

# Fréquence et déterminants des prescriptions hors-AMM

Allison Netboute, François Drogou, Joris Gai, Xavier Dode, David Darmon,  
Behrouz Kassai-Koupai, Laurent Letrilliart

# Définitions

- **En France, l'AMM comporte trois annexes** (*ANSM, 2017*)
  - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
  - la notice destinée aux patients
  - l'étiquetage avec le conditionnement
  
- **Prescription hors-AMM**
  - une utilisation « intentionnelle » d'un médicament, non conforme aux mentions légales figurant dans les RCP (*Weda, rapport de l'UE, 2017*)

# Le cadre légal de la prescription hors-AMM, Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011

- **Conditions d'application**
  - absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU
  - recours jugé indispensable, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient
- **Le prescripteur doit**
  - porter la mention « hors AMM » sur l'ordonnance
  - motiver sa prescription dans le dossier médical du patient
  - informer le patient
    - du statut hors-AMM de sa prescription
    - de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée
    - des risques encourus par la prise de ce médicament dans cette circonstance
    - des contraintes et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament
    - des conditions de prise en charge par l'assurance maladie

# Les enjeux des prescriptions hors-AMM

- Un enjeu de santé publique

- un risque de survenue d'événement indésirable multiplié par 1,4 (*Egualé, JAMA Intern Med, 2016*)
- aussi chez l'enfant (*Smyth, PLoS ONE, 2012*)
- pas de sur-risque iatrogène si justifié scientifiquement (*Egualé, JAMA Intern Med, 2016*)

- Un enjeu économique

- augmente les dépenses du système de santé (*Stafford, NEJM, 2008*)
- en principe non remboursé par l'Assurance maladie (*art. L.162-4, CSS, 2015*)

# Objectif de l'étude

**Décrire la prescription médicamenteuse hors-AMM en médecine générale en France, en termes de fréquence et de nature, et identifier ses facteurs déterminants**

# Prescriptions hors-AMM

- **18,5% des prescriptions [17,4-19,6%]**
  - **38,2% des ordonnances [35,9-40,5%]**
- **Types de prescriptions hors-AMM**
  - **17,6 % en raison de l'indication du médicament (865/4932)**
  - **1,2 % en raison de l'âge du patient (58/4932)**
- **Information sur le statut hors-AMM**
  - **aucun patient informé**
  - **jamais mentionné sur l'ordonnance**

**Tableau I Top 10 médicaments les plus prescrits hors-AMM par effectifs décroissants (n=4932)**

	Prescription hors-AMM	Principale indication
	Oui n (%)	
<b>Acide acétylsalicylique per os</b>	48 (55,2)	Athérosclérose/maladie vasculaire périphérique
<b>Oméprazole per os</b>	41 (55,4)	Prévention des lésions induites par AINS
<b>Diclofénac topique</b>	28 (49,1)	Douleur générale/de sites multiples
<b>Salbutamol inhalée</b>	21 (46,7)	Bronchite aiguë, bronchiolite
<b>Prednisolone per os</b>	20 (45,4)	Toux
<b>Amoxicilline per os</b>	18 (24,0)	Infection aiguë voies respiratoires supérieures
<b>Esoméprazole per os</b>	17 (30,4)	Douleur abdominale/épigastrique
<b>Mométasone nasal</b>	16 (76,2)	Infection aiguë voies respiratoires supérieures
<b>Vitamine D per os</b>	16 (17,8)	Ostéoporose
<b>Bisoprolol per os</b>	16 (39,0)	Hypertension non compliquée

Tableau III Facteurs associés à la prescription hors-AMM en analyse multivariée

Caractéristiques	OR (IC 95 %)	p
<b>MÉDICAMENT</b>		
<b>Antériorité</b>		0,02
Renouvellement	Ref	
Initiation	1,26 (1,04-1,54)	
<b>Objectif</b>		0,0001
Spécifique	Ref	
Non spécifique	1,43 (1,21-1,67)	
Non spécifié	1,16 (0,62-2,18)	
<b>CONSULTATION</b>		
<b>Age du patient (ans)</b>		0,04
0-14	1,42 (1,07-1,88)	
15-64	1,07 (0,87-1,30)	
65-100	Ref	
<b>Ancienneté du patient</b>		0,0499
Nouveau	Ref	
Connu	1,51 (1,00-2,27)	
<b>Nombre de médicaments</b>	1,05 (1,02-1,09)	0,002
<b>MÉDECIN</b>		
<b>Milieu d'exercice</b>		0,02
Urbain ou semi-rural	Ref	
Rural	1,38 (1,08-1,75)	
<b>Visite par an des DAM</b>	0,93 (0,88-0,98)	0,02

# Une fréquence cohérente avec les données antérieures

- **Une étude américaine de référence: 21 %** (*Radley, Arch Intern Med, 2006*)
  - sur le seul critère de l'indication
  - à l'exclusion de l'âge des patients, de la posologie et de la voie d'administration
  
- **Une étude française de 2012: 19,3 %** (*Geoffroy-plasqui, exercer, 2012*)
  - limitée à 11 situations cliniques

# Des implications déontologiques

- **Information du patient**
  - une obligation légale (*Code de la santé publique, Article L5121-12-1*)
  - opposable devant la justice (*Cour de Cassation, Pourvoi 11-18327, 2012*)
- **Une prescription hors-AMM pas toujours intentionnelle**
  - des indications variables au sein d'une même classe thérapeutique
  - et entre un princeps et ses génériques

# Une pertinence variable

- **Des prescriptions hors-AMM parfois justifiées**
  - 27% aux Etats-Unis (*Radley, Arch Intern Med, 2006*)
  - l'acide acétylsalicylique dans l'AOMI (*HAS, 2006*)
  - l'oméprazole dans la prévention des lésions induites par les AINS (*HAS, 2009*)
- **Des prescriptions hors-AMM souvent injustifiées**
  - salbutamol dans la bronchiolite ou la bronchite (*ANAES/URML IDF, 2000*)
  - amoxicilline dans infections aiguës des voies respiratoires supérieures (*SPILF, 2011*)
  - prednisolone dans la toux (*Hay, Thorax, 2015*)

# Des déterminants multiples (1)

- **Objectif non spécifique**

- plus de la moitié des prescriptions médicamenteuses avec un objectif non spécifique, principalement symptomatique (*Bernard, 2017, soumis*)
- attentes importantes des patients dans ces situations

- **Enfants**

- facteur déjà connu (*Palmaro, Pediatrics, 2015*)
- manque d'essais cliniques (*Frattarelli, Pediatrics, 2014*)

# Des déterminants multiples (2)

- **Nombre de médicaments**

- contribution possible à la iatrogénie liée à la polymédication (*Gandhi, NEJM, 2006*)

- **Milieu rural**

- déjà observé dans une étude chez des enfants allemands (*Sonntag, Dtsch Med Wochenschr, 2013*)
- lié à moindre accès à la formation?

- **Réception des Délégués de l'Assurance maladie**

- rappel des bonnes pratiques de prescription (*Assurance maladie, infections respiratoires hautes, 2013 et benzodiazépines, 2014*)

# Perspectives

- **Formation insuffisante et inadaptée** (*rapport Bégau, 2013*)
- **Logiciels de prescription peu performants**
  - manque d'un système d'aide à la prescription intégrant le niveau de preuve scientifique des médicaments pour chaque indication (dans et hors-AMM)
  - et d'un système de surveillance des médicaments après leur mise sur le marché
- **Intérêt d'une définition internationale ou européenne des prescriptions hors-AMM**
  - n'imposant pas le critère d'intentionnalité (*Weda, rapport de l'UE, 2017*)

# Conclusions

- Près d'un médicament sur cinq est prescrit hors-AMM en médecine générale, sans que les patients en soient informés
- Certaines prescriptions hors-AMM fréquentes ne sont pas justifiées: salbutamol, prednisolone, amoxicilline
- Préconisations
  - Améliorer la formation médicale et les logiciels de prescription et utiliser les visites des délégués de l'Assurance maladie
  - Standardiser la définition des prescriptions hors-AMM