



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 064

LA PRESCRIPTION ET L'UTILISATION HORS AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN PÉDIATRIE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

Madame NAJIB Meryem

Née le 22 Septembre 1998 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Mots Clés : Pédiatrie, médicament, prescription, usage hors AMM, pharmacologie pédiatrique

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Amal THIMOU

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

Chef du service Informatique

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie - Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie - Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOUADA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM

Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI	Ahmed Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI	Bahia Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine	Ali Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie <u>Directeur HMI Mohammed V Rabat</u>

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal Psychiatrie	Directeur <u>Hôp. Ar-razi Salé</u>
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI	Neurologie <u>Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat</u>
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR	Hassan Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale

Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-](#)

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said Chirurgie
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila

Meknès

Biochimie - Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro - Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie *Générale Directeur de l' ERPPLM*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Mohamed Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*

Anesthésie-*Réanimation Directeur ERSSM*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Anesthésie Réanimation

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Médecine Interne

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Physiologie

Pr. CHADLI Mariama*

Microbiologie

Pr. DAMI Abdellah*

Biochimie- Chimie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Chirurgie pédiatrique

Pr. EL HAFIDI Naima

Pédiatrie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem

Urologie

Pr. ERRABIH Ikram

Gastro-Entérologie

Pr. LAMALMI Najat

Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam

Anesthésie Réanimation

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Chirurgie Générale

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss*

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane*

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie-Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie-Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha Chimie	Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i><u>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</u></i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa Anatomie	Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

Juin 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Génécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Génécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Août 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad* Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine* Oto-Rhino-Laryngologie

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

Novembre 2020

Pr. LALYA ISSAM*	Radiothérapie
------------------	---------------

Septembre 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie

Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR	Saadia Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef Chimie	Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<u>mis en disponibilité</u>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces



Je remercie Dieu pour ses bénédictions

Et je dédie cette thèse à mes chers parents

NAJIB Abdelkrim et IFFA Rajae

Pour votre soutien constant tout au long de mes études. Votre amour inconditionnel, votre encouragement et votre motivation ont été la force qui m'a poussé à la réussite.

Je suis honorée de pouvoir rendre hommage à mes parents pour leur soutien sans faille. Leur sacrifice, leur travail acharné et leur amour m'ont inspiré et ont été la source de ma réussite académique.

Que Dieu tout-puissant vous bénisse, vous accorde une longévité pleine de santé, de joie et de bonheur.

À mon oncle et ma tante

ECH-CHADLI Rachid et IFFA Rachida

Pour votre accueil chaleureux tout au long de mes années universitaires.

Vous êtes ma deuxième famille, votre présence à mes côtés, votre patience, votre hospitalité, votre générosité et bienveillance ont été un soutien moral et affectif précieux.

À mes frères

NAJIB Hamza et NAJIB Adam

Pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Votre présence a été une source de joie et de réconfort. Que cette œuvre modeste soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon affection immense pour vous.

À mes meilleurs amis :

Pour votre soutien inconditionnel tout au long de mon parcours universitaire. Vos rires et votre amitié m'ont donné la force de continuer à avancer.

Pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Nos souvenirs resteront gravés dans mon cœur pour toujours. Je suis reconnaissante de vous avoir eus à mes côtés tout au long de cette aventure. Votre soutien m'a été inestimable et je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mes meilleurs amis, je dédie ce travail.

Votre amitié est un cadeau inestimable que je chérirai pour toujours.

Merci à tous !



Remerciements



A notre Maître et Président du jury de thèse

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour avoir accepté de présider le jury de ma soutenance. Votre sagesse, votre expérience et votre soutien indéfectible tout au long de ce processus ont été inestimables.

Je suis extrêmement reconnaissante de votre présence et de votre engagement envers mon projet de thèse.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Votre expertise et votre engagement dans l'évaluation de ma thèse ont été d'une importance capitale. Vos commentaires détaillés et constructifs m'ont permis de mieux comprendre les lacunes de ma recherche et de les corriger. Je suis profondément reconnaissante pour le temps et l'effort que vous avez consacrés à l'examen minutieux de ma thèse. Votre expertise a été une source d'inspiration et d'apprentissage précieuse pour moi.

A notre Maîtresse et Juge de thèse

Madame Yasmina TADLAOUI

Professeur de Pharmacie Clinique

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre implication et votre contribution à la réussite de ma thèse. Je suis reconnaissante pour votre disponibilité et dévouement, qui ont permis de mener à bien ce projet. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de votre expertise et de votre jugement éclairé.

Je vous remercie pour votre grande compassion en acceptant d'évaluer mon travail.

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance pour votre engagement et contribution à la réussite de ma thèse. Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour l'immense honneur que vous me faites en acceptant d'être membre de ce jury.

Enfin, j'aimerais exprimer ma gratitude à l'ensemble des membres du jury pour leur contribution collective à ma thèse. Je suis honorée d'avoir pu bénéficier de leurs connaissances et de leur expérience.



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

ADME	Administration, Distribution, Métabolisme, Excrétion
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine Tri Phosphate
BRAvO	Benefit and Risk Assessment for Off-label use
CTD	Document Technique Commun Common Technical Document
CYP	Cytochrome P-450
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EPPH	Effet de Premier Passage Hépatique
FDA	Food and Drug Administration
GST	Glutathion-S-Transférase
HDL	High Density Lipoprotein
ICH	Conférence internationale sur l'Harmonisation International Conference of Harmonisation
LDL	Low Density Lipoprotein
NAT	N-acétyltransférase
P	Poids
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
PPV	Prix Public de Vente

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SC	Surface Corporelle
SULT	Sulfotransférase
T	Taille
TVA	Taxe sur la Valeur Ajoutée
UGT	Uridine 5'-diphosphate-GlucoronosylTransferase
VLDL	Very Low Density Lipoprotein



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de conception d'un médicament.....	5
Figure 2 : Modalités d'enregistrement des médicaments au Maroc.....	12
Figure 3 : Diagramme représentant l'organisation du Document Technique Commun de demande de l'Autorisation de mise sur le marché selon la Conférence Internationale sur l'Harmonisation	13
Figure 4 : Organigramme pour évaluer l'utilisation hors AMM selon BRAvO (Benefit-Risk Assessment for Off-label use)	34
Figure 5 : Les étapes de la genèse d'un effet thérapeutique.....	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition des différentes catégories d'âge d'enfants.....	27
Tableau 2 : La structure BRAvO (Benefit-Risk Assessment for Off-label use).....	33
Tableau 3 : Principaux paramètres de croissance et maturation susceptibles d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez l'enfant.....	36
Tableau 4 : Repères de poids, taille et surface corporelle.....	37
Tableau 5 : Facteurs âges dépendants affectant l'absorption gastro-intestinale et les résultats pharmacocinétiques correspondants par rapport aux valeurs adultes	43
Tableau 6 : Développement de la quantité des fluides en pourcentage du poids total du corps selon l'âge.....	47
Tableau 7 : Activité enzymatique CYP in vitro dans les microsomes hépatiques fœtaux et infantiles en fraction de l'activité adulte (nmol min ⁻¹ mg protéine microsomale ⁻¹).....	51
Tableau 8 : Etapes de maturation des enzymes de la phase II	56
Tableau 9 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'âge	61
Tableau 10 : Motifs de prescription hors AMM en pédiatrie pour l'indication selon les molécules prescrites en pédopsychiatrie.....	69
Tableau 11 : Motifs de prescriptions hors AMM en pédiatrie d'antibiotiques	72



Sommaire



TABLE DES MATIERES

Introduction	1
Partie 1 : Le développement d'un médicament.....	3
I. Médicament	4
1. Définition.....	4
2. Etapes de la conception d'un médicament.....	4
a. Recherche exploratoire	6
b. Etudes pré-cliniques	6
c. Recherche clinique	6
d. Phase administrative	7
e. Phase post-AMM	7
II. Autorisation de mise sur le marché	9
1. Définition.....	9
2. Importance de l'AMM dans la garantie de l'efficacité et la sécurité du médicament	10
3. Critères de l'obtention de l'AMM	11
4. Procédures de l'obtention de l'AMM.....	11
Partie 2 : La prescription.....	14
I. Prescription.....	15
1. Définition.....	15
2. Cadre médico-légal	15
3. Liberté de prescription	16
II. Prescription hors AMM.....	17
1. Définition de l'usage hors AMM.....	17
2. Origine de l'usage hors AMM.....	18

a.	Besoins de santé publique urgents	18
b.	Décalage entre l'évolution des connaissances et la mise à jour de l'AMM	19
c.	La recherche clinique dans les terrains particuliers	19
d.	Pathologies rares et maladies orphelines	21
3.	Validité d'une prescription hors AMM	21
4.	Encadrement juridique hors AMM.....	22
5.	Rôle du pharmacien dans la dispensation des médicaments hors AMM.....	23

Partie 3 : La pédiatrie – une population particulière 25

I.	Pédiatrie.....	26
1.	Définition.....	26
2.	Erreurs médicamenteuses et prévention de l'iatropathologie en pédiatrie	27
3.	Evaluation du risque et du bénéfice de la prescription hors AMM en pédiatrie	29
II.	Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie	35
1.	Etapes de la genèse d'un effet thérapeutique.....	37
2.	Absorption	38
a.	Voie orale.....	40
b.	Voie cutanée.....	43
c.	Autres voies.....	44
3.	Distribution.....	45
a.	Liaison aux protéines plasmatiques	46
b.	Composition corporelle.....	47
c.	Diffusion tissulaire.....	48
4.	Métabolisme	48
a.	Métabolisme de phase I : réactions de fonctionnalisation	50
b.	Métabolisme de phase II : réactions de conjugaison.....	56

c.	Conséquences de la variabilité de la maturation des enzymes responsables des réactions de la phase I et de la phase II	58
d.	Effet de premier passage hépatique	59
5.	Elimination	59
a.	Clairance rénale.....	59
b.	Filtration glomérulaire	60
c.	Fonction tubulaire rénale	61
III.	Liste de médicaments prescrits hors AMM en pédiatrie	63
1.	Prescription hors AMM de psychotropes en pédiatrie	63
2.	Prescription hors AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé	69
	Conclusion	73
	Résumés	75
	RESUME	76
	ABSTRACT	77
	ملخص	78
	Références	79

Introduction

La prescription et l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments en pédiatrie est une pratique courante, mais controversée dans la communauté médicale. L'AMM est un processus réglementaire essentiel à la garantie de l'efficacité et de la sécurité des médicaments. Elle permet de déterminer les indications, les doses, les posologies, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses, les précautions d'emploi et les contre-indications pour chaque médicament.

Cependant, malgré cette réglementation stricte, les prescriptions hors AMM sont courantes en pédiatrie, et il est important de comprendre pourquoi cela se produit, quelles sont les conséquences pour les patients, et quel est le rôle du pharmacien dans la dispensation des médicaments hors AMM.

Une étude récente montre que près de la moitié des prescriptions pédiatriques sont hors AMM.(1) L'utilisation hors AMM des médicaments en pédiatrie est souvent justifiée par la nécessité de traiter des maladies rares ou des conditions médicales pour lesquelles il n'existe pas de traitement approuvé ou d'autres alternatives. Les enfants sont souvent exclus des essais cliniques, et les médicaments ne sont souvent pas autorisés pour leur utilisation en pédiatrie en raison du manque d'informations disponibles sur l'efficacité et la sécurité du médicament chez cette population particulière.

Cette pratique peut être particulièrement préoccupante pour les nouveau-nés et les jeunes enfants, car leur système métabolique et leurs organes sont encore en développement, ce qui peut affecter la manière dont les médicaments sont absorbés, métabolisés et éliminés.

Le but de cette thèse consiste à comprendre :

- L'importance de l'AMM dans la garantie de l'efficacité et la sécurité du médicament ;
- L'origine, la validité, ainsi que l'encadrement juridique de la prescription hors AMM ;
- Les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie.

*Partie 1 : Le
développement d'un
médicament*

I. Médicament

1. Définition

Le médicament est qualifié en droit marocain comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. »(2)

Le médicament est un mélange de principe actif (extrait d'une matière première) et d'excipients. Plusieurs opérations pharmaceutiques sont établies sur ce mélange (transformation, élaboration, mise en forme) pour aboutir à une forme galénique qui subit à son tour des conditionnements pour enfin avoir un produit fini, qui est le médicament.

Le médicament contient donc :

- Un principe actif, ou substance active, qui est d'origine chimique synthétique ou naturelle, et est responsable du mécanisme d'action curatif ou préventif dans l'organisme ;
- des excipients ou des additifs, qui sont des substances d'origine chimique ou naturelle, autre que le principe actif, qui entrent dans la composition du médicament. Ils ont pour rôles :
 - Améliorer la conservation (conservateurs, antimicrobiens et antioxydants) ;
 - rendre l'administration plus agréable ou pour réduire le risque de confusion (aromatisants et colorants) ;
 - permettre une dissolution correcte et ciblée (les délitants) ;
 - permettre de donner une forme à la substance active, ou favoriser sa mise en œuvre ;
 - modifier la biodisponibilité et la demi-vie ;
 - etc...(3)

2. Etapes de la conception d'un médicament

Le processus de développement d'un médicament est décrit selon différentes phases, de la découverte de la molécule à son approbation par les autorités publiques. C'est un processus complexe, réglementé, coûteux (investissement d'environ 1 Milliard d'Euros), et long (peut durer de 10 à 15 ans).(4)

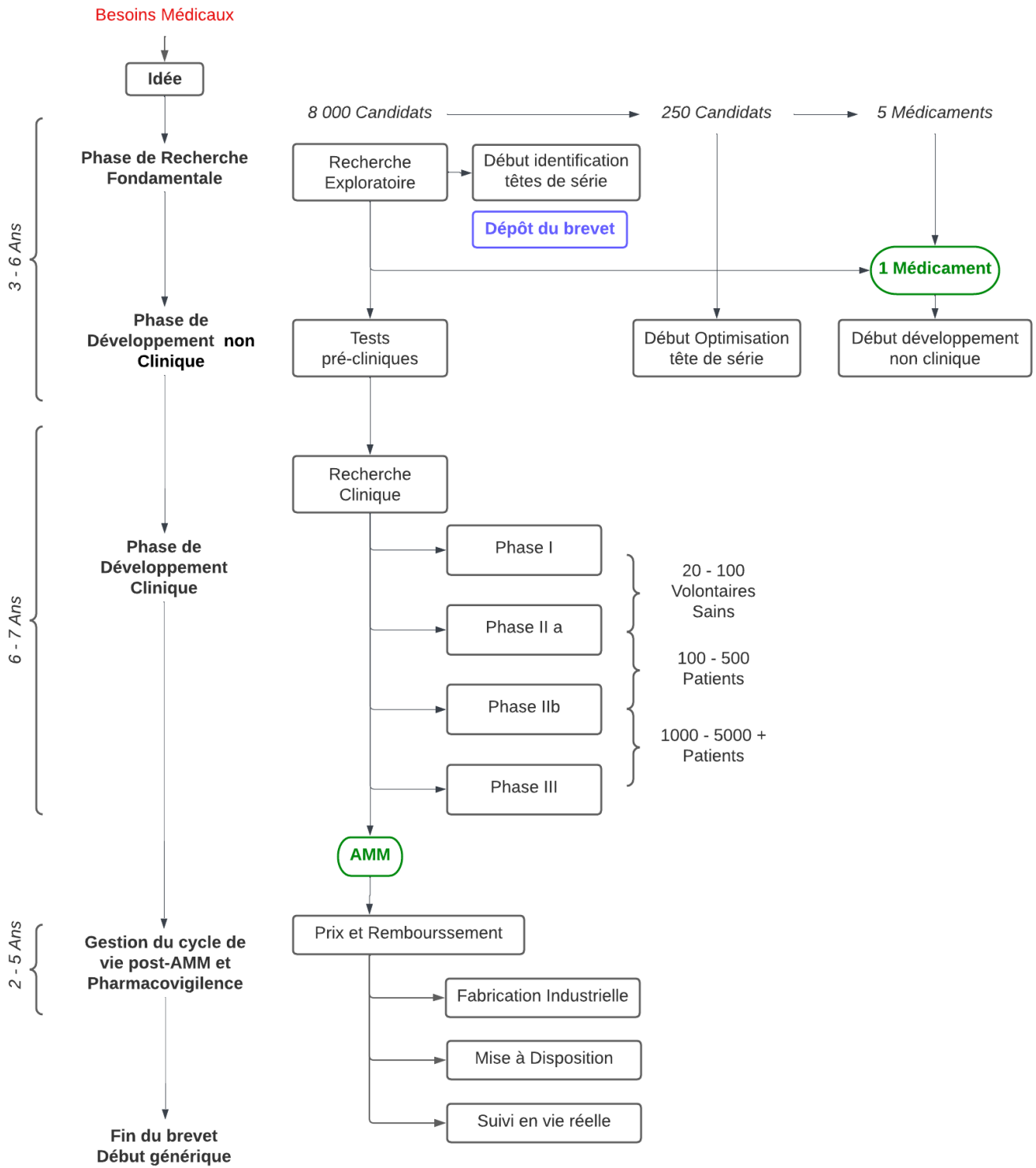


Figure 1 : Cycle de conception d'un médicament(150)

a. Recherche exploratoire

Le développement d'un médicament commence par une recherche exploratoire. Après qu'un besoin médical est exprimé, le laboratoire sélectionne toutes les molécules qui ont le potentiel de guérir les patients, atténuer les effets de la maladie ciblée, ou améliorer la qualité de vie, etc... et ce après avoir déterminé la cible biologique.

Le laboratoire analyse et identifie les molécules d'extraction d'origine végétale ou animale, les molécules dont on a ajouté des radicaux ou des liaisons, et les molécules de synthèse.

Après vient un screening pharmacologique, où on sépare les molécules les tris. Après plusieurs essais, on garde les molécules candidates qui ont l'activité recherchée sur la cible biologique.(5)

b. Etudes pré-cliniques

Un test pré-clinique est ensuite élaboré. Les molécules candidates sont testées sur des cellules et sur des animaux, à ce stade, on peut évaluer les effets du médicament, le mode d'action de la molécule et son devenir dans l'organisme.

On étudie ensuite l'indice thérapeutique, et la dose létale 50 pour indiquer le niveau de toxicité chez les cobayes.

L'expérimentation sur l'animal permet de déceler les problèmes de toxicité, d'atteintes organiques, d'effets indésirables liés à la dose, de troubles métaboliques, de pharmacocinétique, de carcinogénicité et de mutagénicité/tératogénicité.(5)

Tous ces tests vont alors aboutir à un candidat médicament qui à son tour va subir plusieurs tests dans la phase de la recherche clinique.(5)

c. Recherche clinique

C'est ensuite la phase des essais cliniques, le médicament est testé sur des sujets humains de façon à démontrer qu'il est sûr et efficace dans son action sur une maladie précise. Il existe plusieurs phases dans le développement clinique.

Dans la première phase, les chercheurs vont administrer le traitement à un petit groupe de volontaires sains en vue de déterminer la dose optimale maximale tolérée sans effets secondaires.(5)

Dans la deuxième phase, on administre le candidat médicament à un petit nombre de patients pour déterminer les doses optimales pour traiter la maladie, et qui présente le meilleur compromis entre efficacité et tolérance. On évalue donc l'innocuité, et on formule les recommandations concernant le dosage.(5)

Enfin, les tests sont étendus à un plus grand nombre de patients pour évaluer le rapport efficacité/tolérance. On compare le candidat médicament avec un médicament dont l'efficacité est déjà prouvée et avec des placebos. L'objectif est de prouver à grand échelle, la valeur ajoutée du candidat médicament pour traiter la maladie ciblée.(5)

En parallèle, le laboratoire détermine le mode d'administration du candidat médicament et sa mise en forme galénique la plus adaptée, et il le produit d'une manière industrielle.(5)

d. Phase administrative

Si les résultats de la phase III sont favorables, le laboratoire dépose ; au niveau de l'Unité d'Enregistrement des Médicaments et Produits de Santé à la Direction du Médicament ; le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) qui décrit l'ensemble des résultats des essais et des analyses qu'il a conduites.(5)

Si le comité émet un avis positif, la demande de l'autorisation de mise sur le marché est donc approuvée, et la commercialisation du médicament est autorisée.

e. Phase post-AMM

Ensuite vient la phase post AMM, où le laboratoire doit fixer le prix de vente du médicament, et son taux de remboursement.

Au Maroc, la détermination du prix de vente finale relève de la responsabilité du Ministère de la Santé.

Dans le processus réglementaire mis en place pour la fixation du prix de vente du médicament, le PPV (Prix Public de Vente) s'établit au terme d'une négociation entre le producteur/l'importateur et les pouvoirs publics ; et ce afin d'aboutir à un coût tenant en compte des dépenses réelles, et de satisfaire une juste marge de profit.(6)

Selon de Décret n°2-13-852 du 14 Safar 1435 (18 Décembre 2013) relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés,

après avoir obtenu une AMM, le PPV de tout médicament, fabriqué localement ou importé, est fixé sur la base du prix fabricant hors taxe (PFHT) des industriels du secteur, plus les marges de distribution revenant à l'établissement pharmaceutique répartiteur et au pharmacien d'officine, plus la taxe sur la valeur ajoutée (TVA) dans les cas auxquels elle est appliquée. « Le prix fabricant hors taxe pour un médicament princeps, fabriqué localement ou importé, nouvellement introduit sur le marché, est le plus bas des PFHT du même médicament converti en dirhams, fixés ou homologués par instances compétentes dans les pays suivants (Arabie Saoudite, Belgique, France, Turquie, Portugal et dans le pays d'origine lorsqu'il est différent de ces derniers. »(7)

Une fois commercialisé, le médicament continu à être surveillé de manière étroite par le laboratoire et les autorités sanitaires afin de vérifier son efficacité et sa tolérance en vie réelle, vu que le cadre d'un essai clinique est bien éloigné de la réalité. C'est donc le rôle du système de pharmacovigilance de détecter des effets indésirables dans des conditions réelles d'utilisation. Le produit peut être retiré du marché quand sa sécurité n'est plus garantie. « La pharmacovigilance a pour objet de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments postérieurement à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché ».(8)

II. Autorisation de mise sur le marché

L'AMM est un dispositif qui permet de décrire les bonnes pratiques d'utilisation, dans le cadre du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ladite spécialité pharmaceutique et ainsi, de rester dans le cadre législatif lors de la prescription et de la délivrance du médicament aux patients.(9) Avant 1941, les médicaments à usage humain étaient en service de manière non formalisée. La mise en vente d'une spécialité pharmaceutique n'était donc soumise à aucune formalité ou évaluation particulière.

C'est à compter de 1976 que tous les nouveaux médicaments sont homologués dans une procédure appelée Autorisation de Mise sur le Marché en France.(9)

Toute spécialité pharmaceutique, comme décrit dans l'article 7 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, doit faire objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché pour pouvoir être commercialisée.(10)

L'AMM est donc une approbation préalable à la mise sur le marché imposée par l'état.

1. Définition

« Tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet, avant sa commercialisation ou sa distribution, à titre gratuit ou onéreux, en gros ou en détail, d'une autorisation délivrée par l'administration dans la forme d'une autorisation de mise sur le marché dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé. »(10)

L'autorisation de mise sur le marché, comme son nom l'indique, est la pièce maîtresse qui donne au médicament l'accès au marché. Un produit ne peut pas être mis sur le marché, par celui qui l'a produit et conçu, librement, immédiatement et directement. Il faut d'abord, qu'il subisse une évaluation et expérimentation appropriée.

2. Importance de l'AMM dans la garantie de l'efficacité et la sécurité du médicament

L'utilisation des médicaments s'appuie sur les termes et conditions de leur autorisation de mise sur le marché. C'est un document qui fixe et cadre les limites et les modalités de l'usage du médicament, basé sur une méthodologie rigoureuse et stricte d'évaluation des données précliniques, pharmacologiques et cliniques.(11)

L'autorisation de mise sur le marché permet donc de garantir la qualité, la sécurité d'usage et l'efficacité thérapeutique du médicament pour une indication donnée, en déterminant si le rapport bénéfice/risque de ladite spécialité pharmaceutique est satisfaisant pour sa mise sur le marché, et équivalente ou meilleure à celui des produits déjà commercialisés.(12)

L'autorisation de mise sur le marché peut être retirée ou suspendue par l'administration lorsqu'il a été démontré :

- « Que l'effet thérapeutique fasse défaut ou que la spécialité ne permet pas d'obtenir les résultats thérapeutiques escomptés ;
- Que la spécialité n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée sans préjudice de l'application des sanctions prévues par les textes en vigueur relatifs à la répression des fraudes ;
- Que les contrôles sur les matières premières ou les produits en cours de fabrication ou, le cas échéant, sur la spécialité finie ne sont pas effectués ;
- Que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'assure plus l'approvisionnement normal du marché pendant une durée continue de 6 mois ou ne respecte pas les dispositions législatives et réglementaires en vigueur en matière de stocks de sécurité ;
- Que le retrait de l'autorisation a été prononcé comme peine accessoire à une condamnation judiciaire pour infraction aux dispositions de la présente loi ;
- Que le titulaire de l'autorisation n'a pas procédé à la commercialisation du produit dans un délai de 12 mois à partir de la date d'obtention de l'autorisation. Ce délai peut être prorogé exceptionnellement par l'administration sur justificatifs ».(13)

3. Critères de l'obtention de l'AMM

Selon l'Article numéro 8 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie, je cite : « L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à :

- Mettre en évidence l'efficacité du médicament ;
- garantir son innocuité dans des conditions normales d'emploi ;
- démontrer son intérêt thérapeutique ;
- établir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique.

En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier :

- Qu'il ait fait procéder à l'analyse qualitative et quantitative du médicament ;
- qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle. »(11)

Afin de mettre en évidence l'efficacité du médicament et démontrer son intérêt thérapeutique, on a recours à une évaluation du rapport bénéfices/risques, puis du rapport bénéfices/risques/gravité de la maladie.

Il s'agit de mettre l'efficacité prouvée du médicament en rapport avec les effets secondaires que peut provoquer ce médicament. Mais ce rapport bénéfices/risques n'est pas pertinent lorsqu'on ne prend pas en considération la gravité de la maladie. Le rapport entre l'efficacité du médicament et les effets secondaires qu'il génère n'est évaluable et opérant qu'une fois prise en compte de la gravité de la maladie, car un médicament sera accepté s'il permet l'apaisement d'une maladie très grave, même avec des effets secondaires importants.(9)

4. Procédures de l'obtention de l'AMM

Le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite un processus long, complexe et coûteux.

Durant cette longue période consacrée à des travaux de recherche, des essais cliniques et un développement industriel, toutes les informations concernant la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité sont regroupées pour constituer le dossier d'AMM.(14)

L'AMM est une décision qui s'appuie sur l'évaluation d'un dossier proposé par l'industriel. Ce dernier est à déposer au niveau de l'Unité d'Enregistrement des Médicaments et Produits de Santé à la Direction du Médicament et de la Pharmacie.

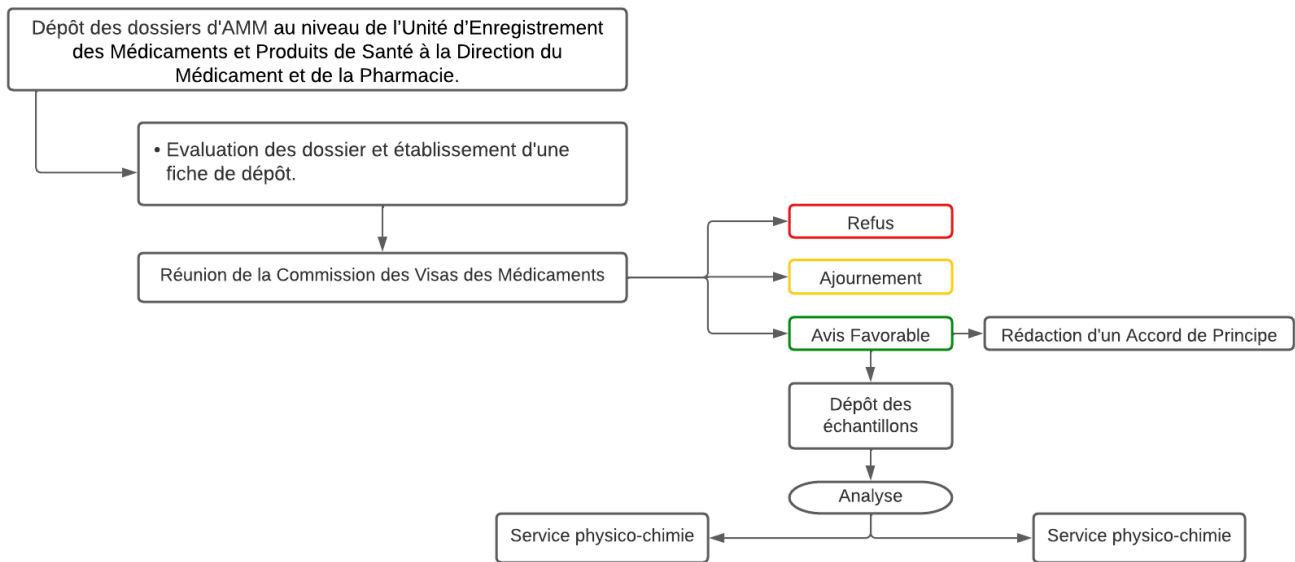


Figure 2 : Modalités d'enregistrement des médicaments au Maroc (15)

L'évaluation du dossier de demande d'AMM va donc aboutir à la décision d'autorisation, ou de non-autorisation, de mise sur le marché du médicament.

Dans le cadre de l'application du Décret n° 2-14-841 du 19 Chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain ; le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est sous format CTD (Common Technical document)(16), et est composé de 5 modules (17) :

- Module 1 : dossier administratif, contenant les documents exigés par l'article 2 du décret n°2-14-841 relatif à l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain ; il comprend également le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les rapports d'experts.

- Module 2 : rassemble les résumés des modules 3, 4 et 5.

- Module 3 : ou module qualité, il contient le procédé de fabrication de la substance active, et le procédé de fabrication du produit fini. Il va comprendre les informations chimiques, pharmaceutiques et biologiques concernant la substance active et le produit fini.

- Module 4 : ou les rapports d'études non cliniques, il contient les informations non cliniques (pré-cliniques), en d'autres termes, les informations collectées lors de l'usage du médicament sur l'animal.

- Module 5 : ou les rapports d'études cliniques, il contient les informations cliniques, en outre, les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'Homme.

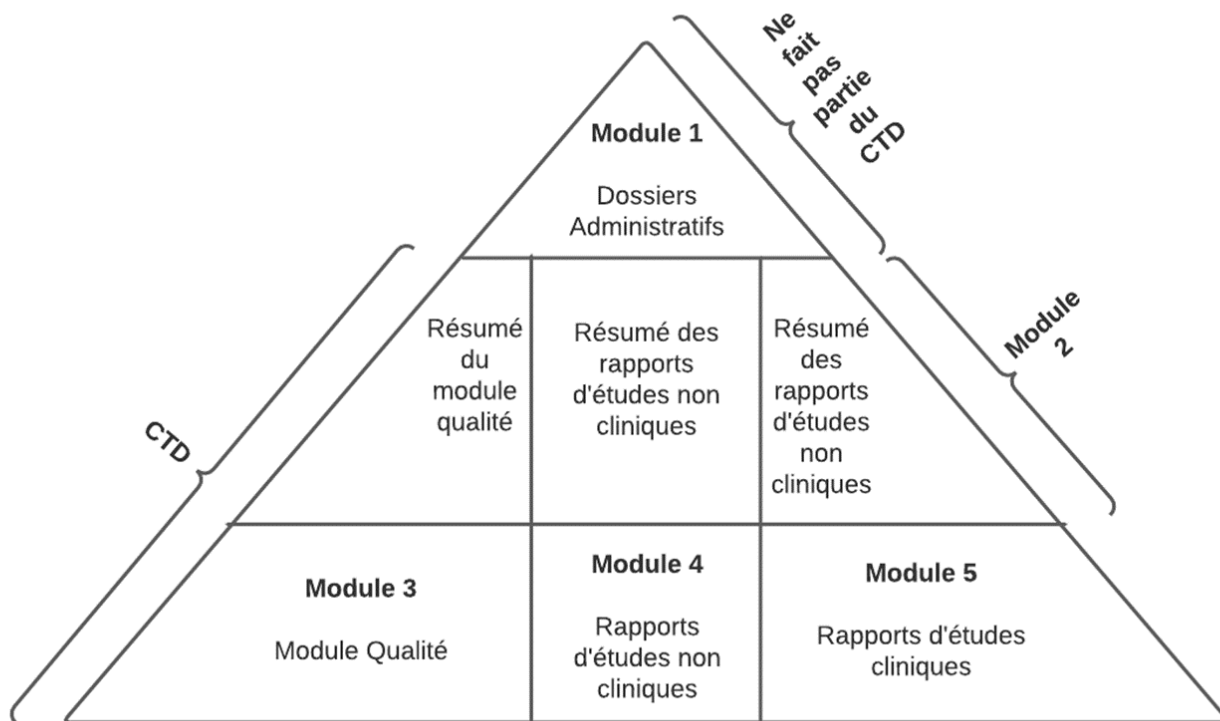


Figure 3 : Diagramme représentant l'organisation du Document Technique Commun de demande de l'Autorisation de mise sur le marché selon la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (17)

Partie 2 : La prescription

I. Prescription

1. Définition

La prescription médicale est un acte qui consiste à prescrire un traitement sur une ordonnance, après avoir établi un diagnostic. Cet acte est régi par plusieurs lois.(18) La prescription peut concerner les médicaments, les dispositifs médicaux, les examens biologiques ou radiologiques, les actes de kinésithérapie etc...

L'ordonnance est un document médical rédigé par un médecin, auquel il prescrit le traitement nécessaire à son patient.

Seuls les médecins et certains professionnels de santé peuvent rédiger des ordonnances, dans les limites nécessaires à leur exercice professionnel.(19)

Le traitement prescrit variera en fonction de la nature du trouble ou de la maladie (infection bactérienne, parasitaire, virale, allergique, auto-immune, nerveuse...), de l'âge, du sexe, mais aussi de l'état de santé de son patient.

Le médecin doit également tenir compte du mode de vie du patient, de son environnement et de ses habitudes alimentaires afin de présenter l'option thérapeutique la plus adéquate et adaptée dans le respect de l'éthique professionnelle et de la moralité.

Les médecins disposent d'un droit de prescription large, mais limitée pour certains médicaments dont la prescription est réservée exclusivement à certains spécialistes.

Si la dispensation du médicament fait appel aux connaissances et savoir-faire du pharmacien, la prescription du médicament quant à elle fait appel à la compétence du médecin, son savoir, et sa conscience.

Une prescription de médicaments ou de traitement engage la responsabilité déontologique, civile et pénale du médecin.

2. Cadre médico-légal

Afin d'assurer une bonne qualité de la prescription, cette dernière doit être fondée sur les données acquises de la science, et éloignée de tout charlatanisme.

Selon l'Article 9 de l'arrêté résidentiel relatif au Code de Déontologie des médecins (publié dans le bulletin officiel n° 19 Juin 1953, page 828), je cite : « Sont interdites au médecin toutes les supercheries propres à déconsidérer sa profession et notamment toutes les pratiques de charlatanisme ».(20)

Les connaissances du prescripteur doivent être actualisées par obligation de développement professionnel continu.

« Afin d'assurer à ses patients des prestations conformes aux données actuelles de la science et aux règles de bonne pratiques, tout médecin doit entretenir et perfectionner régulièrement ses connaissances dans le cadre de son engagement à suivre l'évolution continue de la profession. A cet effet, il doit notamment participer aux sessions et programmes de formation organisés par le Conseil national, les sociétés savantes, les établissements d'enseignement supérieur et les autorités gouvernementales concernées. »(21)

Les prescriptions doivent être rédigées avec clarté. En effet, un décret est publié au Bulletin Officiel demandant aux praticiens de soigner leur écriture. Je cite « Le médecin doit prescrire avec un niveau suffisant de clarté le médicament pour les patients avec une écriture lisible tout en veillant à ce que le malade et son entourage puissent le comprendre ».(22)

Le médecin doit veiller sur la compréhension du traitement par le patient et/ou son entourage, et chercher leur bonne exécution.

3. Liberté de prescription

Depuis 1953, le principe de liberté de prescription est clairement affirmé dans le code de déontologie médicale, je cite : « Les principes ci-après énoncés, qui sont ceux de la médecine traditionnelle, s'imposent à tout médecin. Ces principes sont : Le libre choix du médecin ; la liberté des prescriptions du médecin ; l'entente directe entre le malade et le médecin en matière d'honoraires ; le paiement direct des honoraires par le malade au médecin. »(23)

La vocation du médecin consiste d'alléger les souffrances du patient, et si possible de le guérir. « Le médecin est au service de l'individu et de la santé publique, il exerce ainsi sa profession dans le respect total de la vie humaine, de la personne et de sa dignité. Il déploie tous les efforts possibles afin de sauvegarder la vie de ses patients, défendre leur intérêt, soigner leurs maladies et apaiser leurs souffrances. »(24)

L'exercice de la médecine doit se dérouler de manière responsable en liberté de prescription, mais dans un cadre juridique et normatif.

Le médecin est donc libre de ses prescriptions, ces dernières doivent être celles qu'il estime le plus appropriées compte tenu de l'intérêt du malade et ses circonstances.

« Le médecin jouit de la liberté de prescription dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données scientifiques actuelles et acquises. Il s'abstiendra cependant, de prescrire des examens ou des traitements inutiles, même à la demande de son patient. L'existence d'une assurance-maladie ne doit pas l'amener à déroger à cette règle. Il doit également tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes méthodes de diagnostic et de traitement possibles. »(25)

Cet article affirme la liberté de prescription tout en énonçant ses limites.

II. Prescription hors AMM

Toute prescription médicamenteuse doit, en principe, respecter l'autorisation de mise sur le marché du médicament. On peut, à contrario, directement trouver des emplois hors AMM clairement énoncés dans des référentiels comme Dorozs®. (26)

Une prescription en dehors des indications thérapeutiques de l'AMM est possible et légale, dans le cadre de l'inexistence d'alternative thérapeutique, et nécessite une justification de la part du prescripteur.

Le prescripteur s'engage alors à garantir un traitement responsable, et des soins consciencieux, fondés sur les données scientifiques prouvées et acquises.(27)

Les prescriptions hors AMM sont évaluées selon 3 critères importants(28) :

- Hors AMM en fonction de l'âge.
- Hors AMM en fonction de la posologie.
- Hors AMM en fonction de l'indication.

1. Définition de l'usage hors AMM

La prescription hors AMM est définie comme : Décision volontaire du médecin prescripteur d'utiliser un médicament de manière non conforme aux mentions officielles.(26)

La prescription ne respecte pas l'une (ou plusieurs) indications thérapeutiques, la posologie, la fréquence d'utilisation, les modalités d'administration, la durée du traitement, la forme galénique ou encore la catégorie de patients précise, accordées au médicament par l'AMM. En d'autres termes, l'utilisation hors AMM d'un médicament correspond à son usage en dehors des indications validées et des mentions légales et énoncées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).(26)

2. Origine de l'usage hors AMM

L'utilisation hors AMM des médicaments est une pratique complexe qui est fréquemment utilisée dans la pratique clinique et qui a des bienfaits et conséquences importants pour la santé des patients. Cette pratique consiste à prescrire des médicaments pour des utilisations qui n'ont pas été approuvées par les autorités réglementaires.(29)

Aujourd'hui, l'utilisation hors AMM des médicaments est très répandue et est devenue une pratique médicale commune.

Il existe plusieurs raisons pour lesquelles un médecin peut choisir d'utiliser un médicament en dehors de son AMM.

a. Besoins de santé publique urgents

Les raisons de la prescription hors AMM sont diverses, elles ont pour objectif de répondre aux besoins médicaux non couverts d'une part, et d'autres part à des besoins de santé publique urgents. La prescription hors AMM peut s'avérer nécessaire dans certaines situations en l'absence de données scientifiques prouvées au moment de la commercialisation.(29)

Par exemple, lors de l'apparition d'une pandémie ou d'une épidémie, Le médecin se trouve alors dans l'obligation d'utiliser les médicaments en absence de toutes données cliniques, dans un cadre « off-label » pour traiter les patients affectés, afin de limiter le nombre de cas et leur gravité. L'exemple le plus récent qu'on peut citer, est l'utilisation d'hydroxychloroquine et de chloroquine dans le traitement du COVID-19.(29)

Le COVID-19 fut un grand défi pour le monde entier, et plusieurs recherches ont été menées pour trouver des traitements sûrs et efficaces, ainsi que des options préventives. Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves sur leur bénéfice, et en considération du besoin de santé publique urgent, la FDA a autorisé l'utilisation de médicaments antipaludiques pour le traitement du COVID-19.(30)

b. Décalage entre l'évolution des connaissances et la mise à jour de l'AMM

L'arsenal thérapeutique disponible, malgré sa spécificité et sa largeur, n'est pas suffisant pour traiter un nombre de pathologies diagnostiquées par le médecin. Ce qui aboutit à un grand nombre de situations cliniques sans solutions thérapeutiques validées par une AMM.(31)

Les sources d'information disponibles pour les médecins sont nombreuses, on note les congrès scientifiques, la littérature médicale publiée, les informations des laboratoires pharmaceutiques, la formation continue, les interactions professionnelles, les études observationnelles comme des études de cohortes ou les études de cas...

Le prescripteur peut recueillir des données supplémentaires sur l'utilisation des médicaments, ne figurant pas dans l'AMM. Et dans certaines situations, il peut se baser sur ces données afin de trouver des solutions thérapeutiques qu'il considère pouvant apporter une réponse thérapeutique positive. Ces données sont rarement validées par une AMM ultérieure. On note alors, un décalage entre l'évolution des connaissances et l'évolution de l'AMM.(31) Les décalages sont principalement dus à la lenteur avec laquelle l'agence du médicament peut réagir aux nouvelles connaissances et aux nouvelles technologies disponibles.

Comme ils peuvent également être dus aux contraintes budgétaires et aux priorités qui entravent le processus d'AMM.

c. La recherche clinique dans les terrains particuliers

L'éthique des tests cliniques se réfère aux normes et principes qui guident les recherches et les essais cliniques sur les humains afin de les protéger, tout en veillant à ce que leurs droits et leur intégrité soient respectés.

Les tests cliniques des médicaments sur les enfants, les femmes enceintes et les sujets âgés soulèvent des préoccupations éthiques, scientifiques et économiques importantes.

Peu d'essais cliniques concernant les médicaments sont conduits pour la population pédiatrique, les femmes enceintes, ou les patients à risques. Les fabricants de médicaments sont généralement réticents à mener des études cliniques sur cette population particulièrement vulnérable, ce qui aboutit à un manque de données cliniques pour soutenir l'utilisation des médicaments dans certains terrains particuliers.(32)

En matière d'essais cliniques, cette vulnérabilité est classée en deux types principaux : la vulnérabilité physique et mentale qui désigne une vulnérabilité aux effets secondaires ou indésirables des essais cliniques, principalement liée à la condition et à l'état de santé du participant ; et la vulnérabilité décisionnelle qui vise le risque d'exploitation.(33)

Les études réalisées dans un objectif d'enregistrement ne concernent, la plupart du temps, que des populations générales, qui ont été sélectionnées selon des critères strictes. Ces personnes sélectionnées pour l'étude clinique ne sont pas complètement représentatives des populations futures utilisatrices du médicament.(32)

En conséquence, de nombreux médicaments ne sont pas approuvés par les autorités réglementaires et sanitaires pour l'utilisation chez cette population particulièrement fragile.

La loi protège les mineurs de toute expérimentation abusive et limite la recherche clinique chez l'enfant aux cas où elle ne peut être menée par aucun autre moyen (extrapolations à partir de l'adulte par exemple).

Les enfants représentent environ 31.4 % de la population marocaine en 2019, soit 11.2 millions de personnes.(34) Or, un nombre important de médicaments utilisés pour traiter la maladie de ces enfants, et en particulier des nouveau-nés, le sont sans évaluation scientifique suffisante aussi bien pour l'efficacité, la toxicité que pour la dose optimale. Ce qui représente un danger important d'un point de vue non seulement scientifique seulement, mais aussi éthique.(35)

Les essais cliniques chez l'enfant sont difficiles à réaliser dû aux contraintes imposées par les Comités d'Ethiques (utilisation du placebo, limitation des procédures à réaliser dans le cadre du protocole, limiter la douleur, accord des deux parents obligatoire ...).

Le recrutement est complexe et lent, car il doit se faire par tranches d'âge afin que l'étude soit représentative de toute la population pédiatrique. On note, les prématurés (moins de 36 semaines de gestation), les nouveaux nés (de 0 à 28 jours), les petits enfants (de 29 jours à 23 mois), les enfants (de 24 mois à 11 ans), et les adolescents (de 11 à 17 ans).

D'un point de vue économique, les études cliniques en pédiatrie sont plus coûteuses que pour l'adulte, les normes de sécurité imposent des présentations galéniques repensées ainsi que des conditionnements particuliers, et la cible de ces études est particulièrement étroite.(36)

De nombreux médicaments ne disposent pas d'Autorisation de Mise sur le Marché pour un usage pédiatrique, ce qui, par la suite, engendre un usage hors AMM.(37)

d. Pathologies rares et maladies orphelines

Les pathologies rares ou pathologies orphelines sont des maladies qui affectent une population relativement peu nombreuse. Ces pathologies sont souvent méconnues et sous-diagnostiqués et, de ce fait, peuvent être très difficiles à traiter.

Les maladies orphelines sont des conditions médicales rares qui n'ont pas reçu l'attention suffisante pour justifier le développement et la mise sur le marché de médicaments spécifiques en raison de leur faible prévalence, ce qui explique un manque d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique.(29) Les coûts engendrés par la mise sur le marché de médicaments destinés à un petit nombre de patients ne sont généralement pas amortis ou compensés par les ventes dudit médicament, et donc peu de médecins sont spécialisés ou informés dans leur traitement.

Par conséquent, dû au manque de produits adaptés, le prescripteur est régulièrement amené à prescrire des médicaments qui sont développés pour traiter d'autres conditions afin de traiter des maladies orphelines.(29)

3. Validité d'une prescription hors AMM

Comme indiqué précédemment, L'AMM joue un rôle important dans la garanti de l'efficacité et la sécurité du médicament, elle a pour but d'assurer un rapport bénéfice/risque acceptable dans les indications et aux posologies visées.

Elle épargne donc au prescripteur de faire la preuve de l'efficacité et de la tolérance dudit médicament dans cette utilisation indiquée. Dans le cas d'une prescription hors AMM, le prescripteur doit donc, être en mesure d'apporter cette preuve.

Les règles de bonne pratiques prises en considération pour les prescriptions hors AMM sont (38) :

- L'efficacité et l'innocuité reconnues dans la littérature ;
- S'assurer qu'il n'existe pas d'alternatives parmi les molécules qui ont une AMM dans l'indication traitée ;
- Être en mesure de justifier son choix de manière argumentée ;
- Ecarter tout produit contre-indiqué pour un motif de tolérance ;
- Prendre le temps nécessaire pour informer soigneusement les parents et le patient concerné
- Obtenir le consentement éclairé du patient et/ou des parents ;

- Rédiger une ordonnance claire et indiquer la mention « hors-AMM » ;
- Evaluer régulièrement l'efficacité du traitement et réévaluer la balance bénéfique/risque ;
- La surveillance et la notification des effets secondaires.

4. Encadrement juridique hors AMM

Si le respect de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit être une règle de base, aucun texte réglementaire n'interdit la prescription « off-label » si le prescripteur le juge indispensable.(31) Tout médecin, notamment à l'hôpital, est libre et autorisé à prescrire un médicament hors-AMM conformément aux règles déontologiques.

L'Article 15 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021), reconnaît la liberté de prescription des médecins qui doivent prendre en compte les avantages, les inconvénients et les conséquences de leurs prescriptions, sans pour autant faire courir de risques injustifiés au patient.(25)

Si le prescripteur bénéficie d'une liberté de prescription, celle-ci trouve sa limite dans l'obligation qui lui est faite pour ne pas faire courir de risques à ses patients.(38)

Sur le plan juridique, la pratique hors AMM doit répondre aux règles du droit de la responsabilité médicale ; ainsi la responsabilité civile ou pénale du médecin peut être engagée. On comprend alors, l'indispensable nécessité de démontrer une justification de cette pratique « off-label » de la part du médecin, ainsi qu'une délivrance d'information complète et précise au patient. De plus, le prescripteur doit fournir une évaluation du caractère indispensable de cette utilisation, au regard des données acquises de la science, pour améliorer ou stabiliser l'état du patient.

Sur le plan pénal : Si les conditions énoncées à l'Article 15 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 ; ne sont pas respectées, la responsabilité du prescripteur peut être engagée dans la mise en danger du patient. L'article 432 du code pénal prévoit : « Quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements, commet involontairement, un homicide ou en est involontairement la cause est puni de l'emprisonnement de trois mois à cinq ans et d'une amende de 250 à 1000 Dhs »(39), en addition à l'Article 433 du code pénal qui dispose : « Quiconque, par maladresse, imprudence, inattention, négligence ou inobservation des règlements, cause involontairement des blessures, coups ou maladies entraînant une incapacité de travail personnel de plus de six jours est

puni de l'emprisonnement d'un mois à deux ans et d'une amende de 120 à 500 Dhs ou de l'une de ces deux peines seulement ».(40)

On peut cependant considérer la faute médicale comme étant une absence de soins consciencieux, attentifs et conformes aux données actuelles de la science. Dans le cadre de la prescription hors AMM, cette faute peut être due au fait que le médecin s'est écarté des données scientifiques sûres et prouvées dans l'arsenal thérapeutique disponible.

5. Rôle du pharmacien dans la dispensation des médicaments hors AMM

Le pharmacien a des devoirs et responsabilités lorsqu'il pratique l'acte de dispensation, des réglementations s'appliquent face à toutes les prescriptions, et notamment celles hors AMM. La dispensation hors AMM est légale et reste sous la responsabilité du pharmacien.(41) Le pharmacien doit s'assurer de la conformité des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indications, d'interactions et de redondances médicamenteuses.(41)

Lors de la dispensation d'un médicament, le pharmacien doit assurer l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance.(41) La prescription hors AMM présente un risque accru et implique une vigilance renforcée lors de cette analyse pharmaceutique. Ces demandes doivent être analysées au cas par cas, et un contact avec le prescripteur est fortement conseillé. Si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser la dispensation tout en informant immédiatement le prescripteur de son refus et en le mentionnant sur l'ordonnance. On cite : « Lorsque le pharmacien se trouve en présence d'une ordonnance qui lui paraît douteuse par sa rédaction ou dangereuse par son effet, il en réfère au signataire avant de délivrer le produit spécifié. En cas d'impossibilité de joindre le signataire de l'ordonnance, le pharmacien s'abstient de dispenser le ou les médicaments prescrits et conseille au patient de consulter son médecin. »(42)

Le dialogue entre médecins et pharmaciens doit être favorisé et fortement conseillé en cas de prescription et délivrance hors AMM.

Si le médecin a une obligation d'information renforcée du patient lors d'une prescription hors AMM, les obligations des pharmaciens sont aussi renforcées : il se doit d'informer le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de prise et de la durée du traitement, comme il se doit de conseiller le patient du bon usage des médicaments tout en soulignant les précautions

d'emploi et en l'alertant sur les mise en garde tout en attirant son attention sur la notification en cas d'apparition d'effets indésirables imprévus.(41)

*Partie 3 : La pédiatrie –
une population
particulière*

I. Pédiatrie

Le Dr Abraham Jacobi, le père de la pédiatrie américaine, a reconnu l'importance et le besoin de pharmacothérapie adaptée à l'âge lorsqu'il a écrit : « La pédiatrie ne s'occupe pas des hommes et des femmes miniatures, avec des doses réduites et la même catégorie de maladies dans des corps plus petits, mais elle a sa propre portée et horizons indépendants. » (43)

1. Définition

La pratique pédiatrique est très spécifique, mais concerne une part importante de la population marocaine : 31.4 % de la population marocaine est âgée de moins de 18 ans (11.2 millions de personnes en 2019). (34)

La pédiatrie s'étend de la naissance (parfois prématurée) à l'âge de 18 ans. C'est une période importante où de nombreux développements se déroulent : croissance staturale et pondérale, maturation des différents systèmes, modification des compartiments de l'organisme, évolution psychomotrice et cognitive.(44)

L'enfant n'est pas un adulte en miniature, son métabolisme lui est propre et évolue au fil des ans.

La pharmacopée en pédiatrie n'est pas aussi étendue que chez l'adulte, et l'évaluation spécifique des médicaments chez cette population particulière reste encore limitée. En outre, la galénique, la sapidité des médicaments ne sont pas accommodées aux enfants, ces derniers ne bénéficient pas de traitements adaptés à leur âge.

Le personnel médical qui travaille en pédiatrie fait face à une très grande variété de patients :

- L'âge : 1 jour à 18 ans.
- L'âge gestationnel des nouveau-nés : 24 à 42 semaines.
- Le poids : 500 g à plus de 10 Kg.
- La clairance à la créatinine de 10 à 200 mL/min.

Le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain a défini des classes d'âges d'enfants : les prématurés, les nouveau-nés à terme (0 à 27 jours), les nourrissons (28 jours à 23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 16-18 ans selon les régions).(45)

Catégories d'âge	Définition	Commentaires
Prématuré (nouveau-né avant terme)	Age Gestationnel < 37 semaines d'aménorrhée.	- Early Premature (EP) < 28 semaines. - Very Premature (VP) < 32 semaines. - Late Premature (LP) < 34 – 37 semaines.
Nouveau-né à terme	Age gestationnel > 37 – 42 semaines jusqu'à 28 jours.	- Immaturité des systèmes d'éliminations. - Absorption orale instable.
Nourrisson et petit enfant	> 28 jours à 23 mois.	- Maturation du Système Nerveux Central rapide, - Développement du système immunitaire. - Croissance Rapide.
Enfant	2 ans à 11 ans.	- Maturation hépatique et rénale. - Développement psychomoteur.
Adolescent	12 à 16 ans (18 ans selon les pays).	- Maturation sexuelle. - Maturation cognitive. - Maturation émotionnelle. - Influence hormonale.

Tableau 1 : Définition des différentes catégories d'âge d'enfants (45)

2. Erreurs médicamenteuses et prévention de l'iatropathologie en pédiatrie

Les erreurs médicamenteuses sont des événements indésirables qui peuvent survenir à tout moment du processus de médication, allant de la prescription à l'administration. Le patient ne reçoit pas le médicament à la bonne posologie, ou ne reçoit pas le bon médicament pour l'indication voulue. Dans le contexte de la pédiatrie, les erreurs médicamenteuses peuvent entraîner des conséquences graves pour la santé de l'enfant.(46)

Les enfants sont davantage sujets à des erreurs d'utilisation de médicaments pour plusieurs raisons :

- Un manque de médicaments avec une autorisation de mise sur le marché pédiatrique sans limite d'âge, ou du moins avec des limites d'âge et/ou de poids non standardisées.
- Les médicaments destinés aux adultes sont souvent prescrits de manière empirique en termes de posologie pour les enfants.

- Un manque de formes galéniques et de dosages adaptés à la physiologie des enfants.
- Les instruments de mesures utilisés sont également souvent peu précis.
- L'automédication.(46)

Les erreurs médicamenteuses les plus courantes en pédiatrie comprennent les erreurs de doses, les erreurs de fréquence d'administration, les erreurs de voie d'administration, les erreurs de formulation, les erreurs de prescription, les interactions médicamenteuses et les erreurs de surveillance.

Les erreurs de dose sont les plus fréquentes et peuvent résulter d'une confusion dans les unités de mesure, d'une erreur de calcul ou d'une erreur dans la conversion des doses d'un système de mesure à un autre.

L'erreur de facteur 10 est la plus courante, car les prescriptions en mg/kg ou en mg/m² peuvent faire perdre la notion de l'ordre de grandeur, rendant plus difficile la détection des erreurs. Alors que la prescription de 10 comprimés par prise pour un adulte peut sembler suspecte, l'administration de 10 mL au lieu de 1mL pour un enfant peut passer inaperçue, même si les conséquences cliniques peuvent être tout aussi grave, voire plus.(46)

Les erreurs de fréquence d'administration peuvent résulter d'une mauvaise compréhension des instructions de dosage ou de l'oubli d'une dose.

Les erreurs de voie d'administration peuvent survenir lorsque le médicament est administré par une voie non recommandée ou incorrecte.

Par exemple, des cas graves de surdosage ont été signalés dans le monde entier à la suite de l'administration de paracétamol injectable en perfusion, la solution commerciale étant à une concentration de 10 mg/mL. 22 cas d'erreur de dose (soit 10 fois la dose prescrite) ont été signalés, dont un enfant est décédé.(46)

Le manque de formes commerciales pour enfants, la conversion des formes adultes et l'ajustement des doses basées sur celles des adultes peuvent augmenter les risques d'erreurs dans les traitements pédiatriques. Il est donc souvent nécessaire de diluer les médicaments disponibles, voire de les diluer une seconde fois.

Malheureusement, il est courant dans les services de pédiatrie d'utiliser des médicaments réservés aux adultes faute d'alternative adaptée aux enfants. Cette pratique est alarmante pour les infirmières qui ne sont plus surprises de devoir administrer des médicaments pour adultes à des enfants, alors que cela semblerait étrange pour une personne extérieure.

Il existe aussi des interactions médicamenteuses qui peuvent être spécifiques à la pédiatrie. Par exemple, lorsqu'un même patient reçoit de la ceftriaxone et un soluté contenant du calcium en même temps ; des cas de chocs, de précipitations rénales et pulmonaire, voire de décès, ont été signalés chez les nouveau-nés et des enfants prématurés après l'administration simultanée de calcium et de ceftriaxone par voies différentes à des heures d'injections différentes. Suite à ces cas, une enquête nationale de pharmacovigilance a été ouverte et a conduit à la formulation des recommandations suivantes de l'ANSM en 2006 : l'administration intraveineuse de ceftriaxone est déconseillée chez les prématurés jusqu'à l'âge corrigé de 41 semaines d'aménorrhée, chez les nouveau-nés à terme présentant une hyperbilirubinémie ou en cas de besoin de prescription de calcium.(46)

Les erreurs de prescription peuvent inclure une prescription incorrecte, une prescription inappropriée ou une prescription de médicaments incompatibles.

Les erreurs de surveillance peuvent se produire lorsque les signes d'effets indésirables ne sont pas surveillés de manière adéquate ou lorsque les résultats de laboratoires sont interprétés incorrectement.

3. Evaluation du risque et du bénéfice de la prescription hors AMM en pédiatrie

Un médicament obtient une autorisation de mise sur le marché après une évaluation approfondie des risques et des avantages, basée sur des preuves scientifiques pertinentes de son efficacité et sécurité. De nombreux médicaments prescrits en pédiatrie ne sont pas autorisés pour une utilisation dans cette population particulière, ce qui implique qu'une évaluation approfondie des risques et des avantages chez les enfants n'a pas du tout été effectuée, ce qui aboutit à un déséquilibre négatif entre les risques et les avantages chez les enfants ou un manque d'informations suffisantes pour établir le rapport bénéfice-risque.

L'utilisation de médicaments sans évaluation des risques et des avantages expose les enfants à un manque potentiel d'efficacité, une toxicité et des effets secondaires inconnus.

L'Académie européenne de pédiatrie et Association Européenne de Pharmacologie Clinique et Thérapeutique recommandent dans une récente déclaration de position conjointe que la prescription hors AMM pour les enfants est considérée comme rationnelle et cliniquement appropriée si les avantages l'emportent sur les risques. Cependant, des directives spécifiques sur la manière d'évaluer les avantages et les risques de l'utilisation hors AMM font défaut.(47)

Afin d'aider les prescripteurs et les professionnels de santé, un tutoriel encadrant les décisions pour l'évaluation des avantages et des risques de l'utilisation hors AMM a été présenté (Benefit and Risk Assessment for Off-label use BRAvO).(48)

Cette structure pragmatique offre une évaluation structurée des avantages et des risques de l'utilisation hors AMM de médicaments, comprenant une approche pharmacologique clinique pour la sélection de doses appropriées à l'âge.

Cette structure pourrait également guider les décisions concernant l'utilisation hors AMM dans d'autres populations spéciales (par exemple, les femmes enceintes, les personnes âgées, les personnes obèses ou les patients gravement malades) où l'utilisation hors AMM de médicaments est fréquente, contribuant ainsi à une pharmacothérapie efficace et sûre.(48)

Problèmes et alternatives	<ul style="list-style-type: none"> - Comment est défini le besoin médical non satisfait ? (condition médicale, gravité, population affectée) - Quelle est l'utilisation prévue ? (indication d'utilisation, population cible) - Evaluer le statut d'octroi de licence pour l'utilisation proposée ? Autorisée ou hors-AMM ? - Quelles sont les autres options de traitement ? (AMM et hors-AMM) - Pourquoi sont-elles considérées comme moins appropriées ou inappropriées ? - Est-ce que les professionnels de santé ou des manuels de médicaments de référence recommandent l'utilisation prévue hors-AMM du médicament pour l'indication et le groupe d'âge ?
----------------------------------	--

<p>Objectifs : Efficacité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quels paramètres cliniques et seuils définissent une efficacité suffisante ? - Le médicament est-il utilisé chez les adultes ou d'autres groupes d'âge pédiatriques pour les mêmes indications similaires ? - Les adultes et les enfants ont-ils une progression de la maladie similaire ? (physiopathologie, histoire de la maladie et maturité des organes cibles) - Les adultes et les enfants ont-ils une réponse similaire à l'intervention médicamenteuse ? (c'est-à-dire, le mécanisme d'action, la maturité des récepteurs, les systèmes enzymatiques) - Les adultes et les enfants ont-ils une relation exposition-réponse similaire ? - Que sait-on des études originales chez les enfants sur l'efficacité de l'utilisation prévue ? - Le manque d'efficacité peut-il être associé à un dosage inapproprié ? - Si le médicament n'est pas utilisé chez les adultes ou les enfants de différents âges : quel est le mécanisme d'action présumé du médicament ? (Comment le médicament produit-il son effet ?) - Sur la base de ce mécanisme d'action, le médicament est-il susceptible d'être efficace pour l'indication prévue ?
<p>Objectifs : Sécurité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Quels paramètres critiques définissent une sécurité inacceptable ? - Quelles sont les propriétés toxiques du médicament ? - Quels sont les principaux événements indésirables signalés chez les adultes ? - Quels sont les événements indésirables signalés dans les études cliniques chez les enfants ? - Les effets indésirables dépendent-ils de la dose ? Quelle est la dose maximale tolérable ? - Quels effets indésirables peuvent être attendus chez les enfants en fonction des propriétés toxiques et des données sur les adultes ? - Quelles mesures peuvent être mises en place pour prévenir ou minimiser les dommages ? (évaluations de laboratoire ou diagnostiques, soins de soutien, précautions, règles d'arrêt, mesures pour identifier les événements indésirables) - Quels sont les risques qui ne peuvent pas être atténués par des mesures préventives ?

Objectifs : La bonne dose	<ul style="list-style-type: none"> - La réponse clinique peut-elle être prédite ou surveillée en fonction des concentrations cibles du médicament ou des paramètres pharmacodynamiques ? - Quelles sont les données pharmacocinétiques pour adultes disponibles ? - Quels sont les paramètres pharmacocinétiques pédiatriques disponibles ? - En tenant compte des données pharmacocinétiques disponibles et de la concentration thérapeutique attendue, quelle dose doit être utilisée dans la population cible ? - Quelles doses sont utilisées dans les études cliniques ? - La dose peut-elle être simulée à l'aide de données existantes ? - Disponibilité d'une formulation adéquate - Le médicament contient-il des excipients qui sont toxiques lorsqu'ils sont utilisés dans le groupe d'âge prévu ?
Conséquences	<ul style="list-style-type: none"> - Quelles sont les réponses aux objectifs ? - Quels avantages thérapeutiques sont identifiés en fonction de la littérature disponible ? - Quels risques sont identifiés ?
Compromis	<ul style="list-style-type: none"> - Les avantages sont-ils cliniquement pertinents ? - Les risques résiduels sont-ils acceptables ? - Comment les avantages et les risques se rapportent-ils au traitement alternatif identifié ? - À la lumière des risques identifiés, les médicaments alternatifs sont-ils toujours considérés comme inappropriés ? - Les avantages l'emportent-ils sur les risques résiduels ? Précisez et justifiez en fonction de la littérature disponible.
Incertitude	<ul style="list-style-type: none"> - Quelle est l'étendue de l'incertitude en raison de la qualité des preuves ? (études originales, données pharmacocinétiques, expérience clinique) - Quelles questions critiques restent sans réponse ? - Si les preuves sont faibles, pourquoi les avantages sont-ils supposés et les risques considérés comme acceptables pour la population pédiatrique visée ?

Tolérance au risque	<ul style="list-style-type: none"> - L'évaluation bénéfice-risque a-t-elle été réalisée/approuvée par une équipe multidisciplinaire ? - Quel est l'avis de l'équipe multidisciplinaire sur les résultats de l'analyse bénéfice-risque ? - Dans quelle mesure les membres de l'équipe sont-ils biaisés ou ont-ils des conflits d'intérêts ? - Quelles autres considérations sont prises en compte ? - Comment la tolérance au risque des membres de l'équipe affecte-t-elle l'équilibre ?
Décisions liées	<ul style="list-style-type: none"> - La décision est-elle conforme à des décisions similaires antérieures ou futures sur le même sujet ? - Un consentement éclairé explicite des parents et du patient est-il requis ? - Les avantages et les risques attendus, la littérature évaluée, les considérations et les conclusions relatives au rapport bénéfice-risque ont-ils été documentés et archivés pour une récupération future ? - Considérez la publication pour permettre à d'autres professionnels de la santé d'apprendre de l'évaluation.

Tableau 2 : La structure BRAvO (Benefit-Risk Assessment for Off-label use) (48)

Dans cette structure, équilibrer les avantages par rapport aux risques d'une décision consiste à identifier et comparer systématiquement les effets favorables et défavorables suivant les huit étapes du cadre. Répondre à ces questions (Tableau 2) assure une approche structurée pour identifier les avantages et les risques liés à l'efficacité, à la sécurité et à la dose de l'utilisation hors AMM prévue.(48)

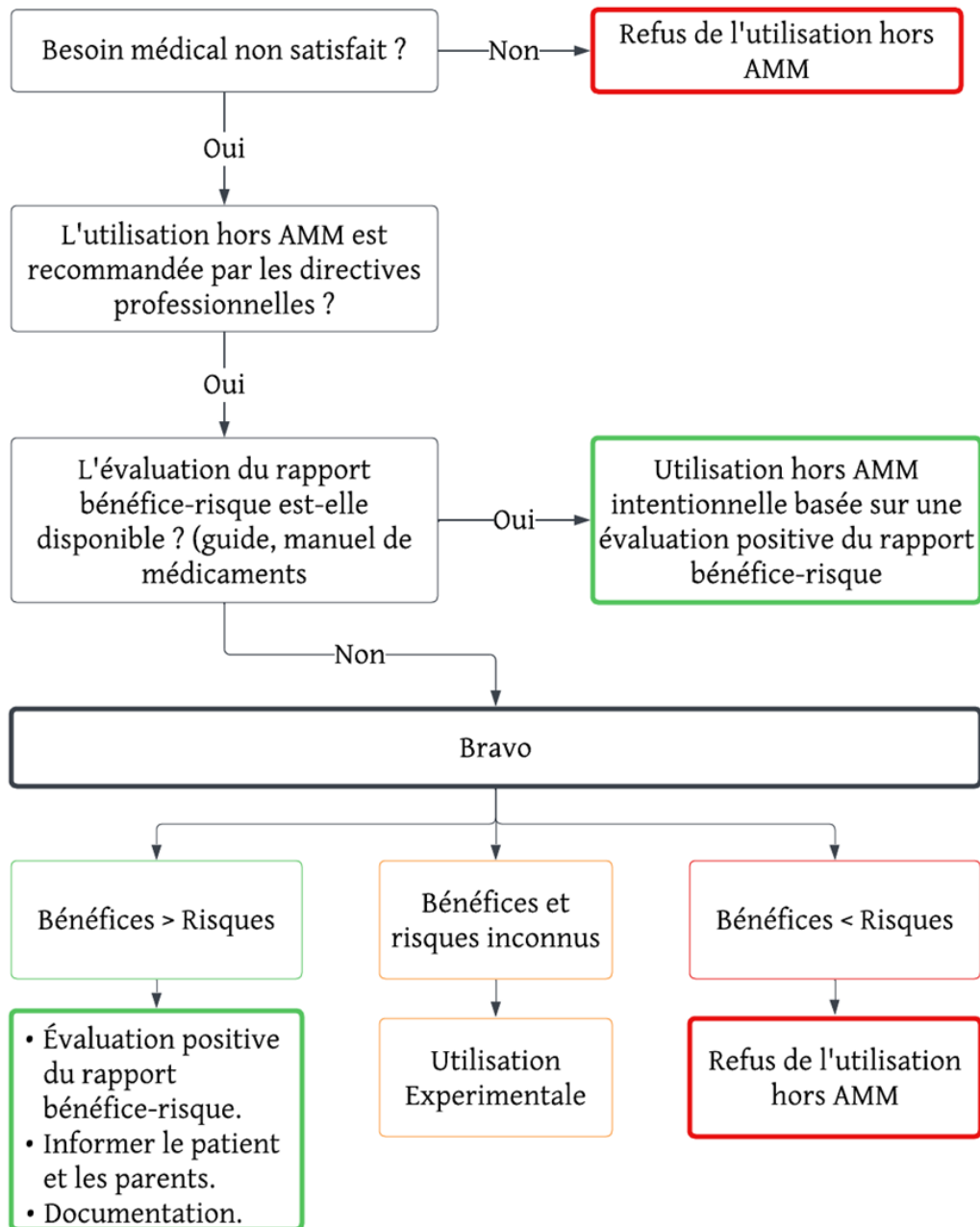


Figure 4 : Organigramme pour évaluer l'utilisation hors AMM selon BRAVO (Benefit-Risk Assessment for Off-label use) (48)

II. Particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie

Bien que la classification des patients pédiatriques par âge postnatal soit souvent pratique pour l'étude des médicaments, il est important de reconnaître que les changements physiologiques qui caractérisent le développement humain ne correspondent pas toujours à ces étapes définies par l'âge et ne sont pas non plus linéairement liés à l'âge. En fait, les changements les plus importants de l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments interviennent au cours des 12 à 18 premiers mois de la vie, lorsque l'acquisition des fonctions organiques est la plus dynamique.(49)

Le développement et la croissance humaine consistent en une série continue d'événements biologiques. L'impact de ces changements développementaux sur l'exposition des médicaments est largement lié aux changements de composition corporelle (par exemple, teneur en eau, concentrations en protéines plasmatiques) et à la fonction des organes importants pour le métabolisme (par exemple, le foie) et l'excrétion (par exemple, les reins).(50)

Au cours de la première décennie de la vie, ces changements sont dynamiques et peuvent être non linéaires et discordants, rendant la posologie standardisée inadéquate pour un dosage efficace des médicaments pendant l'enfance. Par conséquent, la « posologie standard » de nombreux médicaments lors des phases de croissance/développement où la disposition et la réponse des médicaments peuvent être modifiées est généralement inadéquate. Le but thérapeutique optimal ne peut être atteint qu'à travers une compréhension fondamentale et intégrative de la façon dont l'ontogénie influence la pharmacocinétique et la pharmacodynamique.(49)

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique diversifient énormément de la naissance à l'âge adulte, ce qui en résulte souvent une méconnaissance de ces paramètres chez l'enfant, en particulier chez le nouveau-né.

L'étude de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'enfant peuvent avoir un intérêt majeur afin de ne pas tomber dans des imprécisions et des risques de sur ou sous dosage de médicaments.

Paramètre	Prématuré	Nouveau-né à terme (0 – 28 jours)	Nourrisson (1 – 23 mois)	Enfant (2 – 12 ans)	Adolescent (12 – 18 ans)
Surface corporelle (m ²)	0,10	0,20	0,45	0,85	1,50
Volume sanguin (mL)	120	150	320	1200	3750
Compartiment hydrique (% poids corporel)	80	75	70	60	60
Compartiment adipeux (% du poids corporel)	1	15	25	12	18
Activités enzymatiques (% par rapport à l'adulte)	20	70	100	100	100
Filtration glomérulaire (mL/min pour 1,73 m ²)	10	20	100	120	120

Tableau 3 : Principaux paramètres de croissance et maturation susceptibles d'influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamique chez l'enfant (44)

Les approches de dosage simplifiées ne sont pas suffisantes pour individualiser les doses de médicament sur toute la durée de l'enfance. En conséquence, l'utilisation d'équations de dosage a été largement remplacée par un ajustement (ou normalisation) de la dose du médicament en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle.(46)

	Fille			Garçon		
	P (kg)	T (cm)	SC (m ²)	P (kg)	T (cm)	SC (m ²)
Naissance	4	53	0,24	4,3	54	0,25
6 Mois	7,3	66	0,37	8	68	0,39
1 An	9,3	74	0,44	10	76	0,46
4 Ans	16	103	0,68	16	104	0,68
10 Ans	32	140	1,12	32	140	1,12
15 Ans	52	162	1,53	56	170	1,63

Tableau 4 : Repères de poids, taille et surface corporelle (46)

P : poids en kg ; T : taille en cm ; SC : surface corporelle en m².

D'après les médianes des courbes de croissance de l'enfant (carnet de santé) et la formule

$$SC = \sqrt{P \cdot \frac{T}{3600}}$$

Bien que de telles directives soient généralement suffisantes pour initier un traitement, elles peuvent ne pas suffire pour un traitement continu ou à long terme, car il faut individualiser le traitement d'entretien en fonction des différences développementales en pharmacocinétique, pharmacodynamique ou les deux.

1. Etapes de la genèse d'un effet thérapeutique

L'étude de la pharmacocinétique est essentielle pour déterminer les méthodes d'administration du médicament, c'est-à-dire la voie d'administration, la dose et la fréquence. Elle permet également de comprendre l'influence potentielle des caractéristiques du patient (âge, maladies...) et des médicaments associés. Les étapes de l'évolution d'un médicament sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME).(51)

L'étape d'absorption est directement liée au mode d'administration choisi pour que la molécule atteigne sa cible via la circulation générale. Elle peut être directe et complète en cas d'administration intra-veineuse, ou plus longue et même incomplète (notion de biodisponibilité) en

cas d'administration par voie orale, ce qui impose au médicament un passage au travers de la barrière digestive.(51)

L'étape suivante qui est la distribution permettra au médicament d'atteindre sa cible moléculaire en traversant des membranes cellulaires. Certaines molécules pénètrent ces membranes facilement, tandis que d'autres peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer.(51)

Une fois distribués dans l'organisme, en fonction de leurs caractéristiques chimiques, les médicaments peuvent être transformés ou métabolisés par différents systèmes enzymatiques hépatiques, soit en métabolites actifs ou inactifs soit en molécules actives.(51)

Finalement le médicament est éliminé de l'organisme sous forme inchangée ou après biotransformation, dans les urines (voie rénale) ou dans les fèces (voie biliaire).

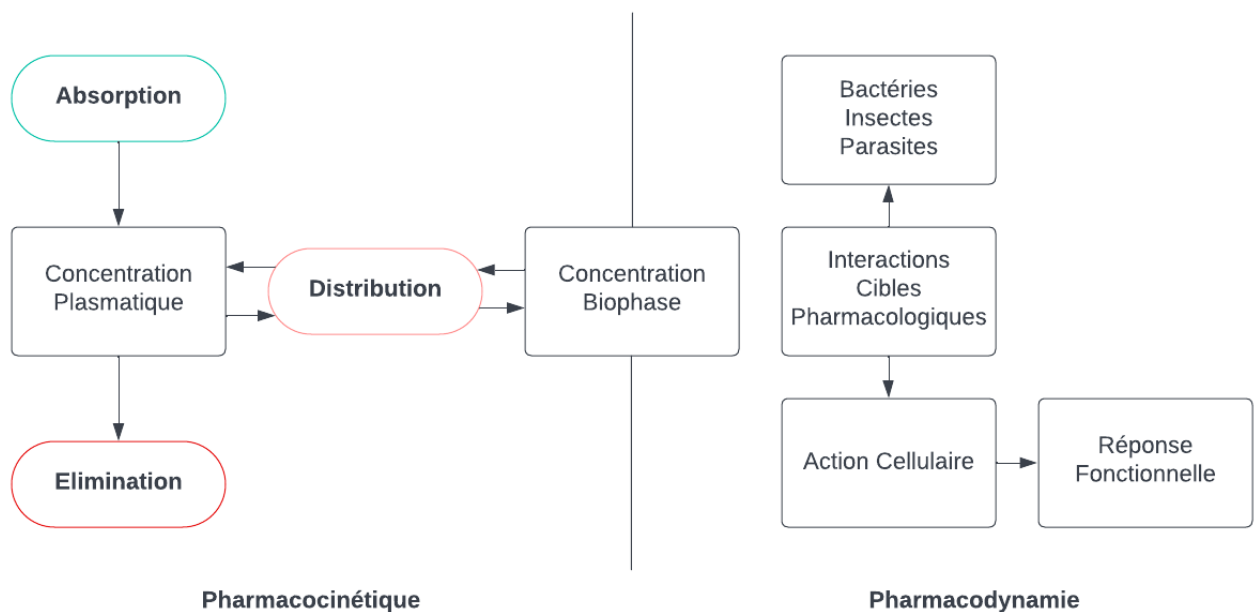


Figure 5 : Les étapes de la genèse d'un effet thérapeutique (52)

2. Absorption

L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine.(51)

Cette étape du devenir du médicament est cruciale à étudier car elle peut entraîner une grande variabilité de la réponse aux médicaments.

Au total, on peut définir plusieurs facteurs de variabilité de l'absorption par voie orale, la quantité de médicament absorbée va dépendre (51) :

- De ses propriétés physico-chimiques : liposolubilité (coefficient de partage, Log P), son degré d'ionisation (constante d'ionisation, pKa), et de sa taille (masse moléculaire),
- De la forme galénique du médicament : la vitesse de libération du principe actif et le lieu de la résorption dépendent de la forme galénique (comprimés à libération prolongée, gastro résistants...),
- De l'activité enzymatique des entérocytes et des hépatocytes et des systèmes transporteurs entérocytaires (interactions médicamenteuses éventuelles),
- Du patient lui-même avec tous les facteurs affectant le pH gastrique, la vidange gastrique et la motilité intestinale, que ces facteurs soient physiologiques (âge, alimentation...), pathologiques (digestives ou hémodynamiques) ou médicamenteux.

Les autres voies d'administrations répondent aux mêmes mécanismes d'absorption que la voie orale en dehors de l'effet de premier passage hépatique et intestinal.

Une variété de méthodes sont utilisées pour administrer des médicaments aux enfants, dont la plupart sont des voies extravasculaires.

L'absorption des médicaments est différente chez les enfants de moins de 2 ans et est affectée par le processus de maturation des différents organes. (53)

Les changements de développement des surfaces absorbantes telles que le tractus gastro-intestinal, la peau et l'arbre pulmonaire peuvent influencer sur le taux et l'étendue de la biodisponibilité d'un médicament.(50)

Le processus d'absorption des médicaments administrés par des voies extravasculaires est reflété par la capacité d'un médicament à surmonter les barrières chimiques, physiques, mécaniques et biologiques. Les différences de développement dans la composition physiologique et la fonction de ces barrières peuvent modifier le taux et / ou l'étendue de l'absorption du médicament. Bien que les facteurs influençant l'absorption du médicament soient multifactoriels, les changements de

développement des surfaces absorbantes (par exemple, tractus gastro-intestinal, peau) peuvent être des déterminants de la biodisponibilité.(50)

a. Voie orale

La voie d'administration par voie orale ou per os impose au médicament de traverser la barrière digestive, puis de passer à travers la paroi capillaire. Cela peut se faire par diffusion passive ou impliquer des phénomènes plus complexes avec un système de transporteurs qui peut soit favoriser ou limiter l'absorption.

Les cellules intestinales (entérocytes) sont dotées de systèmes enzymatiques et le médicament peut subir des biotransformations à ce niveau, le détruisant avant même d'atteindre le compartiment sanguin.

Une fois la barrière digestive franchie, pour rejoindre la circulation générale, le médicament doit passer par le système porte et le foie où il peut subir des biotransformations par les systèmes enzymatiques des hépatocytes. Le métabolisme des médicaments peut être suffisamment important pour que la quantité de médicament atteignant la circulation générale soit considérablement réduite, ce que l'on appelle alors un effet de premier passage hépatique (EPPH). (51)

Tous les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments sont mis en jeu au cours d'une administration par voie orale. Les facteurs les plus importants qui influencent l'absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal sont liés à la physiologie de l'estomac, de l'intestin et du tractus biliaire.(49)

Les changements du pH intraluminal dans différents segments du tractus gastro-intestinal peuvent directement affecter à la fois la stabilité et le degré d'ionisation d'un médicament, influençant ainsi la biodisponibilité du médicament.

Le pH de l'estomac est pratiquement neutre à la naissance, diminue à environ 3 dans les 48 heures suivant la naissance, revient à la neutralité au cours des 24 heures suivantes et reste à ce niveau pendant les 10 jours suivants. Par la suite, il diminue lentement jusqu'à atteindre les valeurs adultes à environ 2 ans.(54)

Pendant la période néonatale, le pH intragastrique est relativement élevé (supérieur à 4). Ainsi, l'administration orale de composés sensibles à l'acidité comme la pénicilline G et l'érythromycine produit une plus grande biodisponibilité chez les nouveau-nés par rapport aux nourrissons et aux enfants plus âgés.(55)

En revanche, les médicaments qui sont des acides faibles, tels que le phénobarbital et la phénytoïne, peuvent nécessiter des doses orales plus importantes chez les très jeunes pour atteindre des niveaux plasmatiques thérapeutiques.(56)

Autres facteurs qui peuvent jouer un rôle dans l'absorption intestinale des médicaments sont l'immaturité de la muqueuse intestinale conduisant à une perméabilité augmentée des médicaments, la fonction biliaire immature, des niveaux élevés d'activité bêta-glucuronidase intestinale (enzyme qui participe à la dégradation des glucides complexes), une métabolisation au premier passage réduite, une maturation des mécanismes transporteurs et une flore microbienne variable.

De plus, la capacité à solubiliser et à absorber ensuite les médicaments lipophiles peut être influencée par des changements liés à l'âge dans la fonction biliaire. L'immaturité de la conjugaison et / ou du transport des sels biliaires dans le lumen intestinal entraîne des niveaux intra duodénaux faibles malgré des niveaux sanguins supérieurs à ceux observés chez les adultes.(57)

La vidange gastrique et la motilité intestinale sont les principaux déterminants du taux auquel les médicaments sont présentés et dispersés le long de la surface muqueuse de l'intestin grêle. Le temps de vidange gastrique est prolongé tout au long de la période de la naissance à l'âge adulte en raison d'une motilité réduite, ce qui peut retarder le passage du médicament dans l'intestin où a lieu la majorité de l'absorption. En conséquence, le taux d'absorption des médicaments à faible solubilité dans l'eau tels que la phénytoïne et la carbamazépine peut être significativement modifié en raison de ces modifications de la motilité gastro-intestinale.(58)

L'activité motrice intestinale mûrit tout au long de l'enfance, entraînant des augmentations de la fréquence, de l'amplitude et de la durée de propagation des contractions.

Le nombre limité d'études de biodisponibilité qui ont examiné l'absorption de médicaments suggèrent que les processus de transport passif et actif sont pleinement développés chez les nourrissons vers environ 4 mois.(59)

Malheureusement, peu d'études ont évalué l'effet des changements développementaux de la vidange gastrique et de la motilité intestinale sur l'absorption des médicaments chez les nourrissons et les enfants. Une étude a montré que le taux d'absorption par voie orale de l'acétaminophène (paracétamol) était significativement plus faible les premiers jours de vie avant de se stabiliser une

semaine après la naissance.(60) Une autre étude a montré que le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t max) de la cisapride était significativement plus long chez les prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme.(61)

Malgré leur caractérisation incomplète, les différences de développement de l'activité des enzymes métabolisantes des médicaments et des transporteurs d'efflux intestinaux ont le potentiel de modifier sensiblement la biodisponibilité des médicaments.

L'examen de prélèvements de biopsies duodénales et jéjunales chez les nourrissons et les enfants suggère que les activités d'hydrolase d'époxyde et de glutathion peroxydase ne présentent que peu de dépendance avec l'âge, tandis que l'activité intestinale du cytochrome P-450 1A1 (CYP1A1) semble augmenter avec l'âge. (62)

En revanche, la biopsie du duodénum distal suggère que l'activité de glutathion-S-transférase diminue de l'enfance à l'adolescence précoce, comme le reflète la clairance orale apparente réduite du busulfan, un substrat de cette enzyme.(63)

Enfin, des changements dans la microflore intestinale pendant l'enfance sont suggérés par la constatation que l'excrétion urinaire de métabolites tels que les produits de réduction de la digoxine produits par la dégradation bactérienne est dépendante de l'âge.(64)

Généralement, le rythme d'absorption des médicaments est plus lent chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons que chez les enfants ; par conséquent, le temps nécessaire pour atteindre les taux plasmatiques maximaux pour atteindre la marge thérapeutique est prolongé chez les très jeunes.(59)

	Nouveau-né (à terme)	Nourrisson (1 jour – 1 mois)	Enfants (1 mois – 2 ans)
pH Gastrique	1 – 3	> 5	Proche des valeurs adultes
Temps de vidange gastrique	Réduit	Réduit	Augmenté
Surface intestinale	Réduite	Réduite	Proche des valeurs adultes
Temps de transit intestinal	Réduit	Réduit	Augmenté
Fonction pancréatique et biliaire	Très immature	Immature	Proche des valeurs adultes
Flore Bactérienne	Très immature	Immature	Immature
Activité enzymatique/ transporteurs	Très immature	Immature	Proche des valeurs adultes
Taux et ampleur d'absorption	Variable	Variable	> Adulte
Effet de premier passage gastrique	Très réduite	Réduite	Proche des valeurs adultes

Tableau 5 : Facteurs âges dépendants affectant l'absorption gastro-intestinale et les résultats pharmacocinétiques correspondants par rapport aux valeurs adultes (59,65)

b. Voie cutanée

Le développement morphologique et fonctionnel de la peau ainsi que les facteurs qui influencent la pénétration des médicaments dans et à travers la peau ont été examinés. Fondamentalement, l'absorption par voie percutanée d'un composé est directement liée au degré d'hydratation de la peau et à la surface d'absorption relative et est inversement liée à l'épaisseur du stratum corneum.(66)

L'augmentation de l'absorption cutanée pendant l'enfance peut s'expliquer en partie par la présence d'une couche cornée plus mince chez le nouveau-né et une hydratation de l'épiderme plus importante par rapport aux adultes.

L'intégument du nouveau-né à terme possède une fonction barrière intacte et est similaire à celui d'un enfant ou d'un adolescent plus âgé.(67) Cependant, le rapport surface / poids du nouveau-né à terme est beaucoup plus élevé que celui d'un adulte. Ainsi, le nourrisson sera exposé à une quantité relativement plus importante de médicament par voie topique que les enfants ou les adolescents plus âgés (par exemple : corticostéroïdes, antihistaminiques et antiseptiques) entraînant des effets toxiques dans certains cas.(68,69)

En revanche, les données de peau humaine des prématurés indiquent une corrélation inverse entre la perméabilité et l'âge gestationnel.(67)

Les taux de perméabilité étaient de 100 à 1000 fois plus élevés avant 30 semaines de gestation par rapport aux nouveau-nés à terme, avec un taux de pénétration 3 à 4 fois plus élevé au-delà de 32 semaines. Les études in vivo suggèrent que cette augmentation de la perméabilité cutanée chez les prématurés est un phénomène de courte durée, la barrière de perméabilité des nouveau-nés les plus prématurés étant similaire à celle des nouveau-nés à terme dès la deuxième semaine de vie postnatale.(70)

Il existe de nombreux rapports dans la littérature soulignant l'importance de l'absorption cutanée chez les nouveau-nés, montrant principalement une toxicité après exposition à des médicaments ou à des produits chimiques. Ces produits comprennent des détergents à base de pentachlorophénol et de l'hydrocortisone. Par conséquent, une extrême prudence doit être exercée lors de l'utilisation de thérapie topique chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons.(71)

c. Autres voies

La circulation sanguine réduite et les contractions musculaires limitées (responsables de la dispersion des médicaments) peuvent réduire le taux d'absorption intramusculaire des médicaments chez les nouveau-nés.(72)

Cependant, l'influence de ces facteurs sur la biodisponibilité peut être compensée par la densité relativement plus élevée des capillaires musculaires chez les nourrissons que chez les enfants plus âgés.(73)

En conséquence, des preuves soutiennent le concept selon lequel l'absorption intramusculaire de certains agents (par exemple, l'amikacine et la céfalotine) est plus efficace chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez les enfants plus âgés.(74)

La biodisponibilité des composés fortement métabolisés administrés par voie rectale est élevée chez les nouveau-nés et les très jeunes nourrissons, probablement en raison de l'immaturation du métabolisme hépatique plutôt que de la translocation muqueuse améliorée. Cependant, les nourrissons présentent un plus grand nombre de contractions pulsatiles à haute amplitude dans le rectum que les adultes, ce qui peut augmenter le risque d'expulsion des formes solides de médicaments, réduisant ainsi l'absorption de médicaments.(75)

L'administration intrapulmonaire de médicaments (inhalation) est de plus en plus utilisée chez les nourrissons et les enfants. Bien que l'objectif principal de cette voie d'administration soit d'obtenir un effet principalement local, l'exposition systémique se produit. Les changements développementaux de l'architecture du poumon et de sa capacité ventilatoire modifient le taux de dépôt et d'absorption systémique du médicament après son administration intrapulmonaire.(76)

3. Distribution

Depuis le site d'entrée et après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatisée) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire).

Les médicaments sont distribués dans les différents compartiments corporels en fonction de leurs propriétés physico-chimiques telles que le poids moléculaire, la constante d'ionisation et la solubilité dans l'eau et dans les lipides.(51)

Les modifications post-natales de la composition corporelle ; de l'étendue de la liaison aux protéines plasmatisées et aux composants tissulaires, et des facteurs hémodynamiques (débit cardiaque, perméabilité tissulaire et membranaire) ; peuvent modifier les caractéristiques de distribution chez le nourrisson en développement.(77)

Le volume apparent de distribution constitue un marqueur utile pour évaluer les changements liés à l'âge dans la distribution des médicaments.

a. Liaison aux protéines plasmatiques

Il y a un grand nombre de protéines plasmatiques. Les principales protéines impliquées dans la liaison protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines. (51)

L'albumine est la plus abondante et comporte de nombreux sites d'interaction avec des substances médicamenteuses.

L'alpha1-glycoprotéine est la plus petite par sa taille et riche en glucides. Les lipoprotéines sont de grande taille et contiennent des quantités variables de lipides et sont divisées en HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) et VLDL (very low density lipoprotein).

Les globulines constituent également un groupe important de protéines pouvant fixer les médicaments et sont classées en alpha-, bêta- et gamma- globulines selon leur masse molaire.(51)

La liaison médicament-protéine dépend de plusieurs facteurs, dont l'affinité, le nombre de sites de liaison disponibles et la concentration du médicament.

Le pourcentage de liaison peut varier entre 0 et 100%, mais lorsqu'il dépasse 75%, on considère que la fixation est très forte.(51)

Seul le médicament sous sa forme libre est actif car il peut atteindre sa cible membranaire ou intracellulaire.

Les changements dans la composition et la quantité des protéines plasmatiques circulantes peuvent influencer la distribution des médicaments à forte affinité. Une réduction de la quantité totale de protéines plasmatiques chez le nouveau-né et le jeune nourrisson augmente la fraction libre du médicament, ce qui influence la biodisponibilité de la forme active.(78,79)

La présence de l'albumine fœtale (qui présente une affinité réduite pour les acides faibles) et une augmentation des substances endogènes (par exemple, la bilirubine et les acides gras libres) capables de déplacer un médicament des sites de liaison, peuvent également contribuer à l'augmentation des fractions libres des médicaments chez les nouveau-nés.(78,79)

D'autres facteurs associés au développement ou à la maladie, tels que la variabilité du flux sanguin régional, la perfusion et la perméabilité des membranes cellulaires, les changements dans

l'équilibre acido-basique et le débit cardiaque, peuvent également influencer sur la liaison aux protéines plasmatiques et la distribution des médicaments.(80)

b. Composition corporelle

La composition corporelle peut affecter significativement le volume apparent de distribution d'un médicament.

Les nouveau-nés, comparés aux enfants et aux adultes, ont un volume relativement plus élevé de fluide extracellulaire et de teneur en eau du corps, avec une concentration relativement réduite de tissu adipeux et de masse musculaire. En particulier, les bébés prématurés ont une teneur en graisse corporelle relativement réduite, une perméabilité de membrane et une teneur en eau même plus élevée par rapport à celle des bébés à terme.(81) La teneur en eau du corps est plus élevée chez les nouveau-nés, où elle représente 80 à 90 % du poids du corps par rapport à une faible teneur en graisse, équivalente à environ 10 à 15 %.(82) Chez les nouveau-nés, cette condition détermine un volume élevé de distribution des médicaments hydrosolubles. Par conséquent, chez les nouveau-nés et les enfants, le volume de distribution élevé des médicaments hydrophiles nécessite des doses plus importantes du médicament par poids corporel pour atteindre des concentrations thérapeutiques.(83)

	Age					
Fluides corporels	Fœtus de 3 mois	Fœtus à terme	4 – 6 mois	12 mois	Puberté	Adulte
% d'eau total du corps *	92	75	60	-	~ 60	50 – 60
% de fluides extracellulaires *	65	35 – 44	23	26 – 30	20	20
% de fluides intracellulaires *	25	33	37	-	40	40

Tableau 6 : Développement de la quantité des fluides en pourcentage du poids total du corps selon l'âge. (84)

* Les valeurs sont exprimées en pourcentage du poids total du corps.

c. Diffusion tissulaire

Bien que la distribution d'un médicament soit en grande partie le résultat d'une diffusion passive selon un gradient de concentration, les protéines tissulaires contribuent également en produisant une barrière biologique.(50)

La diffusion ou distribution tissulaire est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Les facteurs limitant de la diffusion tissulaire sont :

- La fixation aux protéines tissulaires qui déterminera la forme libre (active),
- Les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, à savoir sa masse molaire, la lipophilie (coefficient de partage), le pKa de la molécule (qui conditionne son état d'ionisation ou non ionisation) et donc de sa capacité à franchir les membranes vasculaires et cellulaires,
- L'irrigation des organes et le débit sanguin,
- La participation des transporteurs membranaires faisant entrer (transporteurs d'influx) ou sortir (transporteurs d'efflux) les médicaments des cellules.

On va citer l'exemple de la glycoprotéine P, qui est un membre de la famille des transporteurs à liaison ATP, qui grâce à l'énergie fournie par l'ATP, est capable d'expulser des substrats spécifiques (hormones, substances exogènes xénobiotiques).(50)

L'expression et la localisation de la glycoprotéine P dans des tissus spécifiques facilitent sa capacité à limiter l'absorption cellulaire des substrats xénobiotiques à ces sites (par exemple, la barrière hémato-encéphalique, les hépatocytes, les cellules tubulaires rénales et les entérocytes). Chez le nouveau-né, le niveau d'expression de la glycoprotéine P semble être inférieur à celui des adultes. Les données limitées suggèrent que la diffusion passive des médicaments dans le système nerveux central est dépendante de l'âge.(85)

4. Métabolisme

Le terme « métabolisme » ou « biotransformation » renvoie à l'ensemble des modifications chimiques subies par les médicaments dans l'organisme pour former des métabolites. Ces processus sont principalement réalisés par des réactions enzymatiques, qui peuvent produire plusieurs métabolites.

La principale raison des biotransformations est de transformer les molécules lipophiles en molécules hydrosolubles afin de faciliter leur élimination. Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations et sont excrétés sous formes inchangées.(51)

Les biotransformations des médicaments se font essentiellement au niveau hépatique et intestinal, avec une contribution marginale du métabolisme pulmonaire, rénal ou plasmatique.

En général, le taux d'élimination des médicaments par biotransformation chez les nouveau-nés et les nourrissons est plus lent que chez les adultes.

Au cours de la première semaine de vie, il y a des changements physiologiques postnataux rapides dans le flux sanguin du foie, y compris l'augmentation du flux sanguin de la veine porte et la fermeture progressive du conduit veineux (Ductus Venosus). En outre, la perte de l'approvisionnement sanguin ombilical provoque des changements dans l'oxygénation hépatique. Ces changements pertinents peuvent affecter la capacité non seulement du métabolisme hépatique des médicaments, mais aussi la biodisponibilité par voie orale chez les nouveau-nés.(86)

En plus de cela, la faible concentration des protéines plasmatiques, la présence d'une albumine qualitativement différente, une concentration élevée de substances telles que la bilirubine et les acides gras et un pH sanguin bas déterminent une liaison réduite du médicament aux protéines plasmatiques, avec une augmentation concomitante de la fraction libre du médicament.(87)

En outre, la réduction du métabolisme des acides biliaires due à l'immaturité du foie peut entraîner une augmentation de l'élimination du médicament, qui est normalement excrété dans la bile, avec un risque accru de toxicité.(88)

Le flux sanguin hépatique, la liaison aux protéines plasmatiques et l'élimination intrinsèque constituent les déterminants physiologiques de l'élimination hépatique.(89) Chacun de ces déterminants subit des changements significatifs après la naissance et leur maturation entraîne une augmentation de la capacité d'élimination hépatique des médicaments.(90)

Les processus de clairance intrinsèque régissent la capacité des nouveau-nés à éliminer les médicaments par le foie. Bien que les processus de transport hépatocellulaire et d'excrétion biliaire contribuent à la clairance intrinsèque et sont déficients à la naissance, les processus de biotransformation hépatique ont le plus grand impact sur l'élimination des médicaments chez le nouveau-né. (91,92)

On distingue deux principales phases lors du métabolisme hépatique, les réactions de la phase I et les réactions de la phase II.

Dans les réactions de la phase I, les enzymes Cytochrome P450 (CYP) jouent le rôle le plus important dans l'élimination de la plupart des composés. (93)

En ce qui concerne la phase II, les réactions les plus importantes incluent la glucuroconjugaison, la glycoconjugaison, la sulfoconjugaison, l'acétylation et la conjugaison au glutathion. Les changements postnataux dans l'efficacité des réactions de la phase I et de la phase II, les différences dans leur vitesse et modèle de développement, les changements dans la distribution et l'expression des enzymes hépatocellulaires peuvent avoir un impact significatif sur les caractéristiques qualitatives et quantitatives de l'élimination hépatique chez le nouveau-né. (94)

Pour prédire l'exacte nature des conséquences de ces changements, il est nécessaire de comprendre la maturation postnatale des voies métaboliques hépatiques individuelles qui médient l'élimination des médicaments et des toxines du corps. (94)

a. Métabolisme de phase I : réactions de fonctionnalisation

Les réactions de fonctionnalisation sont réalisées par des enzymes microsomales et des cytochromes P450. Ces derniers sont répartis en quatre familles et sous familles, et chaque isoenzyme a une préférence pour certains substrats.

Parmi les cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments, on retrouve le CYP3A4 (> 50% des médicaments), puis CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2, et CYP2E1.(88)

Le développement postnatal des enzymes CYP peut avoir un impact significatif sur l'efficacité thérapeutique et la toxicité des médicaments chez le nouveau-né et l'enfant en développement.

Dans de nombreux rapports de littérature, on atteste que la maturation postnatale des enzymes CYP intervient dans la réduction des demi-vies et l'élimination hépatique accrue des médicaments chez les nourrissons et nouveau-nés. (95,96) Récemment, des études in vitro ont examiné la maturation des enzymes CYP dans des microsomes hépatiques fœtaux et néonataux.(97,98)

Ces études confirment les résultats des études in vivo et ont également élucidé les caractéristiques de maturation des enzymes CYP individuelles.

Les évaluations in vitro ont révélé des niveaux significativement plus faibles de protéines et d'activité enzymatique CYP dans le fœtus (les niveaux totaux d'enzymes CYP sont un tiers des niveaux adultes).(99,100)

Ces données sont cohérentes avec les rapports de la littérature qui démontrent la capacité du foie fœtal à métaboliser une variété de substrats de médicaments. Par conséquent, le nouveau-né a une capacité limitée de biotransformation hépatique et, en général, le métabolisme médié par les enzymes CYP s'améliore avec l'âge et atteint généralement les niveaux adultes après la première année de vie.

Le tableau 7 résume la maturation des niveaux d'activité enzymatique CYP basée sur les déterminations in vitro de l'activité des enzymes CYP dans les microsomes hépatiques fœtaux, néonataux et adultes.(97,98)

Enzyme CYP	Fraction d'activité adulte						
	Fœtus	< 24 h	1 – 7 jours	8 – 28 jours	1 – 3 mois	3 – 12 mois	1 – 15 ans
1A2	0.05	0.12	0.10	0.20	0.39	0.46	1.10
2C	-	0.02	0.03	0.42	-	0.29	-
2D6	0.04	0.04	0.09	0.24	-	-	-
2E1	-	0.21	0.31	0.36	0.46	0.39	0.80
3A4	0.03	0.08	0.13	0.29	0.34	0.43	1.08
3A7	5	9.5	13	6	3	2	-

Tableau 7 : Activité enzymatique CYP in vitro dans les microsomes hépatiques fœtaux et infantiles en fraction de l'activité adulte (nmol min⁻¹mg protéine microsomale⁻¹) (77)

CYP1A2 :

L'un des premiers enzymes CYP à avoir été étudié à l'aide d'un médicament par sonde au cours de la première année de vie est CYP1A2. Deux Méthylxanthine (caféine et théophylline) ont été utilisées de manière extensive pour évaluer CYP1A2 in vivo chez les jeunes enfants.(101)

La théophylline et la caféine sont deux médicaments couramment utilisés chez les nouveau-nés pour le traitement de l'apnée. A la naissance, la 3-déméthylation de la caféine (qui est une mesure de l'activité de CYP1A2) est très faible. Par conséquent, la dose efficace de caféine est de 10 mg/kg par jour.(101) La demi-vie de la caféine est de 72 à 96 h chez les nourrissons, par rapport à environ 5 h chez les enfants et les adultes plus âgés. De même, l'8-hydroxylation de la théophylline est réduite à la naissance. (49)

Pour conclure, il est évident que l'activité de CYP1A2 est réduite chez les nourrissons. Néanmoins, les données indiquent un processus de maturation rapide pour CYP1A2, car il semble atteindre des niveaux adultes dans la première année de vie, souvent dans les six premiers mois de vie.(49)

CYP2C :

Environ 20% du contenu CYP des foies adultes est CYP2C. Ces enzymes CYP2C métabolisent environ 20% des médicaments développés à ce jour.(102) Les deux principaux représentants de CYP2C (CYP2C9 et CYP2C19) sont exprimés de manière polymorphe. A ce jour, plus de 30 allèles de CYP2C9 et plus de 25 allèles de CYP2C19 ont été signalés dans la littérature.(102,103)

Les protéines de la famille CYP2C se développent tôt pendant la période néonatale. L'ontogénie du CYP2C9 est beaucoup mieux comprise que celle du CYP2C19.(49) En effet, des échantillons de microsomes hépatiques ont montré que l'activité CYP2C9 est fonctionnellement très faible juste avant la naissance. Cependant, cette activité augmente rapidement pendant la première année de vie.

L'exemple classique des effets de l'activité CYP2C9 à la naissance peut être étudiée avec la phénytoïne.(104) La dose journalière recommandée pour les nouveau-nés est de 5 mg/kg/jour, et augmente à 8-10 mg/kg/jour consécutivement à une augmentation de l'activité CYP2C9 de 6 mois à 3 ans.(104)

Les benzodiazépines et les inhibiteurs de la pompe à protons sont les deux principales classes de médicaments pharmaceutiques métabolisés par le CYP2C19 et sont utilisés dans la littérature pour déterminer indirectement l'ontogénie de l'activité du CYP2C19.(105)

L'hydroxylation du diazépam est attribué à l'activité CYP2C19 et est un exemple classique des effets du processus de maturation du CYP2C19. Chez les nouveau-nés, la demi-vie du diazépam est rapportée comme étant de 50 à 90 h. Au cours de la première année de vie, cette demi-vie devient 40 à 50 h, ce qui est beaucoup plus proche de la valeur adulte, qui est rapportée comme étant de 20 à 50 h.(106)

Plus récemment, les effets de l'ontogénèse sur le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons ont été examinés. À ce jour, tous les inhibiteurs de la pompe à protons autres que le rabéprazole sont métabolisés par CYP2C19. Parmi les médicaments de cette classe, la biotransformation du pantoprazole est principalement dépendante de l'activité CYP2C19.(49)

Enfin, les trois premiers mois de vie représentent un moment de maturation dramatique pour l'activité de nombreuses enzymes de métabolisme des médicaments. L'individualisation de la dose du médicament en fonction des données pharmacocinétiques est souvent un véritable défi, en particulier pour les médicaments pour lesquels l'obtention de concentrations plasmatiques critiques (ou d'expositions systémiques) est nécessaire. Par conséquent, on peut supposer qu'il y aura une grande variabilité d'effets thérapeutiques avec des nourrissons de cet âge, en particulier lorsque des « doses standard » d'un médicament sont données sans ajustement pendant les premiers mois de vie.(49)

CYP2D6 :

CYP2D6 est l'une des enzymes les plus polymorphes exprimées chez les humains.(107) Les résultats d'échantillons de microsomes hépatiques provenant de fœtus âgés de 17 à 40 semaines post conception ont montrés que la concentration en protéines CYP2D6 hépatiques était très faibles ou indétectables chez les fœtus.(108)

Cette absence d'activité CYP2D6 à la naissance a conduit à l'hypothèse selon laquelle des événements liés à la naissance peuvent déclencher la maturation de l'enzyme.(49) En 2007, des résultats in vivo fournissant une meilleure compréhension de l'activité CYP2D6 durant la première année de vie ont été publiés. Ces résultats sont issus de l'administration à des nourrissons de dextrométhorphan à 0,5, 1, 2, 4, 6 et 12 mois et de la mesure des métabolites dans l'urine. Ces résultats de dextrométhorphan montrent en effet qu'il y a une activité faible à la naissance, mais qu'il y a une acquisition rapide de l'activité CYP2D6 durant la première année de vie.(109)

Dès les deux premières semaines de vie, il y a déjà une activité mesurable de CYP2D6. De très récentes recherches démontrent qu'un nourrisson d'âge post-ménarche de 52 semaines a déjà une activité hépatique CYP2D6 mature.(110)

Ensemble, ces résultats démontrent la nécessité de réaliser des études pharmacocinétiques minutieuses chez les nourrissons et les jeunes enfants qui reçoivent un agent pharmacologique principalement métabolisé par CYP2D6 (par exemple, la codéine, les bêta-bloquants, la propafénone).

CYP2E1 :

Le CYP2E1 est de plus en plus reconnu pour son importance dans le métabolisme oxydative d'une grande variété de médicaments (par exemple, l'acétaminophène, l'halothane, et l'éthanol).(111)

Cependant, ce n'est que récemment que le schéma de développement de cette enzyme importante a été bien compris. Néanmoins, l'expression de CYP2E1 hépatique humaine au cours du développement est difficile à étudier en raison des multiples niveaux de régulation de son activité, par exemple, on sait que le niveau de CYP2E1 est augmenté chez les personnes qui consomment une grande quantité d'éthanol, chez les personnes obèses, et enfin chez les personnes atteintes de diabète de type 2.(112)

Sans oublier le nombre croissant de polymorphismes génétiques conduisant ç une concentration plus faible de CYP2E1.(113)

Afin de déterminer l'ontogénèse de CYP2E1, une étude a été faite sur l'activité de cet enzyme dans des échantillons de foie foetal et pédiatrique.(114)

Une activité mesurable a été démontrée dans des foies du deuxième et troisième trimestre. On mesure alors les concentrations moyennes en protéines CYP2E1 en pmol/ mg de protéines microsomales. On a trouvé que les nourrissons du deuxième trimestre ont en moyenne 0,35 pmol/mg, les nourrissons du troisième trimestre 6,7 pmol/mg, les nouveau-nés 8,8 pmol/mg, les nourrissons âgés de 30 à 90 jours 23,8 pmol/mg et enfin les enfants âgés de 90 jours à 18 ans 41.1 pmol/mg.(114)

Cela implique alors, une maturation rapide de l'activité de CYP2E1 à partir du stade foetal tardif. Le CYP2E1 augmente après la naissance, atteignant 40% de la valeur présente chez les adultes

durant la première année de vie, et atteignant finalement cette valeur adulte dans la dixième année de vie.(49)

Ces données démontrent qu'une attention particulière serait requise dans les études sur les nouveaux substrats CYP2E1 chez les nourrissons de moins de 90 jours.

CYP3A :

La sous-famille CYP3A représente la majorité du contenu total de CYP dans le foie. Plus de la moitié des médicaments prescrits sont métabolisés par CYP3A. (115) La sous famille CYP3A se compose de CYP3A4, 3A5, 3A7 et 3A43.

L'enzyme CYP3A4 est l'enzyme CYP3A prédominante chez les adultes, tandis que CYP3A7 est l'enzyme CYP3A prédominante chez le fœtus et les nourrissons.(49) Une étude de 212 échantillons de foie fœtal et pédiatrique a démontré que CYP3A7 est le plus élevé entre 94 et 168 jours post conceptionnels, son niveau à la naissance est inférieur à la valeur prénatale élevée. Cependant, il reste plus élevé que le niveau adulte de CYP3A4. De plus, ces échantillons ont montré qu'il y a une activité minimale de CYP3A4 prénatale qui continue à augmenter après la naissance.(103)

Néanmoins, le contenu de CYP3A7 reste plus élevé que le contenu de CYP3A4 jusqu'à au moins 6 mois d'âge.(49)

Afin d'examiner en profondeur l'activité de l'enzyme CYP3A4, deux médicaments indicateurs ont été étudiés, le midazolam et la cisapride.(116)

Les résultats de la métabolisation du midazolam donné à 24 prématurés a démontré que seul 19 des 24 prématurés ont produit des niveaux détectables de 1-OH-midazolam. Ce qui a prouvé que l'activité du CYP3A4 est faible à la naissance et chez les nouveau-nés. La cisapride orale a démontré une activité similairement faible pour CYP3A4 dans la période néonatale.(61)

En conclusion, l'activité CYP3A7 est très élevée avant la naissance et continue à avoir une activité élevée après la naissance et est même présente jusqu'à l'âge adulte. CYP3A4 possède une très faible activité à la naissance et augmente très lentement dans la période néonatale.(49)

b. Métabolisme de phase II : réactions de conjugaison

Les biotransformations par réaction de conjugaison aboutissent à des métabolites hydrosolubles, donc éliminables par voie rénale.

Le métabolisme de la phase II ou les réactions de conjugaison contribuent significativement à l'élimination d'une grande variété de composés exogènes et endogènes.(77) La glucuronidation, la sulfatation, l'acétylation et la conjugaison au glutathion, constituent les voies les plus importantes de métabolisme de médicaments et de toxines en Phase II.(77)

En général, des changements dans les modèles d'expression des différentes enzymes de Phase II ou des changements dans leur efficacité catalytique peuvent se produire avec le développement. De tels changements peuvent entraîner des conséquences importantes sur l'élimination des composés chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons. En majeure partie, une capacité de conjugaison insuffisante du nouveau-né entraînera une réduction importante de sa capacité à éliminer à la fois les composés exogènes et endogènes.(117)

Le tableau 8 résume les étapes de maturation connus des enzymes importantes de la phase II :

Enzymes de la phase II	Etapes de maturation
UGT	<ul style="list-style-type: none">- Le foie fœtal présente une activité limitée ;- Le niveau de l'activité atteint environ 25% du niveau de l'activité adulte ;- La maturation est spécifique aux isoformes ;- Les niveaux d'activité adultes sont atteints entre 6 et 30 mois.
SULT	<ul style="list-style-type: none">- Le foie fœtal présente une activité significative ;- La maturation est spécifique aux isoformes.
GST	<ul style="list-style-type: none">- Le foie fœtal présente une activité significative ;- La maturation est spécifique aux isoformes.- L'activité totale reste stable tout au long de l'enfance.
NAT	<ul style="list-style-type: none">- Le foie fœtal représente une faible activité au moment de la naissance et au cours des premiers mois de vie ;- Les niveaux adultes sont atteints après un an.

Tableau 8 : Etapes de maturation des enzymes de la phase II (117)

UGT :

Les enzymes Uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) se composent de deux familles, UGT1 et UGT2, contenant plus de 18 enzymes différentes.(118)

Plus d'une enzyme UGT peut participer au métabolisme d'un seul substrat et la maturation de la capacité enzymatique UGT est spécifique aux isoformes.(119)

Par conséquent, le taux et le développement des enzymes UGT peuvent expliquer la grande variabilité rapportée dans la capacité de glucuronidation des nouveau-nés et des nourrissons.(120)

Dans l'ensemble, les nouveau-nés et les jeunes nourrissons présentent une capacité de glucuronidation inefficace par rapport aux adultes.(121) Les microsomes hépatiques fœtaux (de 15 à 27 semaines de gestation) ont catalysé la glucuronidation de la morphine avec seulement 10 à 20 % de l'efficacité des microsomes hépatiques adultes.(122)

L'accouchement déclenche une augmentation de l'activité enzymatique UGT, elle atteint approximativement 25 % du niveau adulte à 3 mois.

Le modèle d'élimination in vivo postnatale du substrat de l'enzyme UGT, la morphine, est cohérent avec les études in vitro. Les prématurés et les nourrissons à terme ont une capacité très réduite et variable d'éliminer la morphine, et les niveaux adultes sont atteints entre 6 et 30 mois.(123)

SULT :

Les Sulfotransférases (SULT) se composent d'un certain nombre d'enzymes individuelles et ont des substrats spécifiques qui présentent un fort chevauchement avec les enzymes UGT.(124)

Bien que les changements dans l'activité des enzymes SULT se produisent au cours du développement, les données sur leur développement sont limitées.

En général, les foies fœtaux, nouveau-nés et nourrissons expriment des activités SULT significatives et la conjugaison au sulfate est un mécanisme relativement efficace à la naissance. (125)Par conséquent, le nouveau-né et le jeune nourrisson peuvent éliminer très efficacement les substrats des enzymes SULT.

Par exemple, le substrat des enzymes SULT et UGT, la ritodrine, un Bêta 2 mimétique, subit une conjugaison au sulfate importante chez les nourrissons. L'étude a montré qu'il n'y avait pas de différences liées à l'âge dans l'élimination systémique globale de la ritodrine, uniquement des différences quantitatives dans les niveaux de métabolites (conjugués glucuroniques et sulfates) entre les nourrissons et les adultes.(125)

GST :

Les glutathion-S-transférases (GST) représentent une superfamille d'enzymes dimériques responsables de la détoxification d'un certain nombre de médicaments ou de métabolites de médicaments potentiellement toxiques.

Cinq classes différentes de sous-unités enzymatiques GST ont été classées (μ , α , θ , π et ζ). (126)

Comme pour les enzymes SULT, les enzymes GST montrent une expression d'enzymes individuelles en fonction de l'âge. (127)

Par exemple, les foies des nouveau-nés prématurés ont montré une activité 60% plus élevée face au chloramphénicol que les foies fœtaux, mais ont montré des niveaux d'activité similaires face au chloronitrobenzène. (128)

Cependant, l'activité GST est relativement bien développée chez les nouveau-nés et les nourrissons, et peut rester relativement stable tout au long du développement. (128)

La signification clinique ou les différences quantitatives et qualitatives dans l'expression développementale des enzymes GST individuelles reste inconnue, mais peut avoir des implications importantes dans la détoxification.

NAT :

Les N-acétyltransférases (NAT) comprennent deux enzymes, NAT1 et NAT2. La NAT2 présente une activité polymorphe. (129)

Il existe très peu de données sur l'expression développementale de l'activité enzymatique de NAT1 et NAT2.

Les foies fœtaux expriment une activité envers plusieurs substrats enzymatiques NAT, mais à des niveaux bien inférieurs à ceux de l'adulte. (130)

Par conséquent, le nouveau-né présente une capacité limitée à acétyler des substrats. Le statut d'acétylation du nourrisson peut ne refléter les niveaux adultes que bien après la première année de vie. (131)

c. Conséquences de la variabilité de la maturation des enzymes responsables des réactions de la phase I et de la phase II

Beaucoup de médicaments subissent des voies de métabolisme multiples. Les différences quantitatives et qualitatives, figurantes dans l'expression et le développement de différentes enzymes intervenantes dans les voies métaboliques hépatiques, peuvent modifier le taux et la

manière avec laquelle les nouveau-nés, nourrissons et enfants éliminent les composés tout au long de leur développement. (132)

Ces différences interindividuelles peuvent entraîner des altérations de métabolites, qui peut être significatif lorsqu'un métabolite particulier a une activité pharmacologique ou toxique.

Par conséquent, il faut prendre en considération le développement et la maturation des voies d'élimination afin de comprendre la variation observée chez les nouveau-nés et les nourrissons en ce qui concerne leur capacité à éliminer les médicaments.(77)

d. Effet de premier passage hépatique

Pour la plupart des médicaments, la clairance intrinsèque a le plus grand effet sur la biodisponibilité.(89)

À la naissance, les voies métaboliques immatures de phase I et de phase II et les processus de transport hépatocellulaire peuvent réduire significativement l'étendue de l'effet du premier passage hépatique d'un médicament absorbé.(77)

Un métabolisme hépatique inefficace chez le nouveau-né peut entraîner une biodisponibilité augmentée par rapport à celle de l'adulte. La maturation des voies métaboliques hépatiques entraînera des réductions de la biodisponibilité.

Par conséquent, la maturation postnatale du métabolisme hépatique peut affecter considérablement l'efficacité thérapeutique et la toxicité des médicaments, car le métabolisme hépatique peut déterminer à la fois la biodisponibilité d'un composé et l'efficacité avec laquelle le nouveau-né ou le jeune enfant peut éliminer ce composé du corps.(77)

5. Elimination

Le processus d'excrétion des médicaments et de ses métabolites se fait principalement par la voie urinaire et biliaire. La mauvaise performance des organes de l'excrétion entraîne une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites.

a. Clairance rénale

Les reins sont le principal organe d'élimination des médicaments. Les néphrons sont les unités structurelles responsables des processus de filtration glomérulaire passive, et de sécrétion tubulaire impliquant des transporteurs d'influx.(133)

Les mécanismes de clairance rénale comprennent la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire. A la naissance, ces mécanismes ne sont pas complètement développés et la capacité d'élimination rénale du nouveau-né est donc significativement compromise.(133)

Pendant la fin de la gestation, des changements anatomiques fonctionnels dans le rein améliorent considérablement l'efficacité d'élimination rénale dans les premiers mois de vie.(134) Les fonctions rénales présentent une maturation rapide et atteignent généralement des niveaux adultes avant l'âge d'un an.(135)

La maturation de la filtration glomérulaire et des fonctions tubulaires rénales se déroule à des rythmes et des modèles différents, entraînant une variabilité individuelle marquée de l'efficacité d'élimination rénale.

La néphrogénèse incomplète chez le nouveau-né prématuré compromettra la fonction glomérulaire et tubulaire.(136)

La maturation fonctionnelle et les processus de croissance expliquent les changements de la capacité d'élimination rénale chez le nourrisson à terme. En général, la maturation fonctionnelle postnatale du rein est associée à des améliorations du débit sanguin rénal, de l'efficacité de la filtration glomérulaire et de la croissance et maturation des tubules rénaux et des processus tubulaires.(137)

b. Filtration glomérulaire

Pendant les stades fœtaux, la capacité de filtration glomérulaire est considérablement réduite.(134)

L'accouchement déclenche une amélioration à la fois du débit cardiaque et du flux sanguin rénal, ainsi qu'une diminution spectaculaire de la résistance vasculaire rénale et une redistribution du flux sanguin à l'intérieur du rein. Ces changements hémodynamiques provoquent une augmentation rapide de la filtration glomérulaire pendant la période postnatale précoce. (138)

À la naissance, la filtration glomérulaire, normalisée sur la surface corporelle, chez le nourrisson à terme est de 10 à 15 mL/min/1.73m², mais augmente à 20-30 mL/min/1.73m² dans les deux premières semaines de vie. À l'âge de 6 mois, la filtration glomérulaire chez le nourrisson se rapproche des niveaux adultes (73 mL/min/1.73m). Des améliorations rapides de la filtration

glomérulaire entraînent des améliorations rapides de la clairance rénale de composés principalement éliminés par la filtration glomérulaire.(134)

Âge	Débit de filtration glomérulaire (mL/min/1.73m ²)
0 – 1, 2 mois	52,0 ± 9,0
1, 2 – 3, 6 mois	61,7 ± 14,3
3, 6 – 7, 9 mois	71,7 ± 13,9
7, 9 – 12 mois	82,6 ± 17,3
12 – 18 mois	91,5 ± 17,8
18 mois – 2 ans	94,5 ± 18,1
2 – 3 ans	104,4 ± 19,9
3 – 4 ans	11,2 ± 18,5
5 – 6 ans	114,1 ± 18,6
7 – 8 ans	111,3 ± 18,3
9 – 10 ans	110,0 ± 21,6
11 – 12 ans	116,4 ± 18,9
13 – 15 ans	117,2 ± 16,1

Tableau 9 : Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon l'âge (46)

c. Fonction tubulaire rénale

À la naissance, les tubules rénaux présentent une immaturité anatomique et fonctionnelle significative. (139) Le développement anatomique incomplet des tubules rénaux compromet à la fois les processus de réabsorption passive et de sécrétion et réabsorption actives. (140) En plus de la taille tubulaire limitée et de la maturité fonctionnelle réduite, un faible débit sanguin péri-tubulaire, une capacité de concentration de l'urine réduite et des valeurs de pH urinaire inférieures compromettent davantage la fonction des tubules rénaux chez le nouveau-né. (141)

En général, les processus de croissance tubulaire rénale, la maturation des systèmes de transport tubulaire rénal et la redistribution du débit sanguin vers les zones sécrétoires du rein expliquent les améliorations de la fonction tubulaire rénale lors du développement postnatal.(142)

Durant le développement du nourrisson, la maturation de la fonction tubulaire rénale présente généralement un cours plus long que la filtration glomérulaire. Cela produit un

déséquilibre fonctionnel glomérulo-tubulaire jusqu'à ce que la maturation des tubules rénaux soit complétée vers l'âge d'un an.(135)

De nombreux systèmes de transport de protéines médient l'excrétion et la réabsorption rénales actives. Leur développement postnatal au niveau de l'épithélium tubulaire rénal et leur impact sur l'efficacité de l'élimination rénale chez le nouveau-né et le nourrisson restent largement inconnus. Fonctionnellement, le rein présente une capacité réduite à excréter des acides organiques faibles tels que les pénicillines, les sulfonamides et les céphalosporines.(140) Une exposition in utero ou infantile à certains agents peut induire ou inhiber les fonctions de transport tubulaire rénal.(132)

L'induction ou l'inhibition du transport peut aggraver la variabilité observée dans les valeurs de clairance rénale chez les nouveau-nés et les jeunes nourrissons. Les valeurs de pH urinaire faibles par rapport à l'adulte peuvent influencer la réabsorption des acides et bases organiques faibles, et les différences dans l'élimination des médicaments rénaux peuvent refléter une discordance dans les valeurs de pH urinaire.(132)

L'immaturation anatomique et fonctionnelle du rein du nouveau-né entraîne une réduction des clairances rénales des composés au cours de la période postnatale précoce. Les différences dans le taux de développement de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire et la possibilité d'induction ou d'inhibition de la fonction de transport glomérulaire et tubulaire rénal peuvent avoir des effets variables et complexes sur l'élimination rénale.(143)

III. Liste de médicaments prescrits hors AMM en pédiatrie

De nombreux médicaments destinés aux enfants n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché. Cette situation s'explique en partie par la petite taille du marché des médicaments pour enfants, qui ne stimule pas l'industrie pharmaceutique à créer des médicaments spécifiquement adaptés aux enfants. De plus, la réalisation d'essais cliniques sur cette population particulière est difficile en raison de problèmes méthodologiques, de contraintes juridiques et éthiques.(144)

Sont considérées comme des prescriptions hors AMM (145) :

- L'administration à une dose ou 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 ; demi comprimé).

1. Prescription hors AMM de psychotropes en pédiatrie

La prescription hors AMM chez l'enfant a été trouvée dans toutes les structures (chirurgie, réanimation, urgences, oncologie, pédiatrie générale et cardiologie).

Bien qu'elle se pratique dans toutes les spécialités médicales, elle est particulièrement fréquente en psychiatrie. (146)

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Hydroxyzine	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiété, insomnie d'endormissement ; - Troubles du sommeil chez l'enfant > 3 ans en deuxième intention ; - Manifestations allergiques diverses ; - Prémédication avant anesthésie générale et certaines explorations. 	<ul style="list-style-type: none"> - Insomnie d'endormissement en première intentions ; - Autres troubles du sommeil ; - Symptômes anxieux < 6 ans ; - Dose non conforme (> 1mg/kg/jour).
Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles dépressifs caractérisé de l'adulte ; - Prévention des récives dépressives en cas de trouble unipolaire récidivant ; - Trouble obsessionnel compulsif en 1^{ère} intention ; - Trouble panique avec ou sans agoraphobie ; - Etat de stress post-traumatique (PTSD) ; - Boulimie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de l'adaptation ; - Phobie scolaire ; - Trouble de conversion.
Pipampérone	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du comportement chez l'enfant avec déficience intellectuelle légère.

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Clomipramine	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes dépressifs caractérisés ; - Prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie ; - Troubles obsessionnels compulsifs ; - Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association avec un traitement neuroleptique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble sphinctérien.
Valproate de Sodium	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des épisodes maniques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium ; - Traitement prophylactique chez les patients bipolaires ; - Traitement des épilepsies généralisées et partielles ; - Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de fond des migraines rebelles. - Trouble bipolaire ; - Agressivité dans le cadre d'une schizophrénie ; - Agressivité dans le cadre d'un trouble du spectre de l'autisme ; - Impulsivité et agressivité dans le cadre d'un trouble obsessionnel compulsif.

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsies généralisées ou partielles ; - Syndrome de Lennox Gastaut ; - Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs (> 18 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> - Impulsivité et agressivité dans le cadre d'une organisation de la personnalité type limites.
Mélatonine	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement à court terme de l'insomnie primaire chez la personne de 55 ans ou plus ; - Troubles du rythme veille-sommeil chez l'enfant > 6 ans atteint d'une maladie neurogénétique, d'un autisme ou d'un déficit intellectuel associé à un trouble envahissant du développement. 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble du sommeil dans le cadre d'un trouble de conversion, un trouble de l'adaptation et un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (ADHD ou TDAH). - Trouble dépressif caractérisé.
Olanzapine	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la schizophrénie ; - Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères ; - Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire ; - Pas d'AMM chez l'enfant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du comportement chez une personnalité limite ; - Agitation aigue ; - Troubles du comportement dans le cadre d'un trouble du spectre de l'autisme.

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Méthylphénidate	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du TDAH dans le cadre d'une prise en charge globale ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble de l'adaptation avec trouble spécifique des apprentissages ;
Clobazam	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte et l'enfant > 6 ans : Traitement des épilepsies généralisées ; - Traitement des épilepsies partielles ; - Chez l'adulte : Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ; - Prévention et traitement de delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des manifestations anxieuses ; - Troubles du comportement avec agressivité ; - Traitement de l'épilepsie (spécialité prescrite ; gélule de 5mg ; ne dispose pas d'AMM pédiatrique.
Clorazébate	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des troubles du comportement avec agressivité ; - Manifestations anxieuses ; - Lutte contre la spasticité consécutive à des troubles neurologiques ou comme antiépileptique.

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Diazépam	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique. - Chez l'enfant : prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence. - Traitement de crise convulsive ; - Traitement de l'état de mal épileptique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des troubles du comportement avec agressivité et comme myorelaxant ; - Administration à dose non conforme (> 0,5 mg/kg/jour).
Risperidone	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des troubles du comportement avec agressivité chez l'enfant de plus de 5 ans représentant un retard mental ou un syndrome autistique (0,25 à 1,5 mg/jour). 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la schizophrénie de l'enfant ; - Traitement du trouble du comportement avec agressivité sans retard mental ni syndrome autistique ; - Administration de posologie ne correspondant pas à celle de l'AMM.

Molécule	Indication selon AMM	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Cyamémazine	<ul style="list-style-type: none"> - Chez l'adulte : état psychotique aiguë ; - Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte ; - Traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisodes dépressif majeur en association avec un antidépresseur ; - Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité. 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des troubles du comportement avec agressivité pour les enfants à partir de 3 ans par voie orale ; - Manifestations anxieuses ou psychose ; - Troubles du comportement avec agressivité par voie intramusculaires.

Tableau 10 : Motifs de prescription hors AMM en pédiatrie pour l'indication selon les molécules prescrites en pédopsychiatrie (146)

2. Prescription hors AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé

Les antibiotiques sont le groupe de médicaments le plus couramment utilisé chez les enfants, que ce soit en ambulatoire ou en hospitalisation. (147)

La plupart des prescriptions hors AMM sont dues à une sous- ou surdose. (148)

Pour chaque antibiotique, la prescription d'une dose inférieure à celle recommandée est survenue le plus souvent aux âges où une augmentation de dose était recommandée dans le RCP. (147) Cela pourrait s'expliquer par un manque de conscience des changements liés à l'âge dans les recommandations posologiques, une absence de consultation du formulaire pertinent, ou une confusion compréhensible créée par l'utilisation de différents groupes d'âge et de programmes posologiques pour chaque antibiotique. (149)

Molécule	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Azithromycine	<ul style="list-style-type: none"> - Infection respiratoire <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ; - Infection <i>Shiga Toxin – Producing Escherichia coli</i> ;
Ceftriaxone	<ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de méningite bactérienne ; - Péritonite sur perforation digestive traumatique ; - Pyélonéphrite ; - Phlegmon rétropharyngé ; - Colite à <i>Campylobacter jejunii</i> ; - Encéphalite à Epstein Barr Virus + ; - Abscès thyroïdien sur thyroïdite subaiguë de Quervain ; - Angine sur comorbidités sévères ; - Bronchite sur comorbidités sévères ; - Sepsis sévère sans point d'appel infectieux retrouvé ;
Amoxicilline	<ul style="list-style-type: none"> - Pneumopathie aiguë communautaire sévère ; - Bronchiolite sévère ; - Fièvre sur comorbidités sévères sans point d'appel infectieux retrouvé ; - Sepsis sévère avec hémoculture : <i>Streptococcus mitis oralis</i> ;
Métronidazole	<ul style="list-style-type: none"> - Péritonite sur perforation digestive traumatique ; - Phlegmon rétropharyngé ; - Endoscopie avec vidéo capsule ; - Abscès thyroïdien sur thyroïdite subaiguë de Quervain ;
Amikacine	<ul style="list-style-type: none"> - Pyélonéphrite ; - Cholangite infectieuse ; - Bronchite sur comorbidités sévères ; - Fièvre sur comorbidités sévères sans point d'appel infectieux retrouvé ; - Sepsis sévère avec hémoculture : <i>Streptococcus mitis oralis</i> ;

Molécule	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Gentamicine	<ul style="list-style-type: none"> - Pyélonéphrite ; - Suspicion de méningite bactérienne ; - Encéphalite à Epstein Barr Virus + ; - Cholestase fébrile sur transplantation hépatique ancienne ; - Sepsis sévère sans point d'appel infectieux retrouvé ; - Sepsis sévère sur pyélonéphrite à <i>Enterobacter cloacae</i> ;
Céfixime	<ul style="list-style-type: none"> - Relais oral sur pyélonéphrite ;
Sulfaméthoxazole / triméthoprime	<ul style="list-style-type: none"> - Relais oral sur pyélonéphrite ; - Pneumocystose chez une enfant immunodéprimée post chimiothérapie ; - Sepsis sévère sur pyélonéphrite à <i>Enterobacter cloacae</i> ; - Infection respiratoire <i>Pseudomonas aeruginosas</i> ; - Aplasie post chimiothérapie ; - Bronchite sur comorbidités sévères ;
Amoxicilline Acide clavulanique –	<ul style="list-style-type: none"> - Abcès dentaire ; - Pneumopathie d'inhalation ; - Bronchiolite sévère ; - Endoscopie avec vidéo capsule ; - Craniotomie ; - Section des replis Ary épiglottiques ; - Gastrostomie par endoscopie percutanée ; - Asthme aigu sévère fébrile ; - Abcès thyroïdien sur thyroïdite subaiguë de Quervain ; - Angine à strepto β-hémolytique du groupe A ; - Bronchite sur comorbidités sévères ; - Pneumopathie sur encéphalite chronique et infections urinaires récurrentes ; - Surcharge pulmonaire non fébrile sur comorbidités sévères ;

Molécule	Motif de prescription hors AMM chez l'enfant
Clindamycine	- Abscès dentaire ; - Angine à strepto β -hémolytique du groupe A ;
Ciprofloxacine	- Cholangite infectieuse ;
Pipéracillin / tazobactam	- Cholangite infectieuse ;
Imipénème / cilastatine	- Sepsis sévère sur pyélonéphrite à <i>Enterobacter cloacae</i> ;
Céfazoline	- Craniotomie ;
Ceftazidime	- Infection respiratoire <i>Pseudomonas aeruginosas</i> chez un enfant ayant une mucoviscidose ; - Cholestase fébrile sur transplantation hépatique ancienne ;
Tobramycine	- Infection respiratoire <i>Pseudomonas aeruginosas</i> chez un enfant ayant une mucoviscidose ;
Céfotaxime	- Pyélonéphrite ; - Angine sur comorbidités sévères ;
Roxithromycine	- Pneumopathie sur encéphalite chronique et infections urinaires récurrentes, en limitation thérapeutique ;

Tableau 11 : Motifs de prescriptions hors AMM en pédiatrie d'antibiotiques (149)

Conclusion

L'utilisation hors AMM des médicaments en pédiatrie est une pratique courante et légale qui nécessite une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices afin d'assurer la sécurité du patient.

Bien que l'AMM garantisse la sécurité et l'efficacité du médicament, il existe des raisons justifiant l'utilisation hors AMM, telles que les besoins de santé publique urgents, les pathologies rares et maladies orphelines, ainsi que le manque d'essais cliniques pour la population pédiatrique.

Les enfants et nouveaux nés ne sont pas de petits adultes et ont des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques différents, ce qui rend l'utilisation hors AMM encore plus complexe.

Le pharmacien joue un rôle essentiel dans la dispensation des médicaments et la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

En somme, l'utilisation hors AMM en pédiatrie doit être encadrée par une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices et impliquer une collaboration interdisciplinaire pour assurer la sécurité et l'efficacité de la thérapie médicamenteuse.

Résumés

RESUME

Titre : La prescription et l'utilisation hors Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments en pédiatrie.

Rapporteur : Pr. BOUATIA Mustapha

Auteure : NAJIB Meryem

Mots clés : Pédiatrie, médicament, prescription, usage hors AMM, pharmacologie pédiatrique.

En pédiatrie, il est courant de prescrire et d'utiliser des médicaments en dehors de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), bien que cette pratique soit controversée au sein de la communauté médicale. L'AMM est un processus réglementaire essentiel pour garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments, en déterminant les indications, les doses, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses, les précautions d'emploi et les contre-indications pour chaque médicament. Cependant, malgré cette réglementation stricte, environ la moitié des prescriptions pédiatriques sont hors AMM, et il est important de comprendre les raisons de cette pratique, ses conséquences pour les patients, ainsi que le rôle du pharmacien dans la délivrance de ces médicaments.

L'utilisation AMM est souvent justifiée par la nécessité de traiter des maladies rares ou des conditions médicales pour lesquelles il n'existe pas de traitement approuvé. Les enfants sont souvent exclus des essais cliniques, et les médicaments ne sont souvent pas autorisés pour leur utilisation en pédiatrie en raison du manque d'informations disponibles sur l'efficacité et la sécurité du médicament chez cette population particulière. Cependant, cette pratique peut être particulièrement préoccupante pour les nouveau-nés et les jeunes enfants en raison du développement en cours de leur système métabolique et de leurs organes, qui peuvent affecter la manière dont les médicaments sont absorbés, métabolisés et éliminés.

Ainsi, cette thèse vise à comprendre l'importance de l'AMM dans la garantie de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, l'origine, la validité et le cadre juridique de la prescription hors AMM, ainsi que les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en pédiatrie. Les résultats de cette étude permettront de mieux comprendre les pratiques courantes de prescription de médicaments en dehors de leur AMM en pédiatrie, ainsi que les conséquences de ces pratiques pour les patients.

ABSTRACT

Title: Prescription and Off-label use of drugs in pediatrics.

Rapporteur: Pr. BOUATIA Mustapha

Author: NAJIB Meryem

Keywords: Pediatrics, medicine, prescription, off-label use, pediatrics pharmacology.

In pediatrics, it is common to prescribe and use medicines outside of their marketing authorization application (MAA), although this practice is controversial within the medical community. MAA is an essential regulatory process to ensure the efficacy and safety of medicines, by determining the indications, doses, side effects, drug interactions, precautions, and contraindications for each medicine. However, despite this strict regulation, around half of pediatric prescriptions are off-label, and it is important to understand the reasons for this practice, its consequences for patients, as well as the role of the pharmacist in dispensing these medicines.

Off-label use is often justified by the need to treat rare diseases or medical conditions for which there is no approved treatment. Children are often excluded from clinical trials, and medicines are often not authorized for use in pediatrics due to the lack of information available on the efficacy and safety of the medicine in this particular population. However, this practice can be particularly concerning for newborns and young children due to the ongoing development of their metabolic system and organs, which can affect how medicines are absorbed, metabolized, and eliminated.

Thus, this thesis aims to understand the importance of MAA in ensuring the efficacy and safety of medicines, the origin, validity, and legal framework of off-label prescribing, as well as the pharmacokinetic and pharmacodynamic peculiarities in pediatrics. The results of this study will help better understand common practices of off-label medicine prescribing in pediatrics, as well as the consequences of these practices for patients.

ملخص

العنوان: الوصفات الطبية والاستخدام خارج الترخيص للاستخدام في السوق في طب الأطفال

المقدم: الأستاذ الدكتور بوعطية مصطفى

المؤلفة: نجيب مريم

الكلمات الرئيسية: طب الأطفال، الدواء، الوصفات الطبية، الاستخدام خارج الترخيص للاستخدام في السوق ،
، الفارماكولوجي الأطفالية

في طب الأطفال ، من المشترك وصف واستخدام الأدوية خارج إطار الموافقة على التسويق الخاص بها ، على الرغم من أن هذه الممارسة مثيرة للجدل في المجتمع الطبي. الموافقة على التسويق هي عملية تنظيمية أساسية لضمان فعالية وسلامة الأدوية ، من خلال تحديد الدلائل والجرعات والآثار الجانبية والتفاعلات الدوائية والتحذيرات والموانع الطبية لكل دواء. ومع ذلك ، على الرغم من هذا التنظيم الصارم ، فإن حوالي نصف الوصفات الطبية الخاصة بالأطفال تكون خارج إطار الموافقة على التسويق ، ومن المهم فهم أسباب هذه الممارسة وآثارها على المرضى ، بالإضافة إلى دور الصيدلي في تسليم هذه الأدوية

يتم تبرير استخدام الأدوية خارج إطار الموافقة على التسويق غالبًا بالحاجة إلى علاج الأمراض النادرة أو الحالات الطبية التي لا يوجد علاج معتمد لها. يتم استبعاد الأطفال غالبًا من التجارب السريرية ، ولا يتم ترخيص الأدوية في كثير من الأحيان للاستخدام في طب الأطفال بسبب نقص المعلومات المتاحة حول فعالية وسلامة الدواء لدى هذه الفئة العمرية الخاصة. ومع ذلك ، يمكن أن تكون هذه الممارسة مثيرة للقلق بشكل خاص بالنسبة للرضع والأطفال الصغار بسبب تطور جهازهم الأيضي وأعضائهم الذي يمكن أن يؤثر على كيفية امتصاص الأدوية وتمثيلها وإزالتها

وبالتالي، تهدف هذه أطروحة إلى فهم أهمية الترخيص لتسويق الأدوية في ضمان فعالية وسلامة الأدوية، ومصدر وصلاحيات الوصفات الطبية خارج الترخيص لتسويق الأدوية، والإطار القانوني لذلك، بالإضافة إلى الخصائص الفارماكولوجي في طب الأطفال. ستسمح نتائج هذه الدراسة بفهم الممارسات الطبية الحالية لتصفية الأدوية خارج ترخيصها في طب الأطفال بشكل أفضل، بالإضافة إلى آثار هذه الممارسات على المرضى

Références

REFERENCES

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
2. Article 1er du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. .
3. VIDAL. Les excipients à effet notoire. In: Vidal. 2021.
4. Labtoo. Les phases de développement de médicaments. Available from: labtoo.com
5. Lynch SS. Développement des médicaments. Manuels MSD. 2022. Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/concepts-de-pharmacoth%C3%A9rapie/d%C3%A9veloppement-des-m%C3%A9dicaments>
6. Louati N, Jaoudi R El. The general framework for setting the price of medicines in Morocco: For a more efficient approach to determining the right price Le cadre général de fixation du prix du médicament au Maroc : Pour une approche plus efficiente de détermination du juste prix [Internet]. 2021. Available from: <https://www.amip.ma/fr/chiffres-cles/>
7. Article 2 et 3 du Décret n°2-13-852 du 14 Safar 1435 (18 Décembre 2013) relatif aux conditions et aux modalités de fixation du prix public de vente des médicaments fabriqués localement ou importés.
8. Article 6 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
9. Urfalino P. L'autorisation de mise sur le marché du médicament : une décision administrative à la fois sanitaire et économique. Rev Fr Aff Soc. 2001 Dec 1;(4):85–90.
10. Article 7 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. .
11. Article 8 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. .

12. Blin A, Laroche ML, Coubret A. Distinction AMM et hors AMM, de la prescription à la dispensation. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018 Apr 1;57(575):46–50.
13. Article 15 du Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 (22 novembre 2006) portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
14. Zalim A. Dossiers de demande d’Autorisation de Mise sur le Marché [Internet]. 2016. Available from: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/AMM.pdf>
15. Abdelhakim Zalim. Modalités d’enregistrement des médicaments au Maroc, Séminaire sur la biodisponibilité et la bioéquivalence, Direction du Médicament et de la Pharmacie INAS . Rabat; 2009.
16. Décret n° 2-14-841 du 19 Chaoual 1436 (5 août 2015) relatif à l’autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain .
17. Fda, Cder. M4 Organization of the Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use Guidance for Industry [Internet]. 2017. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> and <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
18. Behloul AL, Ghrouat I, Boukerma Z, Chihoub M, Chalal Y. La prescription médicale et le rôle du pharmacien . *Journal Algérien de médecine* . 2018 Jan;XXVI.
19. VIDAL. Informations pratiques ID14189. 2020. Available from: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14189-id14189.html>
20. l’Article 9 de l’arrêté résidentiel relatif au Code de Déontologie des médecins (publié dans le bulletin officiel n° 19 Juin 1953, page 828).
21. Article 18 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021).
22. Article 39 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021).

23. Article 5 de l'arrêté résidentiel relatif au code de déontologie des médecins publié au bulletin officiel n° 19 juin 1953, page 828.
24. Article 5 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021).
25. Article 15 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021).
26. Moutaouakkil Y, El Jaoudi R, Serragui S, Tadlaoui Y, Adouani B, Cherrah Y, et al. Utilisation des médicaments hors autorisation de mise sur le marché en pédiatrie: Une étude prospective. *Medecine Therapeutique*. 2019;25(3):225–30.
27. Article 37 du Code de déontologie de la profession médicale annexé au décret n°2-21-225 du 6 kaada 1442 (17 juin 2021).
28. Daoud M, Charfi F, Behi F, Ben Hammouda A, Bourgou S, Belhadj A. Les psychotropes en pédopsychiatrie et leur prescription hors AMM : une étude transversale en population clinique tunisienne. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2023 Jan 1;71(1):52–9.
29. Blondon K, Desmeules J, Nogt-Ferrier N, Besson M, Kondo-Oestreicher L, Dayer P. QUELS SONT LES ENJEUX DE L'OFF-LABEL USE ? *Rev Med Suisse* [Internet]. 2008; Available from: www.fda.gov/cder/drug/early_comm/
30. Belayneh A. Off-Label Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment in Africa Against WHO Recommendation. *Res Rep Trop Med*. 2020 Sep;Volume 11:61–72.
31. Rousset B. Les prescriptions hors AMM exigent une collaboration étroite pharmacien psychiatre. *European Psychiatry* [Internet]. 2013 Nov 16 [cited 2023 May 4];28(S2):91–2. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0924933800244076/type/journal_article
32. Le Jeune C, Billon N, Dandon A, Berdaï D, Adgibi Y, Bergmann JF, et al. Prescriptions hors-AMM : comment en pratique les identifier, les encadrer, informer et les suivre ? *Therapies*. 2013 Jul 1;68(4):225–31.

33. Gennet É, Andorno R, Elger B. Does the new EU Regulation on clinical trials adequately protect vulnerable research participants? *Health Policy (New York)*. 2015 Jul 1;119(7):925–31.
34. UNICEF, MENA Generation Country Fact Sheet, (2019), Morocco.
35. Tréluyer JM, Pons G. Quoi de neuf en pharmacologie pédiatrique ? *Archives de Pédiatrie*. 2000 Dec 1;7(12):1330–8.
36. BACIOCCHI K. Les prescriptions pédiatriques hors AMM et essais cliniques : paradoxes éthiques. [Paris V]: MSBM; 2003.
37. BONNEAUX O. LES ESSAIS CLINIQUES EN PÉDIATRIE, UN ENJEU MAJEUR POUR LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS PÉDIATRIQUES DANS L'UNION EUROPÉENNE [Internet]. [Nancy 1]: Université Henri Poincaré; 2010. Available from: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738830/document>
38. Perraudin M, Coulon S, Willoquet G, Welniarz B. La prescription hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM) en pédopsychiatrie . *Inf Psychiatr* [Internet]. 2018;94(2):101–7. Available from: <https://www.cairn.info/revue-l-information-psychiatrique-2018-2-page-101.htm>
39. Article 432 du code pénal marocain annexé au DAHIR N° 1-59-413 DU 28 JOUMADA II 1382 (26 NOVEMBRE 1962) PORTANT APPROBATION DU TEXTE DU CODE PENAL .
40. Article 433 du code pénal marocain annexé au DAHIR N° 1-59-413 DU 28 JOUMADA II 1382 (26 NOVEMBRE 1962) PORTANT APPROBATION DU TEXTE DU CODE PENAL.
41. Conseil national de l'Ordre des médecins - Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. DANS QUELLES CONDITIONS SUIS-JE EN DROIT DE PRESCRIRE/DÉLIVRER HORS AMM ? QUELLES SONT MES OBLIGATIONS VIS-À-VIS DE MON PATIENT ? QUELLES SONT MES OBLIGATIONS DOCUMENTAIRES AU REGARD DE LA RÉGLEMENTATION ? MA RESPONSABILITÉ PEUT-ELLE ÊTRE ENGAGÉE ? 2020 Sep.

42. l'Article 35 de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
43. Halpern S. *American Pediatrics: The Social Dynamics of Professionalism*. Berkeley: University of California Press. 1988;
44. Vital Durand D, Le Jeune C. Prescriptions chez les patients à risques. In: *Guide Pratique des médicaments*. 40th ed. DOROZS; 2021. p. 1828.
45. ICH E11, *Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Guidance for Industry* (2000).
46. Françoise B, Sonia PL, Anne R, Olivier B. Médicaments et pédiatrie. In: *Pharmacie Clinique et Thérapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2018. p. 1119–32.
47. Schrier L, Hadjipanayis A, Stiris T, Ross-Russell RI, Valiulis A, Turner MA, et al. Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology. *Eur J Pediatr*. 2020 May;179(5):839–47.
48. van der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Oct 1;110(4):952–65.
49. Van Den Anker JN, Schwab M, Kearns GL. Developmental pharmacokinetics. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;205:51–75.
50. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *New England Journal of Medicine*. 2003 Sep 18;349(12):1157–67.
51. Vincent R. Etapes du devenir du médicament [Internet]. *Pharmacocinétique*. 2023. Available from: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament>
52. Alain BM. *Pharmacologie générale, Introduction* . 2012.

53. Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. Nanterre; 2002.
54. Bartelink IH, Rademaker CMA, Schobben AFAM, Van Den Anker JN. Guidelines on Paediatric Dosing on the Basis of Developmental Physiology and Pharmacokinetic Considerations. Vol. 45, Clin Pharmacokinet. 2006.
55. Huang NN, High RH, Philadelphia PA. COMPARISON OF SERUM LEVELS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF ORAL AND PARENTERAL PREPARATIONS OF PENICILLIN TO INFANTS AND CHILDREN OF VARIOUS AGE GROUPS. 1953.
56. Morselli P. Antiepileptic drugs - Drug disposition during development. New York: Spectrum. 1977;
57. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: Overcoming the challenges. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2000;106(3 SUPPL.).
58. Ittmann PI, Berseth CL. Maturation of Antroduodenal Motor Activity in Preterm and Term Infants. Vol. 37, Digestive Diseases and Sciences. 1992.
59. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. Eur J Clin Pharmacol. 1980 Jul;18(1):43–50.
60. Anderson BJ, Van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NHG. Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates and Infants A Pooled Population Analysis [Internet]. Vol. 96, Anesthesiology. 2002. Available from: www.anesthesiology.org.
61. Kearns GL, Robinson PK, Wilson JT, Wilson-Costello D, Knight GR, Ward RM, et al. Cisapride disposition in neonates and infants: in vivo reflection of cytochrome P450 3A4 ontogeny. Clin Pharmacol Ther. 2003 Oct;74(4):312–25.
62. Stahlberg MR, Hietanen E, Maki M. Mucosal biotransformation rates in the small intestine of children [Internet]. Vol. 29, Gut. 1988. Available from: <http://gut.bmj.com/>

63. Gibbs JP, Liacouras CA, Baldassano RN, Slattery JT. Up-regulation of glutathione S-transferase activity in enterocytes of young children. *Drug Metab Dispos.* 1999 Dec;27(12):1466–9.
64. Linday L, Dobkin JF, Wang TC, Butler VP, Saha JR, Lindenbaum J. Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. *Pediatrics.* 1987 Apr;79(4):544–8.
65. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug biodisposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface (Part I). *Clin Pharmacokinet.* 1988 Apr;14(4):189–216.
66. Radde I, McKercher H. Transport through membranes and development of membrane transport. In: *Textbook of pediatric clinical pharmacology.* 1985. p. 1–16.
67. Nachman RL, Esterly NB. Increased skin permeability in preterm infants. *J Pediatr.* 1971 Oct;79(4):628–32.
68. Amato M, Hüppi P, Isenschmid M, Schneider H. Developmental aspects of percutaneous caffeine absorption in premature infants. *Am J Perinatol.* 1992;9(5–6):431–4.
69. West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol.* 1981 Mar;76(3):147–50.
70. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4 Suppl):973–83.
71. Armstrong RW, Eichner ER, Klein DE, Barthel WF, Bennett J V, Jonsson V, et al. Pentachlorophenol poisoning in a nursery for newborn infants. II. Epidemiologic and toxicologic studies. *J Pediatr.* 1969 Aug;75(2):317–25.
72. Greenblatt DJ, Koch-Weser J. Intramuscular injection of drugs. *N Engl J Med.* 1976 Sep 2;295(10):542–6.
73. Carry MR, Ringel SP, Starcevich JM. Distribution of capillaries in normal and diseased human skeletal muscle. *Muscle Nerve.* 1986 Jun;9(5):445–54.
74. Kafetzis DA, Sinaniotis CA, Papadatos CJ, Kosmidis J. Pharmacokinetics of amikacin in infants and pre-school children. *Acta Paediatr Scand.* 1979 May;68(3):419–22.

75. Stratchunsky LS, Nazarov AD, Firsov AA, Petrachenkova NA. Age dependence of erythromycin rectal bioavailability in children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1991;Spec No 3:321–3.
76. Thorsson L, Edsbäcker S, Källén A, Löfdahl CG. Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Nov;52(5):529–38.
77. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003 Apr 29;55(5):667–86.
78. Windorfer A, Kuenzer W, Urbanek R. The influence of age on the activity of acetylsalicylic acid-esterase and protein-salicylate binding. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7(3):227–31.
79. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 1971 Sep;3(4):189–93.
80. Fredholm BB RAPB. Diphenylhydantoin Binding to Proteins in Plasma and Its Dependence on Free Fatty Acid and Bilirubin Concentration in Dogs and Newborn Infants. 1975.
81. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics.* 1995 Sep;96(3 Pt 1):484–9.
82. Modi N. Clinical implications of postnatal alterations in body water distribution. *Semin Neonatol.* 2003 Aug;8(4):301–6.
83. Smits A, Annaert P, Allegaert K. Drug disposition and clinical practice in neonates: Cross talk between developmental physiology and pharmacology. *Int J Pharm.* 2013 Aug 16;452(1–2):8–13.
84. Ruggiero A, Ariano A, Triarico S, Capozza MA, Ferrara P, Attinà G. Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs Context.* 2019;8:212608.

85. Daood M, Tsai C, Ahdab-Barmada M, Watchko JF. ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. *Neuropediatrics*. 2008 Aug;39(4):211–8.
86. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size [Internet]. 2011. Available from: www.jppt.org
87. Ruggiero A, Rizzo D, Trombatore G, Maurizi P, Riccardi R. The ability of mannitol to decrease cisplatin-induced nephrotoxicity in children: Real or not? Vol. 77, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. Springer Verlag; 2016. p. 19–26.
88. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. Vol. 83, *British Journal of Clinical Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 2605–14.
89. Pang KS, Rowland M. Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a “well-stirred” model and a “parallel tube” model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977 Dec;5(6):625–53.
90. Yamazaki M, Suzuki H, Sugiyama Y. Recent advances in carrier-mediated hepatic uptake and biliary excretion of xenobiotics. *Pharm Res*. 1996 Apr;13(4):497–513.
91. Balistreri WF. Immaturity of hepatic excretory function and the ontogeny of bile acid metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2 Suppl 1:S207-14.
92. Cagen SZ, Gibson JE. Characteristics of hepatic excretory function during development. *J Pharmacol Exp Ther*. 1979 Jul;210(1):15–21.
93. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Feb;300(2):355–60.
94. Ratanasavanh D, Beaune P, Morel F, Flinois JP, Guengerich FP, Guillouzo A. Intralobular distribution and quantitation of cytochrome P-450 enzymes in human liver as a function of age. *Hepatology*. 1991 Jun;13(6):1142–51.

95. Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Jul;19(1):1–10.
96. Kearns GL, Reed MD. Clinical pharmacokinetics in infants and children. A reappraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17 Suppl 1:29–67.
97. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem.* 1997 Jul 15;247(2):625–34.
98. Vieira I, Sonnier M, Cresteil T. Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem.* 1996 Jun 1;238(2):476–83.
99. Treluyer JM, Cheron G, Sonnier M, Cresteil T. Cytochrome P-450 expression in sudden infant death syndrome. *Biochem Pharmacol.* 1996 Aug 9;52(3):497–504.
100. Cresteil T, Beaune P, Kremers P, Celier C, Guengerich FP, Leroux JP. Immunoquantification of epoxide hydrolase and cytochrome P-450 isozymes in fetal and adult human liver microsomes. *Eur J Biochem.* 1985 Sep 2;151(2):345–50.
101. Erenberg A, Leff RD, Haack DG, Mosdell KW, Hicks GM, Wynne BA. Caffeine citrate for the treatment of apnea of prematurity: a double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacotherapy.* 2000 Jun;20(6):644–52.
102. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics.* 2002 Apr;12(3):251–63.
103. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Mar;308(3):965–74.
104. Suzuki Y, Mimaki T, Cox S, Koepke J, Hayes J, Walson PD. Phenytoin age-dose-concentration relationship in children. *Ther Drug Monit.* 1994 Apr;16(2):145–50.

105. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics : mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs*. 2013 Apr;15(2):119–31.
106. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(4):271–9.
107. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004 Jan;369(1):23–37.
108. Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem*. 1991 Dec 5;202(2):583–8.
109. Blake MJ, Gaedigk A, Pearce RE, Bomgaars LR, Christensen ML, Stowe C, et al. Ontogeny of dextromethorphan O- and N-demethylation in the first year of life. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Apr;81(4):510–6.
110. Allegaert K, Rochette A, Veyckemans F. Developmental pharmacology of tramadol during infancy: ontogeny, pharmacogenetics and elimination clearance. *Paediatr Anaesth*. 2011 Mar;21(3):266–73.
111. Jimenez-Lopez JM, Cederbaum AI. CYP2E1-dependent oxidative stress and toxicity: role in ethanol-induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2005 Dec;1(4):671–85.
112. Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:27–42.
113. Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Miyata Y, Matsushima E, Makino Y, Ohno A, et al. Functional characterization of three human cytochrome p450 2E1 variants with amino acid substitutions. *Xenobiotica*. 2003 Jun;33(6):575–86.
114. Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, McCarver DG. Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Oct;307(1):402–7.

115. Brown CM, Reisfeld B, Mayeno AN. Cytochromes P450: a structure-based summary of biotransformations using representative substrates. *Drug Metab Rev.* 2008;40(1):1–100.
116. de Wildt SN, Kearns GL, Hop WC, Murry DJ, Abdel-Rahman SM, van den Anker JN. Pharmacokinetics and metabolism of intravenous midazolam in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;70(6):525–31.
117. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Feb;300(2):361–6.
118. Strassburg CP, Nguyen N, Manns MP, Tukey RH. UDP-glucuronosyltransferase activity in human liver and colon. *Gastroenterology.* 1999 Jan;116(1):149–60.
119. Burchell B, Coughtrie M, Jackson M, Harding D, Fournel-Gigleux S, Leakey J, et al. Development of human liver UDP-glucuronosyltransferases. *Dev Pharmacol Ther.* 1989;13(2–4):70–7.
120. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jun;36(6):439–52.
121. Rollins DE, von Bahr C, Glaumann H, Moldéus P, Rane A. Acetaminophen: potentially toxic metabolite formed by human fetal and adult liver microsomes and isolated fetal liver cells. *Science.* 1979 Sep 28;205(4413):1414–6.
122. Pacifici GM, Franchi M, Giuliani L, Rane A. Development of the glucuronyltransferase and sulphotransferase towards 2-naphthol in human fetus. *Dev Pharmacol Ther.* 1989;14(2):108–14.
123. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE, Slattery JT. The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child.* 1992 Aug;146(8):972–6.
124. Coughtrie MW, Bamforth KJ, Sharp S, Jones AL, Borthwick EB, Barker E V, et al. Sulfation of endogenous compounds and xenobiotics--interactions and function in health and disease. *Chem Biol Interact.* 1994 Jun;92(1–3):247–56.

125. Pacifici GM, Kubrich M, Giuliani L, de Vries M, Rane A. Sulphation and glucuronidation of ritodrine in human foetal and adult tissues. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44(3):259–64.
126. Mannervik B, Awasthi YC, Board PG, Hayes JD, Di Ilio C, Ketterer B, et al. Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochem J.* 1992 Feb 15;282 (Pt 1)(Pt 1):305–6.
127. Vos RM, Van Bladeren PJ. Glutathione S-transferases in relation to their role in the biotransformation of xenobiotics. *Chem Biol Interact.* 1990;75(3):241–65.
128. Holt DE, Hurley R, Harvey D. Metabolism of chloramphenicol by glutathione S-transferase in human fetal and neonatal liver. *Biol Neonate.* 1995;67(4):230–9.
129. Ohsako S, Deguchi T. Cloning and expression of cDNAs for polymorphic and monomorphic arylamine N-acetyltransferases from human liver. *Journal of Biological Chemistry.* 1990 Mar 15;265(8):4630–4.
130. Peng DR, Birgersson C, von Bahr C, Rane A. Polymorphic acetylation of 7-amino-clonazepam in human liver cytosol. *Pediatr Pharmacol (New York).* 1984;4(3):155–9.
131. Szórády I, Sánta A, Veress I. Drug acetylator phenotypes in newborn infants. *Biol Res Pregnancy Perinatol.* 1987;8(1 1ST Half):23–5.
132. Morselli PL. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17 Suppl 1:13–28.
133. Leake R, TC. Glomerular Filtration Rate during the Period of Adaptation to Extrauterine Life. *Pediatr Res.* 1977;11.
134. Haycock GB. Development of glomerular filtration and tubular sodium reabsorption in the human fetus and newborn. *Br J Urol.* 1998 Apr;81 Suppl 2:33–8.
135. Hook JB, Bailie MD. Perinatal renal pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1979;19:491–509.
136. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994 Nov;36(5):572–7.

137. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci.* 2000;2(1):E3.
138. Aperia A, Broberger O, Elinder G, Herin P, Zetterström R. Postnatal development of renal function in pre-term and full-term infants. *Acta Paediatr Scand.* 1981 Mar;70(2):183–7.
139. Aperia A, Larsson L. Correlation between fluid reabsorption and proximal tubule ultrastructure during development of the rat kidney. *Acta Physiol Scand.* 1979 Jan;105(1):11–22.
140. Dodson WE. Special pharmacokinetic considerations in children. *Epilepsia.* 1987;28 Suppl 1:S56-70.
141. Warner A. Drug use in the neonate: interrelationships of pharmacokinetics, toxicity, and biochemical maturity. *Clin Chem.* 1986 May;32(5):721–7.
142. Fukuda Y, Larsson S, Celsi G, Lechene C, Aperia A. Use of experimental models to study the development of renal function. *Biol Neonate.* 1988;53(4):197–200.
143. van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, et al. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther.* 1995 Dec;58(6):650–9.
144. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012 Oct;87(10):982–90.
145. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, Catapano M, Felisi M, Baiardi P, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008;58(5–6):316–22.
146. Winterfeld U, Le Heuzey MF, Acquaviva E, Mouren MC, Brion F, Bourdon O. Off-label use of psychotropic medications in pediatric wards: a prospective study. *Arch Pediatr.* 2009 Sep;16(9):1252–60.
147. Zingg W, Posfay-Barbe KM. Antibiotic Use in Children-Off-Label Use. Vol. 13, *Current Drug Targets.* 2012.

148. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Aug;60(2):145–9.
149. Berthod C, Kassai B, Boussageon R, Adelaide L, Jacquet-lagrèze M, Lajoinie A. Justification de la prescription hors-AMM d'antibiotiques chez l'enfant hospitalisé. *Therapies*. 2017 Dec 1;72(6):649–58.
150. PFIZER. Le médicament : Un parcours encadré. In 2017. Available from: <https://www.euractiv.fr/section/sante-modes-de-vie/infographic/le-medicament-un-parcours-encadre/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي
بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 064

الوصفات الطبية والاستخدام خارج الترخيص للاستخدام في السوق في طب الأطفال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيدة نجيب مريم

المزداة في : 22 شتنبر 1998 بالدار البيضاء

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : طب الأطفال، الدواء، الوصفات الطبية، الاستخدام خارج الترخيص للاستخدام في السوق ،
الفارماكولوجي الأطفالية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

مدير الأطروحة

السيد مسطفي بوعظية

أستاذ في الكيمياء التحليلية

عضوة

السيدة ياسمينة التداوي

أستاذة في الصيدلة السريرية

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية