments étudiés devaient avoir été prescrits pour une condition psychiatrique entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013. L'insomnie était étudiée, tandis que la douleur et l'épilepsie ne l'étaient pas. Chaque médicament prescrit à un même patient était comptabilisé une seule fois même s'il donnait lieu à un renouvellement d'ordonnance au cours

de la période de l'étude ou si les doses étaient modifiées. Par contre, un même médicament prescrit à la fois pour une prise régulière et « au besoin » comptait pour deux prescriptions différentes. Les intentions thérapeutiques pouvaient être recueillies pour chaque médicament prescrit selon les notes du médecin ou, en leur absence, avec l'aide du pharmacien responsable du dossier.

Afin d'évaluer si le médicament avait été utilisé hors indication en fonction de l'intention thérapeutique et de l'âge du patient, nous avons utilisé les indications des médicaments mentionnées dans les monographies officielles disponibles dans la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada¹⁷. Le terme hors indication est employé dans cette étude pour décrire une prescription non conforme à l'intention thérapeutique ou ne correspondant pas au groupe d'âge recommandé dans la monographie canadienne. Deux analyses secondaires ont été réalisées, une pour déterminer le taux de prescriptions ayant une indication officielle pour l'adulte et l'autre pour déterminer le taux selon les indications approuvées en pédiatrie aux États-Unis.

L'autorisation de consulter les dossiers des patients a été préalablement obtenue auprès du directeur des services professionnels. De plus, une codification a été utilisée pour dénominaliser les données recueillies, ce qui assurait la confidentialité. Sur le plan éthique, une discussion a eu lieu avec la présidente du comité d'éthique à la recherche.

Résultats

Données démographiques et cliniques

Au total, 210 patients ont été inclus dans l'étude, 107 (51 %) étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 13,9 ans et la médiane, de 15 ans; 26 % des patients avaient jusqu'à 12 ans y compris, et 74 % avaient de 13 à 17 ans. Les diagnostics des patients ayant eu des prescriptions peuvent être consultés au tableau II. Parmi les plus fréquents, les comportements perturbateurs concernaient 48 % des patients, les troubles anxieux, 43 % et les troubles de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), 37 %.

Utilisation des médicaments

Au total, 872 prescriptions ont été analysées. Le nombre de prescriptions par patient variait de 0 à 14. Il était de 4,2 en moyenne (4,6 pour les garçons et 3,6 pour les filles; 4,5 pour les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans y compris et 4,1 pour ceux entre 13 et 17 ans) et seulement six patients n'ont pas reçu de médicaments à usage psychiatrique.

La classe des antipsychotiques était la plus utilisée avec 410 prescriptions (47 %). Les autres résultats selon la classe étaient, par ordre décroissant : les antidépresseurs (13 %), les psychostimulants et les antihistaminiques (9 % chacun), les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques (8 %) et les anticonvulsivants (3 %). Les autres classes comptaient pour 11 % et concernaient principalement l'usage de la clonidine et de la mélatonine (4 % chacun). Il y avait peu de variation selon l'âge sauf pour la classe des psychostimulants et l'atomoxétine, qui comptaient pour 15 % des prescriptions pour la tranche d'âge jusqu'à 12 ans y compris, alors qu'ils ne comptaient que pour 6 % des prescriptions pour

Tableau II. Troubles psychiatriques chez les 204 patients hospitalisés à l'HRDP (1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013)

Troubles psychiatriques	Nombre de patients (%)	Ratio garçons/filles (%)	Âge moyen (an) / intervalle / écart type
Comportements perturbateurs (agitation/agressivité)	101 (48 %)	75/25	13,2 / 7 à 17 / écart-type : 2,7
Troubles anxieux (Trouble obsessionnel compulsif, trouble d'anxiété généralisé, anxiété, état de stress post-traumatique, phobie)	90 (43 %)	50/50	13,7 / 5 à 17 / écart-type : 3
Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité	77 (37 %)	69/31	12,8 / 5 à 17 / écart-type : 3,2
Trouble de l'humeur	76 (36 %)	38/62	14,2 / 6 à 17 / écart-type : 2,7
Trouble du sommeil	59 (28 %)	44/56	14,5 / 5 à 17 / écart-type : 2,9
Troubles psychotiques	38 (18%)	59/41	15,0 / 12 à 17 / écart-type : 1,5
Trouble envahissant du développement	27 (13 %)	85/15	13,5 / 8 à 17 / écart-type : 2,5
Tics et syndrome Gilles de la Tourette	22 (11 %)	73/27	12,5 / 6 à 17 / écart-type : 3,1

HRDP : Hôpital Rivière-des-Prairies

Tableau III. Médicaments le plus prescrits à l'HRDP (1^{er} avril 2012 au 31 mars 2013)

Médicaments (n = total des prescriptions)	Usage régulier : nombre de prescriptions n (%)	Usage au besoin : nombre de prescriptions n (%)
Quétiapine (n = 166)	81 (14 %)	85 (28 %)
Diphénhydramine (n = 67)	9 (2 %)	58 (19 %)
Rispéridone (n = 64)	49 (9 %)	15 (5 %)
Lorazépam (n = 57)	8 (1 %)	49 (16 %)
Halopéridol (n = 52)	4 (0,5 %)	48 (16 %)
Olanzapine (n = 41)	24 (4 %)	17 (6 %)
Citalopram (n = 39)	39 (7 %)	0
Aripiprazole (n = 38)	38 (7 %)	0
Clonidine (n = 36)	36 (6 %)	0
Mélatonine (n = 34)	34 (6 %)	0
Autres (n = 278)	249 (43, 5 %)	29 (10 %)

HRDP : Hôpital Rivière-des-Prairies

Tableau VI. Prescriptions hors indication selon la classe des médicaments (n = 872)

Classe de médicaments à visée psychiatrique	Nombre de prescriptions	Nombre de prescriptions hors indication n (%)
Anticonvulsivants	27	27 (100 %)
Antidépresseurs	116	116 (100 %)
Anxiolytiques/sédatifs/ hypnotiques	70	70 (100 %)
Antipsychotiques	410	406 (99 %)
Antihistaminiques	77	11 (14 %)
Psychostimulants et atomoxétine	75	4 (5 %)
Autres	97	91 (94 %)

la tranche d'âge de 13 à 17 ans. Des 872 prescriptions, 571 (65 %) concernaient des médicaments administrés régulièrement et 301 (35 %) étaient des médicaments à prendre au besoin. Le tableau III rapporte les résultats par médicament.

Le taux de prescriptions hors indication était de 83 %. Ce taux s'est avéré plus important pour les jeunes de 13 à 17 ans (84 %) que pour ceux jusqu'à 12 ans (79 %). L'analyse révèle deux types de classes distinctes. Un premier où l'usage est pratiquement toujours hors indication, qui englobe les antipsychotiques (99 %), les antidépresseurs, les anticonvulsivants, les anxiolytiques, les sédatifs, les hypnotiques, tous avec un taux de 100 %. Un deuxième type où l'usage hors indication est très peu fréquent, qui englobe les antihistaminiques (14 %) et les psychostimulants (5 %). La distribution détaillée des prescriptions hors indication selon la classe thérapeutique est décrite au tableau IV.

Lors des analyses secondaires, lorsque les prescriptions étaient évaluées sans prise en considération de l'âge, le taux de prescriptions hors indication était de 47 %, soit une réduction de 36 %. Lorsque l'analyse a été réalisée en tenant compte des indications approuvées en pédiatrie aux États-Unis, le taux était de 48 %.

Discussion

En juin 2014, le Vérificateur général du Québec dénonçait vigoureusement les pratiques concernant l'accès aux médicaments hors indication. Son analyse, qui excluait les établissements à vocation psychiatrique, rappelait l'obligation légale d'obtenir pour chaque patient une autorisation individuelle de recours aux médicaments non inscrits sur la liste des médicaments autorisés par le ministre de la Santé¹⁸. La lourdeur de l'application de cette obligation en pédopsychiatrie est susceptible de créer une barrière à l'accès à une médication optimale.

Garantir l'accès aux services de qualité requis pour chaque personne au Québec est un objectif clair. Or des iniquités existent. Malheureusement, elles peuvent toucher les personnes les plus vulnérables. Les clientèles de pédopsychiatrie et les autistes présentant une comorbidité en santé mentale sont nombreuses et particulièrement touchées. Au Québec, la prévalence des problèmes de santé mentale chez les enfants est de 19 %¹⁹. Celle des troubles envahissants du développement (TED) varie de 37 à 106 cas pour 10 000 enfants selon les régions²⁰. En plus des difficultés d'accès géographique, qui concernent aussi les patients en psychiatrie adulte, l'accès aux nouveaux traitements, notamment médicamenteux, basés sur le développement des connaissances issues de la recherche est problématique.

En 2012, le commissaire à la santé a constaté que le nombre de pédopsychiatres était insuffisant pour couvrir l'ensemble des besoins²¹. Il faut noter que la prévalence est trop élevée pour que la prise en charge des traitements ne repose que sur des services surspécialisés. Concrètement, l'HRDP dessert au niveau local quatre centres de santé et de services sociaux (CSSS) de l'est de Montréal, comptant une population de 139 085 jeunes âgés de zéro à 17 ans. Avec une prévalence de 19 %, environ 26 500 enfants

nécessiteraient potentiellement des services. Avec sa mission locale, régionale et suprarégionale, l'Hôpital desservait en 2011-2012 276 patients admis (hospitalisés) de 0-17 ans et 969 patients inscrits (services ambulatoires). Il est donc impératif qu'une prise en charge soit assumée en dehors des milieux surspécialisés, ce qui expose presque l'ensemble des pharmaciens à ces patients.

L'HRDP reçoit fréquemment des appels de pharmaciens déconcertés par les prescriptions en pédopsychiatrie. De plus, on a observé une réticence de la part des psychiatres pour adultes à assumer seuls une telle prise en charge. Une vérification des programmes de formation québécois offerts dans les facultés de médecine et de pharmacie montre que les traitements pharmacologiques pour l'autisme et la pédopsychiatrie occupent peu de place, à l'exception du traitement du TDAH qui est bien couvert, probablement en raison de la disponibilité plus abondante de données probantes sur les médicaments pour cette condition²²⁻²⁵. Malgré l'augmentation du nombre d'études au cours des dernières années, plusieurs facteurs limitent encore l'application des résultats à la pratique : diagnostic incertain, faible puissance statistique, manque de standardisation, d'études de doses pédiatriques ou de données sur les formulations galéniques adaptées aux enfants^{26,27}.

Notre étude a permis de vérifier auprès des 210 admissions d'enfants de moins de 18 ans que 83 % des prescriptions n'avaient pas d'indication au Canada. Il est intéressant de remarquer que ce taux est plus élevé pour les enfants plus âgés (13-17 ans : 84 %) que pour les plus jeunes (jusqu'à 12 ans y compris : 79 %). Cette différence pourrait s'expliquer en partie par une utilisation accrue de médicaments pour traiter le TDAH chez les plus jeunes.

Seuls les médicaments utilisés pour le traitement du TDAH et trois autres, soit l'aripiprazole, le diphénhydramine et le lithium, celui-ci étant d'usage plus marginal, possédaient une indication pédiatrique au Canada²⁸. Parmi les médicaments les plus prescrits administrés régulièrement, seule l'aripiprazole possède des indications pédiatriques au Canada²⁸. Les deux antipsychotiques les plus prescrits (quétiapine et rispéridone) possèdent une indication pédiatrique officielle (trouble bipolaire et schizophrénie) aux États-Unis, mais pas au Canada^{28,29}. La quétiapine est également le médicament le plus prescrit avec la mention « au besoin ». Contrairement à certains tricycliques, aucun inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ne possède d'indication canadienne en pédiatrie²⁸. L'antidépresseur le plus prescrit était le citalopram, qui ne possède pas d'indication officielle aux États-Unis alors que d'autres antidépresseurs, tels l'escitalopram et la fluoxétine, en possèdent^{28,29}.

Une analyse secondaire a été réalisée sur le taux de prescription hors indication en fonction des indications pour l'adulte. Ce pourcentage a grandement diminué, passant de 83 à 47 %. On peut émettre l'hypothèse que plusieurs médicaments ont été utilisés selon leur indication reconnue pour l'adulte. Par ailleurs, une étude canadienne décrivant l'usage hors indication pour les adultes, montre que les taux étaient de 43,8 % pour les antipsychotiques, de 33,4 % pour les antidépresseurs et de 66,6 % pour les anticonvulsivants. Elle témoigne de la pratique de 113 omnipraticiens. Les auteurs notent une association statistiquement significative

entre le nombre (3-4) d'indications approuvées et l'usage moins fréquent hors indication comparativement à un faible nombre (1-2) d'indications approuvées³⁰. Ces résultats illustrent que les indications en psychiatrie sont loin d'être exhaustives, même chez l'adulte.

Dans la présente étude, on observe une grande variabilité du nombre de prescriptions par patient, soit de 0 à 14 prescriptions. Seulement six patients n'ont reçu aucune prescription. Ceci témoigne de la complexité des cas nécessitant une hospitalisation dans un établissement spécialisé. Plusieurs traitements ont pu être entrepris puis retirés. Le nombre de prescriptions par patient représente la totalité des prescriptions durant l'hospitalisation et est influencé par la durée de séjour, particulièrement pour les patients hospitalisés pendant une longue période en raison de l'instabilité de leur état.

Les résultats globaux montrent que le pharmacien fait face à des défis de taille lorsqu'il reçoit une prescription en pédopsychiatrie. Sauf en milieu spécialisé, le pharmacien est rarement informé de l'intention thérapeutique du pédopsychiatre. Le suivi de l'efficacité et de l'innocuité devient alors une tâche difficile dans un contexte où tenter de faire une revue de la littérature scientifique n'est pas toujours concluant. L'HRDP a analysé les publications de chercheurs financés par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) au cours des cinq dernières années pour réaliser un projet de recherche en psychopharmacologie. Les publications de ces chercheurs au cours des 10 dernières années visaient des patients adultes dans 94 % des cas et dans 6 % des cas seulement des patients pédiatriques³¹.

Le manque d'études n'est pas le seul facteur qui limite l'arsenal thérapeutique canadien. En effet, les orientations d'une compagnie pharmaceutique sont en partie guidées par les bénéfices d'ordre financier. Or en raison de la petite taille du marché canadien, les compagnies peuvent être réticentes à demander une approbation en pédopsychiatrie. Comme l'indiquent certains analystes, pour profiter au maximum du prolongement du brevet pédiatrique, les compagnies pharmaceutiques seraient plus enclines à faire des études pédiatriques sur les médicaments destinés aux adultes, qui sont le plus rentables au lieu d'étudier les médicaments pédiatriques les plus à risque¹¹.

Depuis l'adoption de l'article C.08.004.1 au Canada, de nouveaux médicaments commercialisés, tels que la palipéridone, la duloxétine et l'escitalopram, ont bénéficié d'un prolongement de leur brevet de six mois, en raison d'études réalisées en pédiatrie³². Toutefois, parmi ces molécules, aucune n'a présentement d'indication officielle au Canada pour la population pédiatrique malgré l'extension du brevet¹⁷.

Le système actuel d'approbation officielle ne semble pas adapté à la réalité clinique canadienne. La réglementation pourrait rendre les incitatifs économiques plus alléchants pour les compagnies ou être plus coercitive en cas de progression insuffisante de la réponse aux besoins de santé. Une solution résiderait dans le fait d'accorder l'extension du brevet si : 1) la compagnie a déjà effectué des études en pédiatrie et soumet une demande d'indication pour cette population; 2) à la suite d'études, le médicament n'est pas efficace ou sécuritaire en pédiatrie et que cette information

est clairement rapportée dans la monographie, données scientifiques à l'appui. Parallèlement, les pharmaciens ont le devoir de faire face à cette situation. Stimuler la volonté politique de modifier la réglementation repose à la base sur l'expression d'un besoin communiqué de manière transparente par tous les professionnels de la santé.

La présente étude est un pas dans cette direction, puisqu'elle est la première au Canada à illustrer de manière transparente et fiable l'ampleur de l'usage hors indication. En effet, la totalité de la population admissible a été analysée, ce qui garantit l'absence des biais inhérents aux stratégies d'échantillonnage. De plus, l'établissement dispose d'une masse critique suffisante de patients. Avec ses 210 patients, elle se compare aux études françaises qui comptaient 187 et 336 enfants^{14,15}. Dans le futur, il serait pertinent d'analyser les essais thérapeutiques, la polypharmacie et le rôle de la prise « au besoin » pour continuer à illustrer les enjeux que représentent les soins pharmaceutiques de qualité prodigués à ces patients.

Limites

La présente étude comporte aussi des limites. En raison d'une offre spécialisée de services pédopsychiatriques pour des cas complexes à l'HRDP, les résultats sont difficilement généralisables à l'ensemble de la population du Québec et pourraient tendre à surestimer le taux de prescriptions hors indication.

Nous avons tenté de vérifier si nos observations ne touchaient que les milieux surspécialisés en procédant à une nouvelle analyse des données publiées récemment par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) sur les enfants autistes couverts par le régime général d'assurance médicament²⁰. Le taux hors indication était de 58 %, et la différence s'explique par le fait que le traitement du TDAH concernait 62 % des patients comparativement à 9 % parmi nos enfants. Cette constatation soutient aussi l'hypothèse voulant que la prise en charge en dehors de milieux surspécialisés est facilitée lorsque le traitement est bien connu et facile à maîtriser. Cela met en lumière le fait que l'expertise portant sur le bon usage des antipsychotiques et des antidépresseurs repose davantage sur l'expérience clinique développée au fil du temps avec l'accès à une masse critique suffisante de patients que peu d'établissements possèdent.

Enfin, les intentions thérapeutiques n'ont pu être vérifiées directement auprès des prescripteurs. Elles résultent de l'interprétation de leurs notes figurant dans les dossiers. Ceci peut induire un biais dont les effets sont difficilement quantifiables. Il demeure que cette interprétation a été validée auprès des pharmaciens de l'établissement, qui ont une vaste expérience et qui sont au fait des logiques cliniques du nombre relativement faible (près d'une douzaine) de pédopsychiatres qui prescrivent des médicaments aux patients hospitalisés.

Conclusion

Tant par sa revue de la littérature scientifique que par ses résultats illustrant un taux élevé de prescriptions

hors indication (83 %), notre étude soulève la question de l'importance relative des indications officielles en pédopsychiatrie, notamment au Canada. L'arsenal thérapeutique limité est le reflet d'investissements inévitables dans la recherche pour les enfants. Le pharmacien en tant que spécialiste du médicament doit adhérer aux normes de bonne pratique. Les normes de l'Ordre des pharmaciens du Québec stipulent que l'évaluation des ordonnances englobe l'évaluation de l'indication (indication approuvée, meilleur choix de traitement selon les données probantes). Il doit justifier sa décision lors de situations particulières (interactions, doses suprathérapeutiques, indication non reconnue, etc.). Pour ce faire, il évalue la qualité de l'information³³. Pour l'Ordre, il s'agit d'une information fiable, référencée et à jour (données probantes, telles : études cliniques, lignes directrices, consensus d'experts, etc.), qui fait défaut en pédopsychiatrie.

Toute indication officielle rassure quant à l'existence de certaines données probantes. Par exemple, elle renseigne sur l'innocuité selon un cadre rigoureux. Au point de vue légal, l'utilisation d'un médicament approuvé engage la responsabilité de Santé Canada et de la compagnie qui commercialise le produit et permet aux professionnels de ne pas assumer seuls la responsabilité relative à l'efficacité et à l'innocuité du médicament requis par l'état de santé de l'enfant ou de l'adolescent. Ceci favorise la tranquillité d'esprit du prescripteur et du pharmacien face aux soins qu'ils prodiguent.

Actuellement, en pédopsychiatrie, les pharmaciens devraient renforcer l'interdisciplinarité pour assurer un suivi plus étroit de l'efficacité et de l'innocuité en recueillant davantage les intentions thérapeutiques auprès du prescripteur. De plus, n'oublions pas que la déclaration des effets indésirables à Santé Canada joue un rôle important pour l'évaluation de l'innocuité d'un médicament après sa commercialisation. Les enfants sont susceptibles de réagir différemment des adultes, le pharmacien est particulièrement bien placé pour recueillir de l'information sur ces réactions. Il doit aussi sensibiliser les autres professionnels de la santé à déclarer et à ne pas prendre pour acquis les résultats d'études sur l'adulte.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Références

1. Lau ME, Way BB, Fremont WP. Assessment of Suny Upstate Medical University's child telepsychiatry consultation program. *Int J Psychiatry Med* 2011;42:93-104.
2. Jacob MK, Larson JC, Craighead WE. Establishing a telepsychiatry consultation practice in rural Georgia for primary care physicians: a feasibility report. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:1041-7.
3. Hillt RJ, Romaine MA, McDonnell MG, Sears JM, Krupski A, Thompson JN et coll. The Partnership Access Line: evaluating a child psychiatry consult program in Washington State. *JAMA Pediatr* 2013;167:162-8.
4. Hilty DM, Yellowlees PM, Nesbitt TS. Evolution of telepsychiatry to rural sites: changes over time in types of referral and in primary care providers' knowledge, skills and satisfaction. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:367-73.
5. Volume-Smith C, Silvius JL. What gives? Non-approved or off-label indications: a panacea or quagmire? *DueQuarterly* 2011. [en ligne] www.albertadoctors.org (site visité le 24 avril 2013).
6. O'Malley PG. What does off-label prescribing really mean? *Arch Intern Med* 2012;172:759-60.
7. Board on Health Sciences Policy. Safe and effective medicines for children: pediatric studies conducted under the best pharmaceuticals for children act and the pediatric research equity act. Washington, DC: National Academies Press; 2012. [en ligne] www.nap.edu/catalog.php?record_id=13311#orgs (site visité le 24 avril 2013).
8. Eur-Lex. Médicaments à usage pédiatrique. Europa: Synthèse de la législation de l'EU. 2006. [en ligne] http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/l22148_fr.htm (site visité le 27 mai 2013).
9. Rocchi F, Tomasi P. The development of medicines for children. Part of a series on Pediatric Pharmacology, guest edited by Gianvincenzo Zuccotti, Emilio Clementi, and Massimo Molteni. *Pharmacol Res* 2011;64:169-75.
10. Sa majesté du Chef du Canada. Règlement modifiant le Règlement sur les aliments et drogues, *Gazette du Canada* partie II. 2006: p.1497. [en ligne] <http://publications.gc.ca/gazette/archives/p2/2006/2006-10-18/pdf/g2-14021.pdf> (site visité le 27 mai 2013).
11. Peterson B, Hébert PC, MacDonald N, Rosenfield D, Stanbrook MB, Flegel K. Industry's neglect of prescribing information for children. *CMAJ* 2011;183:994-5.
12. Magellan Health Services. Appropriate Use of Psychotropic drugs in Children and Adolescents, 2013. [en ligne] <http://magellanhealth.com> (site visité le 24 avril 2013).
13. Murthy S, Mandl KD, Bourgeois F. Analysis of pediatric clinical drug trials for neuropsychiatric conditions. *Pediatrics* 2013;131:1125-31.
14. Serreau R, Le Heuzey MF, Gilbert A, Mouren MC, Jacqz-Aigrain E. Unlicensed and off-label use of psychotropic medications in French children: a prospective study. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2004;6:14-9.
15. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Pharm World Sci. Psychotropic medication use in the child and adolescent psychiatry wards of a French hospital. *Pharm World Sci* 2008;30:600-4.
16. Shah SS, Hall M, Goodman DM, Feuer P, Sharma V, Fargason C Jr et coll. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:282-90.
17. Santé Canada. Base des données sur les produits pharmaceutiques, 2013. [en ligne] <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (site visité le 25 mai 2013).
18. Vérificateur général du Québec. Vérification de l'optimisation des ressources – Rapport du Vérificateur général du Québec à l'Assemblée nationale pour l'année 2014-2015, printemps 2014, chapitre 6 Médicaments et services pharmaceutiques. [en ligne] <http://www.vgq.gouv.qc.ca/> (site visité le 12 juin 2014).
19. Riberdy H, Tétreault K, Desrosiers H. La santé physique et mentale des enfants : une étude des prévalences cumulatives, Institut de la statistique du Québec. [en ligne] <http://www.stat.gouv.qc.ca/> (site visité le 23 juillet 2013).
20. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Mélanie Guay, Éric Tremblay, Nicole Déry et Hélène Turgeon. Québec : INESSS; 2013. 58 p.
21. Commissaire à la santé et au bien-être. Pour plus d'équité et de résultats en santé mentale au Québec 2012. [en ligne] www.csbe.gouv.qc.ca/ (site visité le 23 juillet 2013).
22. Université Laval. [en ligne] www.ulaval.ca (site visité le 23 avril 2013).
23. Université de Montréal. [en ligne] www.umontreal.ca (site visité le 23 avril 2013).
24. Université de Sherbrooke. [en ligne] www.usherbrooke.ca (site visité le 23 avril 2013).
25. Université McGill. [en ligne] www.mcgill.ca (site visité le 23 avril 2013).
26. Siegel M, Beaulieu AA. Psychotropic medications in children with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. *J Autism Dev Disord* 2012;42:1592-605.
27. Siegel M. Psychopharmacology of autism spectrum disorder: evidence and practice. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2012;21:957-73.
28. Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. 47^e éd. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2012.
29. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents. Cambridge: Hogrefe Publishing; 2007. 346 p.
30. Egualte 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;172:781-8.
31. Rousseau L. Cartographie de la recherche en psychopharmacologie. Première journée provinciale de la recherche sur les médicaments et les soins pharmaceutique en santé mentale. Montréal, 28 mars 2013.
32. Santé Canada. Registre des drogues innovantes, 2013. [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-fra.php (site visité le 25 mai 2013).
33. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique : Faites la différence, Mettez un + dans votre pratique, 2010 [en ligne] <http://www.opq.org/> (site visité le 23 juillet 2013).

Abstract

Background: Child psychiatric patients are vulnerable. Like adult psychiatric patients, they are impacted by the unequal development of knowledge from research giving access to new drugs.

Objective: To evaluate the off-label use of psychiatric drugs in hospitalized child psychiatric patients.

Results: A number of 872 prescriptions were evaluated for off-label prescriptions in 210 children admitted to the Hôpital Rivière-des-Prairies (HRDP) from April 1, 2012 to March 31, 2013. Off-label prescription rate was 83%. One hundred percent of the prescriptions for anticonvulsants, antidepressants, anxiolytics/sedatives/hypnotics and 99% of those for antipsychotics were off-label. The rate was only 14% for antihistamines and 5% for psychostimulants. The rate would decrease to 47% if the patients were adults and would be 48% if the indications approved in the United States were recognized in Canada as well.

Discussion: Canadian regulations have not succeeded in spurring the industry to request child psychiatric indications to reflect the clinical reality of this population. For the pharmacist, this makes weighing the risks and benefits of the prescribed drugs more complicated.

Conclusion: Pharmacists can influence the political will to amend the regulations if they report the extent of the phenomenon in a transparent fashion. They should exercise vigilance with regard to the reporting of adverse effects, since the results of studies involving adults cannot be extrapolated to children.

Key words: Child psychiatry, off-label drugs, regulation