

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Anne-Laure LEROY

Présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2022

***Les prescriptions hors AMM chez les enfants atteints de
mucoviscidose : étude au sein du réseau Muco-Ouest***

Présidente : **Mme Sonia PROT-LABARTHE**, Professeur des Universités
Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes

Directrice de thèse : **Mme Fabienne AUBIN**, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes

Membres du Jury : **Mr Gilles DOLLO**, Maître de Conférences Universitaire
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes
Mme Caroline LEBERT, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes
Mme Sylvie JACCARD, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sonia Prot-Labarthe,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger ce travail. Je vous prie de croire à l'expression de mon respect le plus sincère.

A Madame le Docteur Fabienne Aubin,

Merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir accepté de le diriger. Merci de m'avoir accueillie avec bienveillance et de m'avoir fait découvrir le monde de la pédiatrie. Je vous prie de recevoir l'expression de ma profonde gratitude et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Gilles Dollo,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ma thèse. Je vous en remercie et vous exprime mon respect.

A Madame le Docteur Caroline Lebert,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail et vous exprime mon respect.

A Madame le Docteur Sylvie Jaccard,

Merci d'avoir accepté l'invitation et de faire partie de ce jury. Cette aventure sur la mucoviscidose a commencé et se termine également avec vous. Je vous prie de recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Eric Deneuville,

Vous êtes à l'origine de ce travail et de ce projet. Sans vous cette thèse n'existerait pas, je vous prie de recevoir mes sincères remerciements et l'expression de tout mon respect.

Aux différents centres du réseau Muco-Ouest,

Merci pour le temps accordé et votre participation à cette étude.

A toutes les équipes pharmaceutiques, pharmaciens, préparateurs en pharmacie qui m'ont accueillie,

De Tours à Rennes, en passant par Nantes et Saint-Nazaire, vous m'avez tous accompagnée avec bienveillance dans cette longue et tumultueuse aventure qu'est l'internat. Merci pour tout.

A ma famille,

Merci pour votre confiance durant ces longues années d'étude. Une pensée particulière pour mes grands-parents Auguste et Juliette, partis trop tôt. J'espère vous avoir rendu fiers.

A ma belle famille,

Merci pour votre bienveillance, votre écoute et votre gentillesse et de m'accueillir dans votre famille. Ces longs week-ends d'absence ne seront plus qu'un vaste souvenir.

A mes ami(e)s,

Malgré des périodes d'interruption et des chemins bien différents, vous êtes toujours présents. Merci pour tous ces moments partagés et ceux à venir. A toi Perrine, qui même à l'autre bout de l'atlantique prend de mes nouvelles, à ces 20 années d'amitié (qui ne nous rajeunissent pas). Et à toi, Pauline, une rencontre improbable en Australie, deux caractères bien différents et pourtant d'Australie à la France, en passant par l'Autriche, toujours là pour prendre le prochain avion pour une virée entre filles.

A mes co-internes, plus particulièrement les Nantais et les « Rennois »,

Merci pour tous ces moments partagés, ces moments de galères, ces rires, ces nuits d'hébergements (merci Léna et Pauline). Merci plus particulièrement à Adeline, Alex, Alison, Apolline, Beni, Charlène, Charlotte, Dounia, Florian, François, Louis, Loris, Marianne, Nolwenn, Pauline(s), Siméon, Thomas, Vincent, pour avoir égayé chaque journée et pour m'avoir supportée. Pour mes cointernes « Rennois », je resterai malgré tout une Nantoise comme vous le dites si bien.

A la promo de M2 CQPS,

Pour les bons et les mauvais moments, les rires et les pleurs. Cette année aura été compliquée mais vous avez contribué à la rendre meilleure (malgré tout ce travail à fournir). Une pensée particulière pour Camille (ou Kamille c'est comme tu préfères), Chloé, Mathilde, Meriam.

A toi, Ludo,

Le meilleur pour la fin. Ton soutien et ton amour indéfectible m'ont amenée à me surpasser. Tu rends le quotidien bien plus agréable. Merci de me supporter dans chacune de mes décisions. A nous et à notre nouvelle aventure Rennaise.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS	5
TABLE DES TABLEAUX	6
TABLE DES FIGURES	7
INTRODUCTION	8
PARTIE I : CONTEXTE	9
1. LES ENJEUX ET SPECIFICITES DE LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE EN PEDIATRIE	9
1.1 GENERALITES	9
1.2 SPECIFICITES PHARMACOLOGIQUES	9
1.3 PROBLEMATIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EN PEDIATRIE	13
2. LES PRESCRIPTIONS HORS AMM	14
2.1 LES UTILISATIONS OFF-LABEL	14
2.2 LES UTILISATIONS UNLICENSED	14
2.3 REGLEMENTATION DES PRESCRIPTIONS HORS AMM	14
2.4 ETAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS HORS AMM DANS LE MONDE	15
3. GENERALITES SUR LA MUCOVISCIDOSE	17
3.1 EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE	17
3.2 LA GENETIQUE	18
3.3 DIAGNOSTIC	19
3.4 MANIFESTATIONS CLINIQUES	19
4. L'ETUDE EOPHA	23
PARTIE II : ARTICLE	25
ABSTRACT	26
INTRODUCTION	27
METHOD	28
RESULTS	29
DISCUSSION	46
CONCLUSION	49
PARTIE III : DISCUSSION	51
1. INTERETS DE L'ETUDE	51
2. LIMITES DE L'ETUDE	51
3. PERSPECTIVES DE L'ETUDE	51
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53

LISTE DES ABREVIATIONS

ADME	Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATP	Adenosine triphosphate
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRCM	Centre de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose
CSS	Code de la Sécurité Sociale
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
GH	Growth Hormone
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IMC	Indice de Masse Corporelle
INN	International Non proprietary Name
MA	Marketing autorisation
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NAC	N-acetylcysteine
OAHP	Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique
OL	Off-label (hors AMM)
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PDCO	Paediatric committee
PIP	Plan d'Investigation Pédiatrique
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNMR3	Plan National des Maladies Rares
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SA	Semaine d'aménorrhée
SOD	Syndrome d'Obstruction Intestinale Distale
SD	Standard deviation
SPC	Summary of product characteristics
TIR	Trypsine immunoréactive
UE	Union Européenne
UL	Unlicensed (sans AMM)
Vd	Volume de distribution (distribution volume)

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classification de la population pédiatrique selon l'âge	9
Tableau 2 - Evolution du DFG selon l'âge	12
Tableau 3 - Présentation des CRCM pédiatriques du réseau Muco-Ouest.....	24
Table 4 - Off-label and unlicensed prescriptions by patient age group	30
Table 5 - Typology and proportion of prescriptions in the different drugs uses categories..	31
Table 6 - Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis.....	35
Table 7 - Presentation of the justifications and possible alternatives for the 10 most off-label prescribed	45

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Evolution des sites de distribution selon l'âge (Kearns et al)(6)	11
Figure 2 - Evolution de la capacité métabolique selon l'âge (Kearns et al)(7)	11
Figure 3 - Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants) selon le registre français de la mucoviscidose 2020 (24)	17
Figure 4 - Age distribution of the population of the study	30
Figure 5 - Percentage of prescriptions by ATC class	32
Figure 6 - Off label prescribing by ATC class.....	33

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique, multifactorielle dont le gène responsable, codant pour la protéine *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) a été identifié en 1989.

Bien que depuis quelques années, les nouvelles thérapies (traitements modulateurs ou correcteurs du *CFTR*) soient apparues et semblent avoir nettement amélioré la prise en charge, les traitements restent essentiellement symptomatiques. La prise en charge est lourde pour les patients, avec de nombreux traitements associés.

Depuis 2002, le dépistage néonatal est systématique et permet une prise en charge précoce des enfants. La mucoviscidose est une maladie rare. Cependant, à l'instar de certaines pathologies rares et graves, les médecins ne disposent pas de traitements toujours adaptés à la spécificité pédiatrique. De facto, les prescriptions hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au sein de cette population sont fréquentes. L'absence de thérapeutiques adaptées peut s'expliquer par les difficultés associées à la réalisation d'essais cliniques chez les enfants, de surcroît dans une maladie rare.

A notre connaissance, il n'y a pas d'études publiées évaluant ces pratiques hors AMM, au sein de la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose.

L'objet de notre travail, sur proposition du médecin responsable du Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM pédiatrique) est d'établir un état des lieux des pratiques de prescription pour les enfants pris en charge, les justifier au regard des données de la science et de proposer des alternatives si elles existent. Nous avons mené un travail préliminaire sur le centre du CHU de Rennes (Saint-Brieuc) et réalisé cette étude à l'échelle des CRCM pédiatriques du réseau Muco-Ouest : l'étude EOPHA. Cette étude sera décrite dans ce manuscrit rédigé sous un format « article ».

Afin de préciser le contexte de notre étude, ce manuscrit abordera les problématiques de la prise en charge en pédiatrie, ainsi que les prescriptions hors AMM. Après un rappel sur la mucoviscidose et la présentation de notre étude, le travail de recherche mené et les résultats seront présentés en format article avant de conclure sur les mises en perspectives.

PARTIE I : CONTEXTE

1. Les enjeux et spécificités de la prise en charge médicamenteuse en pédiatrie

1.1 Généralités

Selon la commission européenne, la population pédiatrique représentait, en 2010, environ 21% des Européens, soit plus de 100 millions d'individus(1).

La population pédiatrique globale est classifiée en plusieurs catégories, selon l'âge. Selon l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) E11, voici cette classification (2):

Tableau 1 - Classification de la population pédiatrique selon l'âge

Catégories de population	Âges
Nouveau-nés prématurés	< 37 SA
Nouveau-nés à terme	0 à 27 jours
Nourrissons	28 jours à 23 mois
Enfants	2 à 11 ans
Adolescents	12 à 16-18 ans (selon le pays)

La limite supérieure de la population pédiatrique peut s'avérer être différente selon les pays. En France et dans l'ensemble de l'Union Européenne, la population pédiatrique est une population définie à partir de la naissance et jusqu'à l'âge de dix-huit ans, comme le définit le règlement CE n° 1901/2006(3).

1.2 Spécificités pharmacologiques

Dans bons nombres de cas, les prescripteurs sont confrontés à la problématique de la prescription hors AMM, en raison d'un manque de médicaments adaptés à la pédiatrie. Les prescripteurs sont alors amenés à utiliser des médicaments ayant l'AMM chez l'adulte et d'adapter les posologies de manière empirique ou basées sur des protocoles par exemple. Il est toutefois nécessaire de prendre en compte certains paramètres physiologiques propres à la population pédiatrique. Comme l'a énoncé Clarapède « *l'enfant n'est pas un adulte miniature* ». Il est difficile d'utiliser les données disponibles chez l'adulte afin de prédire les données en pédiatrie. L'ensemble des paramètres pharmacocinétiques ADME (absorption, distribution, métabolisme, élimination) ainsi que pharmacodynamiques présente des particularités.

1.2.1 Paramètres pharmacocinétiques ADME

1.2.1.1 Absorption

Chez le nourrisson, la sécrétion d'acide gastrique, la vidange gastrique, la sécrétion biliaire, la motilité intestinale, ainsi que la surface d'absorption présentent une réduction de façon significative, conduisant par conséquent à une réduction de la résorption digestive(4). Le

microbiote est également réduit et tend à se normaliser avec l'âge mais de grandes variabilités peuvent perdurer (et impacter l'activité métabolique du microbiote et par conséquent l'effet de premier passage intestinal lié à cette activité).

Le pH gastrique a tendance à évoluer avec l'âge : il est neutre in utero, s'acidifie rapidement à la naissance, avant de revenir neutre lors des premiers jours. Le pH gastrique se réacidifie au bout d'une dizaine de jours après la naissance. Il faut attendre environ deux ans pour que le pH atteigne des valeurs comparables à celles des adultes (pH compris entre 1,5 et 3). Le temps de vidange gastrique est allongé à la naissance (entre 6 et 8 heures) et décroît progressivement pour atteindre des valeurs similaires aux adultes, à partir de 8 mois.

En général, la biodisponibilité orale est plus faible pour les molécules acides faibles (phénytoïne, phénobarbital, ganciclovir...) et les molécules liposolubles (vitamines A,D,E,K). En revanche, la biodisponibilité peut augmenter pour les molécules dégradées en milieu acide (érythromycine...) et pour les bases faibles (penicilline G, ampicilline...) en raison d'une plus faible ionisation dans le tractus digestif. Les médicaments subissant un important effet de premier passage intestinal (midazolam) ou hépatique (théophylline, midazolam, morphine) ont généralement une biodisponibilité supérieure chez l'enfant, en raison d'une immaturité des systèmes enzymatiques(5).

1.2.1.2 Distribution

Liaison aux protéines plasmatiques

La liaison aux protéines est modifiée en raison d'un taux de protéines plasmatiques plus faible (hypoalbuminémie) ainsi que par le fait que l'albumine fixe moins les médicaments chez le nouveau-né et nourrisson de moins de 1 an. En résulte une moins grande fixation à l'albumine plasmatique et ainsi une augmentation de la fraction libre (notamment pour les médicaments acides faibles qui se lient à l'albumine). Cette modification aura un impact sur les médicaments à très forte liaison aux protéines plasmatiques et ayant un faible volume de distribution, entraînant une augmentation de la diffusion tissulaire et un risque accru de toxicité.

Par ailleurs, la bilirubine se liant également à l'albumine, l'administration d'un médicament acide faible fortement lié à l'albumine peut se traduire chez l'enfant, par un phénomène de compétition sur les sites de fixation entre le médicament (phénytoïne, sulfamides, ceftriaxone...) et la bilirubine, l'exposant ainsi à un risque d'ictère nucléé(5).

Diffusion tissulaire

Le prématuré et le nouveau-né ont un volume d'eau rapporté au poids supérieur à celui de l'enfant plus âgé et l'adulte. En effet, chez les nouveau-nés, l'eau corporelle totale représente environ 80 à 90 % du poids corporel. En comparaison chez l'adulte, l'eau corporelle totale s'élève à 60 %. De plus, l'eau extracellulaire est de l'ordre de 40 % chez le nouveau-né et diminue à 20 % à l'âge adulte (Figure 1). Le volume de distribution (Vd) (en L/kg) des médicaments hydrosolubles est donc plus important chez le nouveau-né que chez l'enfant plus âgé (pénicillines, aminosides, gentamicine, phénobarbital). Il reste inchangé ou diminué pour les substances lipophiles présentant un log de P élevé (diazepam,

lorazepam...). L'augmentation du volume d'eau extracellulaire permet d'expliquer en partie pourquoi les doses unitaires de certains médicaments rapportées au poids sont plus élevées chez l'enfant par rapport à l'adulte.

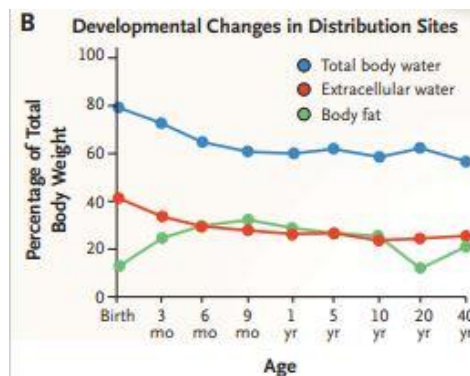


Figure 1 - Evolution des sites de distribution selon l'âge (Kearns et al)(6)

1.2.1.3 Métabolisme

Le métabolisme des médicaments chez l'enfant varie en fonction de l'âge et les variabilités intra et interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques sont souvent plus importantes chez l'enfant que chez l'adulte, en raison de modifications des valeurs de clairance métabolique hépatique.

Chez les nourrissons, il existe une immaturité des systèmes enzymatiques (essentiellement au niveau hépatique) et par conséquent une incapacité à réaliser des réactions de transformations enzymatiques. La majeure partie des cytochromes P450 est présente dès la naissance mais leur activité ne commence à se développer qu'à l'âge de 1 mois (activité moyenne estimée à 30% de celle de l'adulte, pour atteindre 50% de l'activité chez l'adulte à un an. L'augmentation jusqu'aux valeurs adultes est progressive, dépend de chaque isoforme enzymatique et s'étale de 1 à 10 ans. L'enzyme de phase II UGT2B7 est surexprimée chez l'enfant entre 1 à 10 ans par rapport aux valeurs adultes (Figure 2).

En général, les activités enzymatiques sont réduites, entraînant une augmentation du temps de demi-vie plasmatique des médicaments fortement métabolisés au niveau hépatique et il convient alors de réduire leur posologie en raison du risque d'accumulation dans l'organisme(5).

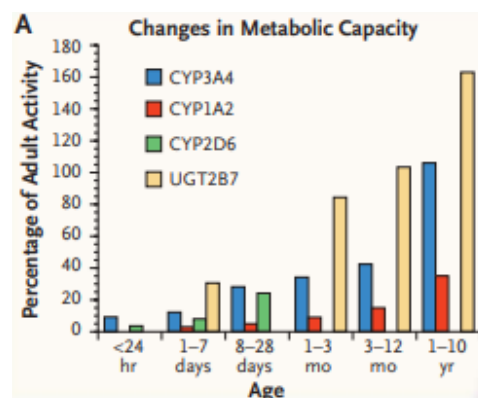


Figure 2 - Evolution de la capacité métabolique selon l'âge (Kearns et al)(7)

1.2.1.4 Elimination

Filtration glomérulaire

Chez les nouveau-nés, la fonction rénale est très réduite, comparée à celle de l'adulte, du fait de l'immaturation du rein caractérisée par :

- Un développement incomplet du néphron (les fonctions de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire sont déficientes)
- Une faible pression de perfusion rénale
- Une charge osmotique insuffisante pour entraîner une réabsorption efficace

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est très faible pendant les premiers mois de vie, entraînant une diminution de la clairance de filtration des médicaments chez le nouveau-né. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire, pour les médicaments dont l'élimination repose principalement sur la filtration glomérulaire, de réduire la posologie en espaçant les prises (exemple : les aminoglycosides).

Le DFG augmente rapidement pour atteindre les valeurs adultes à 2 ans (Tableau 2)(5).

Tableau 2 - Evolution du DFG selon l'âge

DFG (% rapport aux taux adultes)	15%	25%	50%	60%	80%	100%
Âge	1 jour	1 semaine	3 mois	6 mois	12 mois	2 ans

Sécrétion et réabsorption tubulaire

La sécrétion tubulaire atteint des niveaux comparables à celui des adultes, à un rythme plus lent, puisque l'on estime que c'est à partir de 15 ans que ce phénomène s'installe pleinement, en raison de la maturation dans l'expression des transporteurs membranaires (diffusion facilitée pour pénétrer la cellule épithéliale rénale et transport actif pour être excrété dans le lumen et rejoindre l'urine primitive).

Il faut attendre 2 ans pour que les phénomènes de réabsorption tubulaire soient totalement fonctionnels chez l'enfant. Il s'agit du délai correspondant à la maturation des fonctions tubulaires et à l'expression des transporteurs membranaires cationiques ou anioniques parfois requis. Ces modifications peuvent grandement influencer la clairance rénale de certains médicaments. Par exemple, la digoxine, qui est typiquement une molécule filtrée, sécrétée et réabsorbée, présente une clairance de 1,92 ; 3,94 et 5,2 L/h/1,73 m² chez un nouveau-né d'une semaine, un nourrisson de 3 mois et 18 mois(5).

1.2.2 Paramètres pharmacodynamiques

L'utilisation des médicaments en fonction de leur pharmacocinétique mais également des propriétés pharmacodynamiques est essentielle pour obtenir des effets optimaux chez les patients de façon individuelle. L'évolution dans le temps de la concentration du médicament ne peut pas à elle seule prédire l'évolution dans le temps ou l'intensité de l'effet médicamenteux. Une appréciation de la pharmacocinétique et sa relation avec la pharmacodynamie sont essentielles pour comprendre l'action des médicaments et in fine

optimiser la thérapie médicamenteuse. Il y a plusieurs exemples de la façon dont l'ampleur de la réponse peut varier entre la population pédiatrique et la population adulte(7). De telles altérations peuvent être une conséquence de la maturation de l'affinité des récepteurs, de la densité ou de la transduction du signal. Dans certains cas, les récepteurs ou les médiateurs peuvent être totalement absents et ainsi aucune réponse n'est observée. Dans d'autres cas, la réponse peut être altérée du fait de changement dans les voies biochimiques. Cette variation peut également avoir un impact dans la survenue d'effets indésirables. Le nourrisson est particulièrement vulnérable et plus sensible aux effets toxiques des substances médicamenteuses, notamment sur le système nerveux, endocrinien, reproducteur, immunitaire et visuel. Par exemple, l'incidence des dystonies et réactions bradykiniques induites par le métoclopramide, diminue avec la maturation à partir de l'âge de 10 ans. Les dyskinésies de sevrage aux antipsychotiques sont également plus fréquentes chez les enfants(7).

Au total, il n'y a pas une posologie pédiatrique mais plusieurs posologies pédiatriques. Chaque classe d'âge présente des caractéristiques physiologiques, pharmacologiques qui lui sont propres, susceptibles de modifier le mécanisme d'action, l'effet des médicaments. Cela rend complexe la prise en charge de cette population.

1.3 Problématiques des essais cliniques en pédiatrie

Si la mise en place d'essais cliniques spécifiquement pédiatriques est indispensable dans l'amélioration de la prise en charge, elle pose tout de même des problématiques éthiques, propres à cette population.

La Convention sur les droits de l'homme et la biomédecine d'Oviedo précise que la personne se prêtant à une recherche doit être informée de ses droits et des garanties prévues par la loi pour sa protection et l'avis du mineur est pris en considération comme un facteur de plus en plus déterminant, en fonction de son âge et de son degré de maturité(8). Se pose ainsi la réelle problématique éthique, l'enfant étant une personne vulnérable, comment considérer qu'un enfant soit apte à comprendre et exprimer son consentement.

La méthodologie est également conflictuelle, par l'acceptabilité de l'étude par les parents, pouvant remettre en cause la faisabilité de l'étude. Il est difficile de constituer des groupes d'études homogènes, donc comparables et surtout suffisamment nombreux. Les pathologies spécifiques à la pédiatrie sont souvent des maladies rares et touchant par conséquent une population moindre. De plus, les essais cliniques sont de lourds investissements, pouvant s'arrêter avant l'obtention de l'AMM et quand bien même cette AMM est obtenue, l'investissement peut ne pas être rentable pour le laboratoire pharmaceutique (devant un marché potentiel étroit).

La mise en place du règlement n°1901/2006 du parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique a pour principaux objectifs : faciliter le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique, assurer un haut degré de qualité au niveau de la recherche, l'évaluation et l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'améliorer la mise à disposition d'informations sur l'utilisation des médicaments en pédiatrie. Au sein de ce règlement, figurent certaines mesures comme l'obligation d'un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) pour tout nouveau médicament au PDCO (Paediatric Committee) de l'EMA(9).

Un PIP est un « *programme de recherche et de développement visant à garantir que sont collectées les données nécessaires pour déterminer les conditions dans lesquelles un médicament peut être autorisé pour le traitement de la population pédiatrique* »(10) . Ils permettent de promouvoir les essais cliniques pédiatriques et de permettre une mise à disposition aux prescripteurs (ainsi qu'aux patients) d'un nombre plus important de molécules sûres, efficaces et testées au sein de la population pédiatrique pour un usage pédiatrique. Ils s'appliquent pour toute demande d'AMM pour un nouveau médicament ainsi que pour les demandes de nouvelles formulations ou voies d'administration ou indications pour des médicaments protégés par un brevet.

Pour conclure, la prise en charge en pédiatrie s'avère donc être complexe et pouvant mener à des prescriptions hors AMM. Ces prescriptions sont abordées dans la partie suivante.

2. Les prescriptions hors AMM

Malgré la volonté d'étendre et d'améliorer la prise en charge thérapeutique en pédiatrie, bon nombre de médicaments n'ont pas l'AMM en pédiatrie, entraînant des prescriptions et utilisations hors AMM. Une prescription hors AMM, au sens strict, est une prescription étant en dehors du cadre établi du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit). Dans la littérature scientifique, la classification des prescriptions hors AMM selon *Turner et al* est la plus répandue et définit deux termes : les utilisations « off-label » et « unlicensed »(11).

2.1 *Les utilisations off-label*

Les prescriptions et utilisations caractérisées de « off-label » (OL) ou hors AMM, comprennent notamment l'utilisation d'un médicament dans les situations non couvertes par l'AMM comme l'administration d'une dose supérieure, l'administration dans des indications non décrites dans l'AMM, administration en dehors de la tranche d'âge décrite dans l'AMM, par d'autres voies d'administrations non décrites et lorsque le médicament est contre-indiqué(11).

2.2 *Les utilisations unlicensed*

Les prescriptions et utilisations dites « unlicensed » (UL) (ou sans AMM) comprennent les médicaments importés, les spécialités existantes modifiées comme les préparations réalisées extemporanément, les médicaments utilisés avant l'obtention de l'AMM (accès compassionnel)(11).

2.3 *Réglementation des prescriptions hors AMM*

Selon l'article L162-2 du code de la sécurité sociale (CSS), le médecin bénéficie d'une liberté de prescription(12). La prescription hors AMM est prévue par le code de la santé publique et est donc possible et cela malgré l'absence de traitement compassionnel (ex ATU nominative et RTU), selon l'article L5121-12-1-2 du CSP « *En l'absence d'autorisation ou de cadre de prescription compassionnelle mentionnés à l'article L. 5121-12-1 dans l'indication considérée,*

un médicament ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation d'accès précoce et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. »(13). Cependant, comme le mentionne ce même article du CSP, le médecin doit veiller à porter la mention « hors AMM » sur l'ordonnance et comme le prévaut l'article L. 5121-12-1 du CSP, le prescripteur doit informer le patient (ou son représentant légal) du caractère hors AMM de la prescription, de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus ainsi que des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Le médecin doit également motiver sa prescription dans le dossier médical du patient (14). A noter que les produits de santé utilisés hors AMM ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie et comme le prévaut l'article L162-4 du CSS, la mention « prescription hors AMM » sur l'ordonnance signale également le caractère non remboursable de la prescription(15).

2.4 Etat des lieux des prescriptions hors AMM dans le monde

Une récente revue de la littérature (2018) a objectivé l'ensemble des articles publiés entre 2013 et 2017, présentant des études portant sur les prescriptions hors AMM ou sans AMM (OL-UL) au sein de la population pédiatrique (population incluse jusqu'à 17 ans)(16). 106 articles ont été sélectionnés, puis 27 études ont été incluses dans cette revue.

Chez les patients hospitalisés, les utilisations OL ont été fréquemment rapportées dans ces études, avec une proportion variant de 23,7% à 78,7% des prescriptions. Selon les études, les proportions de prescriptions UL (par exemple les préparations extemporanées, écrasement de comprimés afin d'en réaliser une suspension), variaient selon les études de 2,2% à 27,3%. Une large proportion des patients inclus dans ces études a reçu au moins un principe actif hors AMM ou sans AMM : de 36% à 97% des patients.

Chez les patients en ambulatoire, la proportion de prescriptions OL-UL semblait être plus faible, variant de 7,0% à 51,7% et de 1,3% à 2,4% respectivement. Entre 18,6% et 40,2% des patients ont été exposés au moins une fois à une prescription OL ou UL.

Il est nécessaire de nuancer les résultats, en effet certaines études confondaient les résultats des prescriptions hors AMM et sans AMM par exemple.

Les principaux motifs hors AMM étaient : l'âge (3,8% à 58,8%), le dosage (4,1% à 63,0%) et l'indication (0,9% à 31,7%).

Bien que les catégories d'âge n'étaient pas similaires à l'ensemble des études, il semble tout de même que globalement les nouveau-nés et enfants (de 2 à 5 ans), soient les populations les plus exposées à ce type de prescription.

L'évaluation de l'utilisation OL-UL, selon la classe ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) varie considérablement d'une étude à l'autre. En effet, certaines études ont rapporté les différentes classes ATC parmi les résultats des prescriptions hors AMM ou sans AMM, tandis que d'autres études ont évalué les fréquences d'utilisation hors AMM ou sans AMM dans chaque classe ATC. Cela conduit à des divergences dans les estimations.

Néanmoins, il en est ressorti que les classes ATC hors AMM les plus fréquemment impliquées étaient les médicaments du tube digestif et du métabolisme (y compris les médicaments antiémétiques tels que l'ondansétron, les inhibiteurs de pompe à protons, IPP), puis les médicaments du système respiratoire (tels que les médicaments antiasthmatiques et le salbutamol en particulier), les anti-infectieux à usage systémique, et les médicaments du système nerveux (tels que les analgésiques) chez les enfants âgés de plus de 28 jours.

Chez le nouveau-né, les anti-infectieux à usage systémique, puis les médicaments du système nerveux (tels que les médicaments analgésiques), les médicaments pour le sang et les organes hématopoïétiques (tels que le fumarate ferreux ou l'acide folique), le tube digestif et le métabolisme (tels que les vitamines) et les médicaments cardiovasculaires étaient les catégories ATC les plus souvent signalées comme hors AMM.

De plus, les classes ATC de médicaments sans AMM, les plus fréquemment impliquées chez les nouveau-nés étaient les médicaments du système nerveux et en particulier la caféine.

Chez les enfants plus âgés, les classes ATC étaient si diverses dans l'utilisation des médicaments sans AMM, qu'aucune estimation n'a pu être établie(16).

Quatre études ont évalué les facteurs de risque d'exposition OL-UL (17)(18)(19)(20). Dans deux études, le risque d'exposition OL-UL augmentait avec le nombre de médicaments prescrits (*Palmaro et al*(19) : OR 5,65 ; IC 95% [4,29-7,43] ($p < 0,0001$) et *Lee et al*(17) : OR 1,84, IC 95%[1,41-2,40] ($p < 0,001$) et avec un séjour plus long à l'hôpital dans deux autres études (plus de 10 jours, OR 1,91, IC 95% [1,33-2,75] ($p < 0,001$) dans l'étude de *Saiyed et al*(20) et plus de 15 jours dans l'étude de *Lee et al*(17) : OR 7,8, IC à 95 % [1,7-35,3] ($p = 0,008$)).

Les classes d'âge associées à un risque plus élevé d'exposition au médicament OL-UL étaient de :

- 0 à 2 ans (OR 1,68, IC à 95 % [1,13-1,77]) dans l'étude de *Saiyed et al* (20)
- 6 à 13 ans (OR 4,70, IC à 95 % [1,24 -17,76]) dans l'étude de *Tefera et al* (18)
- prématurés de 0 à 27 jours (OR 14,0, IC à 95 % [2,08-94,4] ($p = 0,007$)) et de 28 jours à 23 mois (OR 7,7, IC à 95 % [1,17-40,2] ($p = 0,016$)) dans l'étude de *Lee et al*(17).

Dans l'ensemble, la polymédication et un séjour plus long à l'hôpital semblaient être des facteurs de risque de prescription de médicaments OL ou UL.

Cette revue de la littérature conclut qu'il y a eu de nombreuses études au cours de la dernière décennie évaluant l'utilisation de médicaments OL-UL, mais aucune n'a estimé spécifiquement et de manière appropriée les conséquences positives ou négatives sur la santé des patients. En effet, l'utilisation de médicaments OL-UL ne signifie pas nécessairement une utilisation inappropriée ou non argumentable et les preuves scientifiques peuvent parfois être suffisantes pour aider les médecins à gérer l'utilisation des médicaments au profit de leurs patients. Par exemple, la ciprofloxacine était contre-indiquée au moment de sa commercialisation chez l'enfant en raison de la toxicité articulaire des fluoroquinolones. Cependant, cette molécule a été utilisée par les cliniciens pour traiter les infections respiratoires graves chez les enfants atteints de mucoviscidose, première étude publiée en 1989 (21).

Pour conclure, l'exposition de la population pédiatrique aux prescriptions hors AMM est

élevée. La pathologie de la mucoviscidose va être à présent décrite afin d'appréhender les principaux domaines thérapeutiques concernés.

3. Généralités sur la mucoviscidose

3.1 *Epidémiologie de la maladie*

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus courante chez les personnes de type caucasien. En Europe, la prévalence à la naissance est estimée à 1/3 000(22). La fréquence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, concerne 4 % de la population générale occidentale. La prévalence de la mucoviscidose est variable à l'échelle mondiale, avec très peu de cas en Afrique et en Asie. La prévalence en Europe est estimée entre 8 et 12 cas pour 100 000 habitants. Il existe également une variabilité géographique au sein même de la France. La Bretagne et le Nord de la France sont par exemple plus touchés tandis que le sud-ouest l'est moins. Il y a environ 2 millions de porteurs hétérozygotes (sains) dans tout le pays(23).

La figure suivante (Figure 3) rapporte notamment les disparités entre régions, en terme de prévalence de la maladie.

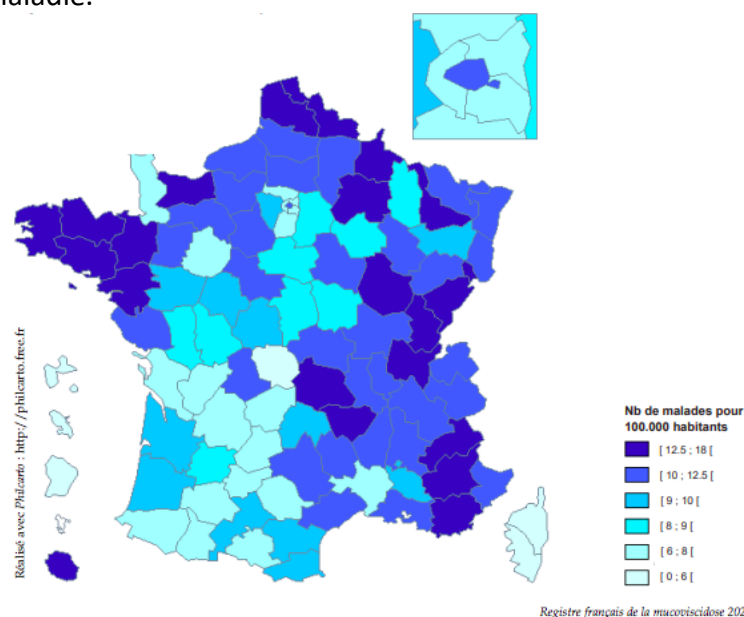


Figure 3 - Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (nombre de patients pour 100 000 habitants) selon le registre français de la mucoviscidose 2020 (24)

Auparavant, la mucoviscidose était considérée comme une pathologie pédiatrique, étant donné la faible espérance de vie mais depuis 2012-2013 le registre français de la mucoviscidose compte plus d'adultes que d'enfants atteints par cette maladie (en 2020, 59,7% d'adultes et 40,3% d'enfants)(24). Il en ressort que la prise en charge de la mucoviscidose par des centres spécialisés, ainsi que les grandes avancées réalisées ces dernières années ont permis d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients. L'espérance de vie est passée de 7 ans pour les enfants nés en 1965, à proche de 50 ans pour ceux qui naissent aujourd'hui. Toutefois, il est tout de même important de souligner que la médiane de survie des malades n'a pas encore atteint 30 ans.

3.2 La génétique

La mucoviscidose est une pathologie d'origine génétique, liée à une anomalie du gène codant pour la protéine *CFTR*, localisé sur le bras long du chromosome 7 en position 7q31. Il est composé de 27 exons qui vont coder la chaîne des 1480 acides aminés constituant la protéine *CFTR*(25).

La protéine *CFTR*, fait partie de la famille des protéines ATP-binding cassette, également appelée transporteur ABC et est présente au sein de la membrane des cellules de différentes muqueuses : (respiratoire, digestive...). Cette protéine fonctionne comme un canal permettant l'échange d'ions chlorures au niveau des cellules (26). De facto, lorsque son gène est muté, le canal dysfonctionne, détériorant les propriétés des sécrétions muqueuses, qui deviennent anormalement épaisses et visqueuses, responsables des phénomènes d'obstruction, de stase et de surinfection au niveau des différents organes cibles.

La maladie est autosomique (liée à l'altération d'un chromosome non sexuel) et récessive : elle ne s'exprime que chez les personnes qui portent deux copies du gène *CFTR* muté, une sur chacun de leur chromosome 7. Les deux parents doivent donc chacun posséder un gène muté pour qu'il y ait un risque de transmission de la maladie(26).

Un patient atteint de mucoviscidose peut être homozygote (porteur de la même mutation *CFTR* sur les deux allèles du gène *CFTR*) ou hétérozygote composite (porteur de deux mutations *CFTR* différentes). La mutation la plus fréquente est la mutation F508del retrouvée dans 70 % des cas de mucoviscidose (en Europe), caractérisée par la délétion de trois paires de bases correspondant au codon de la phénylalanine en position 508(27).

Les différentes anomalies génétiques présentent des disparités sur les conséquences de la fonctionnalité de la protéine *CFTR* : certaines vont limiter sa synthèse, d'autres sa fonctionnalité, son positionnement membranaire ou sa stabilité. On distingue plusieurs catégories de mutation selon sa nature et les conséquences fonctionnelles de la protéine *CFTR*(26)(28):

- Classe I : mutation générant une protéine tronquée ou aberrante, conduisant à une absence d'expression cellulaire de la protéine *CFTR*.
- Classe II : mutation altérant le processus de maturation cellulaire de la protéine *CFTR* (F508del, I507del...), correspondant à des anomalies de repliement de la protéine ou de sa circulation intracellulaire.
- Classe III : mutation altérant la régulation du canal chlorure (G551D...), correspondant à des mutations « faux-sens », qui empêchent l'ouverture et le fonctionnement normal du canal *CFTR*.
- Classe IV : mutation perturbant la perméabilité du canal chlorure (R117H, R347P, R334W...) et in fine directement sa fonction.
- Classe V : mutation diminuant l'expression membranaire de la protéine *CFTR* fonctionnelle, engendrant une diminution de la disponibilité de la protéine *CFTR* au niveau de la membrane.
- Classe VI : mutation augmentant le turn over de la protéine *CFTR*, par un défaut de stabilité, engendrant une diminution de la quantité au niveau de la membrane (protéines tronquées).

De par la diversité des mutations, la corrélation génotype et phénotype demeure complexe. La correspondance génotype et phénotype n'a été retrouvée que pour un nombre très limité d'expressions phénotypiques, notamment sur l'atteinte pancréatique(29). Les mutations de classe I, II, III sont fréquemment associées à des phénotypes cliniques plus sévères que les de classe IV, V, VI(28).

3.3 Diagnostic

Depuis 2002, le dépistage néonatal est systématique. Ce dépistage se déroule en trois étapes, la première étant le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) sur les gouttes de sang prélevées au troisième jour de vie, puis par la recherche des mutations du gène *CFTR* si le taux de TIR est supérieur au seuil défini (à condition que les parents aient donné leur consentement par écrit pour la réalisation de ce test génétique). Enfin, le diagnostic est confirmé ou réfuté par le test de la sueur (dosage du chlore dans la sueur), réalisé dans un CRCM.

Au niveau des glandes sudoripares (présentant un épithélium de type absorbant), le flux des ions chlorures est inversé et se fait de la lumière vers l'intérieure de la cellule. Chez les patients atteints de la mucoviscidose les ions chlorures vont rester à l'extérieur de la cellule, étant à l'origine de la sueur anormalement riche en chlorures et du test de sueur.

Concernant la définition de la mucoviscidose, un consensus issu d'un groupe de travail européen distingue les formes classiques des formes atypiques(28) :

- La mucoviscidose classique ou typique est définie par la présence d'au moins une manifestation clinique de la mucoviscidose et une concentration en chlorure de la sueur ≥ 60 mmol/L. Cette forme concerne la majorité des patients, chez lesquels on retrouve généralement une mutation connue sur chaque allèle du gène. La fonction pancréatique exocrine peut être conservée ou non et l'évolution de la maladie est variable.
- La mucoviscidose non classique ou atypique est définie par la présence d'au moins une caractéristique phénotypique de la mucoviscidose, un niveau de chlorure dans la sueur normal ou intermédiaire et un diagnostic de mucoviscidose confirmé par la présence d'une mutation connue sur chaque allèle du gène ou la mise en évidence de l'anomalie fonctionnelle de la protéine *CFTR* par la mesure différentielle de potentiel transépithélial. La maladie peut toucher un ou plusieurs organes. La fonction pancréatique exocrine est généralement conservée et l'atteinte pulmonaire moins sévère que dans la forme classique.

3.4 Manifestations cliniques

L'atteinte pulmonaire est certainement l'atteinte la plus connue de cette pathologie, mais contrairement aux idées reçues la mucoviscidose ne touche pas uniquement les poumons. Elle affecte de nombreux autres organes tels que le pancréas, le tractus gastro-intestinal, le foie ou encore l'appareil reproducteur.

3.4.1 Manifestations respiratoires

L'infection pulmonaire chronique entraînant une insuffisance respiratoire est la principale cause de décès et le principal aspect de la maladie impactant sur la qualité de vie(30). L'atteinte respiratoire résulte de trois phénomènes liés les uns aux autres : obstruction, inflammation et infection.

Les infections broncho-pulmonaires sont fréquemment retrouvées et conditionnent l'évolution de la maladie et in fine le pronostic vital. Elles doivent être limitées au maximum, et traitées au plus vite afin de limiter l'atteinte pulmonaire. *Staphylococcus aureus* et *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus fumigatus* sont des agents pathogènes fréquemment rencontrés au niveau bronchique(31)(30).

L'absence de *CFTR* ou sa fonction altérée se traduit par une teneur en eau plus faible dans le liquide périciliaire et donc par une muqueuse anormalement dense. En outre, une hyperréabsorption sodique réduit l'hydratation et augmente la densité du mucus bronchique. Les sécrétions visqueuses consécutives à ce processus complexe finissent par entraver l'activité ciliaire et leur mécanisme de clairance.

La symptomatologie n'est pas spécifique. Il est retrouvé des symptômes à type de toux chronique avec une expectoration purulente et visqueuse (reflet de l'encombrement bronchique), bronchites ou des bronchiolites (chez le nourrisson) et l'évolution se fait par poussées successives liées aux infections broncho-pulmonaires. L'hémoptysie et le pneumothorax sont aussi présents, ils nécessitent une consultation au CRCM voire même une hospitalisation.

3.4.2 Manifestations digestives

3.4.2.1 Atteintes pancréatiques

Insuffisance pancréatique exocrine : la modification de la protéine CFTR génère un appauvrissement des sécrétions pancréatiques en eau et bicarbonates. Elles sont plus visqueuses, entraînant une obstruction des canaux pancréatiques. La lipase, la trypsine et la chymotrypsine sont insuffisamment sécrétées, il y a donc une mauvaise digestion et une malabsorption des graisses et des protéines(32). Cette insuffisance pancréatique est délétère sur l'état nutritionnel des patients. Malgré un appétit conservé voire augmenté, les malades ont un retard staturo-pondéral ainsi qu'une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en acides gras essentiels. Les symptômes apparaissent lorsque 98% de la fonction pancréatique a disparu. Une stéatorrhée est observée, accompagnée de douleurs abdominales, de ballonnements et de prolapsus rectal(32).

Insuffisance pancréatique endocrine : l'apparition du diabète survient principalement chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine. Les îlots de Langerhans, finissent par être touchés, de par leur mauvaise vascularisation (due à la fibrose et à la dégénérescence graisseuse du pancréas). Des anomalies fonctionnelles de la sécrétion d'insuline conduisent aussi au diabète insulino-prive(33). Chez certains patients la fonction pancréatique exocrine peut être conservée mais des poussées de pancréatite aiguë peuvent être fréquentes, en particulier chez le jeune adulte.

3.4.2.1 Atteintes intestinales

Le mucus est également épaissi et déshydraté au niveau intestinal, ayant pour conséquence d'altérer ses propriétés lubrifiantes. Il en découle une obstruction entraînant des manifestations de type syndrome d'obstruction intestinale distale, iléus méconial ou constipation.

Le syndrome d'obstruction intestinale distale (SOID) est caractéristique de la mucoviscidose. Il est dû à une accumulation de selles et de mucus dans la partie haute des intestins plus précisément au niveau du caecum et de l'iléon terminal.

L'iléus méconial est une occlusion intestinale néonatale due à l'accumulation de méconium épaissi au niveau de la valvule de Bauhin (située à l'extrémité de l'iléon). Il est révélateur de la mucoviscidose chez les nourrissons dans 15 % des cas(34).

La constipation, le prolapsus rectal, sont également des complications intestinales.

3.4.2.2 Atteintes hepato-biliaires

La protéine *CFTR* est exprimée dans les cellules épithéliales des voies biliaires et régule le flux biliaire indépendant des acides biliaires. Le défaut des canaux chlore lié à la mutation de la protéine *CFTR*, entraîne la formation de bouchons muqueux dans les voies biliaires, pouvant provoquer une maladie hépatique obstructive. Les voies biliaires obstruées, la cytotoxicité directe de la bile et des acides biliaires ainsi que la stimulation des cytokines proinflammatoires et profibrogéniques entraînent le développement de lésions hépatiques, et des évolutions telles qu'une cirrhose, une hypertension portale ainsi qu'une insuffisance hépato-cellulaire, peuvent apparaître. Ces complications surviennent chez une minorité de patients, mais ne sont pas rares(30).

3.4.2.3 Atteintes du tube digestif supérieur

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est retrouvé chez presque 25 % des patients (populations pédiatriques et adultes confondues). Les mécanismes responsables sont peu connus et le RGO pourrait être la conséquence de la dégradation pulmonaire. Il peut également s'expliquer par une relaxation inappropriée du sphincter de l'œsophage et il est favorisé par la distension thoracique et la toux. Le RGO augmente les pertes digestives (de par les régurgitations) et diminue les ingesta suite aux dysphagies. Les troubles respiratoires entraînent une augmentation des besoins en énergie pour le travail ventilatoire et une diminution des ingesta suite à l'anorexie engendrée. L'état nutritionnel est donc dégradé, et le patient peut devenir malnutri. Il est également possible que le RGO aggrave la fonction respiratoire(33).

3.4.2.4 Atteintes nutritionnelles

L'insuffisance respiratoire chronique, la malabsorption des graisses ainsi qu'un métabolisme de repos supérieur à la normale sont responsables des carences nutritionnelles. Les patients présentent des carences en vitamines liposolubles (A, D, E et K), une hypolipidémie associée

à une diminution des triglycérides et du cholestérol(35). Des carences en oligo-éléments (fer, zinc, magnésium, sélénium) sont également possibles.

3.4.3 Manifestations endocriniennes

3.4.3.1 Diabète

Le diabète est la complication endocrinienne la plus fréquente et est due à une fibrose pancréatique progressive, entraînant la destruction des îlots de langerhans. Le diabète lié à la mucoviscidose présente des caractéristiques qui le différencient du type 1 et du type 2 : il provient d'une sécrétion réduite d'insuline, mais également de la résistance à l'insuline, en particulier pendant les périodes aiguës d'exacerbations pulmonaires. La prévalence commence à augmenter après l'âge de 10 ans et atteint 40 à 50 % chez les patients âgés. Un bon contrôle de l'hyperglycémie réduit le nombre d'exacerbations et ralentit la progression de l'atteinte pulmonaire(30).

3.4.3.2 Atteintes ostéo-articulaires

L'atteinte osseuse liée est apparue parallèlement à l'augmentation progressive de la survie. Entre 10 et 15 % des patients, présentent une faible densité minérale osseuse et sont à risque d'ostéopénie, l'ostéoporose et les fractures vertébrales. Le risque est lié à la malnutrition, à un faible IMC (indice de masse corporelle), à la sévérité de la maladie et une variété d'autres facteurs, tels que l'absorption réduite de la vitamine D et du calcium (de par l'atteinte pancréatique), des faibles taux de vitamine K, l'augmentation du renouvellement osseux(30). Différentes manifestations ostéo-articulaires peuvent être observées : mono ou poly-arthrites, ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique (OAHP), ostéoporose, rachialgies.

3.4.3.3 Atteintes génitales

Chez ces patients, la puberté est retardée et cela pour les deux sexes.

Chez la femme, l'appareil génital ne présente pas d'anomalie morphologique mais l'épaississement de la glaire cervicale provoque une diminution de la fertilité. Les femmes ne sont pas stériles et peuvent donc être enceinte (le désir de grossesse nécessite tout de même une évaluation de l'état respiratoire et nutritionnel de la patiente, ainsi qu'une discussion avec un médecin spécialisé)(35).

Les hommes sont stériles dans plus de 95 % des cas, en raison d'une azoospermie obstructive par atrésie bilatérale des canaux déférents. Néanmoins, la spermatogenèse reste active(35).

3.4.3.4 Croissance

Il a été observé chez des enfants atteints de mucoviscidose, un retard de la poussée pubertaire (réduisant la vitesse de croissance) et une diminution de la sécrétion de GH (Growth Hormone) après des stimuli appropriés. Bien que les troubles de la croissance

soient en partie dus à la malnutrition, la gravité de la maladie, il est suggéré que la protéine *CFTR* soit impliquée dans la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance(35).

3.4.4 Autres manifestations

3.4.4.1 Atteinte oto-rhino-laryngologique (ORL)

Les patients sont souvent atteints d'affections rhino-sinusiennes, de par la mauvaise qualité du mucus dans les sinus, comme dans les bronches. L'inflammation et l'infection chronique mènent à une sinusite chronique puis à une polypose nasale.

3.4.4.2 Atteinte cardiaque

La protéine *CFTR* se trouve également présente au niveau des cellules musculaires cardiaques. Les patients peuvent souffrir d'hypertension artérielle pulmonaire, de troubles de la perfusion myocardique, de myocardiopathies non obstructives ou encore de lésions de fibrose myocardique(28).

3.4.4.1 Atteinte des glandes sudoripares

Le dysfonctionnement de la protéine *CFTR* conduit à une sécrétion de sueur riche en chlorure de sodium et en eau du fait d'un gradient électrochimique inversé par rapport aux cellules bronchiques. Lors d'un effort ou en cas de fortes chaleurs, les patients peuvent se déshydrater par perte de sels.

Afin d'appréhender les pratiques de prescriptions hors AMM, au sein de la population pédiatrique, atteinte de mucoviscidose, nous avons mené l'étude EOPHA présentée ci-dessous, à l'échelle du réseau de santé Muco-Ouest.

4. L'étude EOPHA

Un travail préliminaire, centré sur le CRCM pédiatrique du CHU de Rennes a été initié à la suite d'une demande soumise par le médecin responsable. Celui-ci souhaitait connaître les réelles situations hors AMM, propres à la pathologie de la mucoviscidose et plus précisément au sein de la filière pédiatrique. L'objectif premier était de réaliser un état des lieux des pratiques au sein du CRCM.

Les résultats de cette étude initiale ont été présentés aux différents CRCM composants le réseau Muco-Ouest. Ce réseau recouvre géographiquement les régions Bretagne, Centre Val de Loire et Pays de la Loire et a pour objectif de contribuer à l'amélioration des pratiques professionnelles et de la prise en charge globale des patients atteints de mucoviscidose (grâce à leurs actions dans les domaines des soins, de la recherche et de la santé publique)(36).

Ce travail mettait en évidence la nécessité de poursuivre l'étude et d'étendre la cohorte afin d'être le plus exhaustif possible. La synthèse des résultats préliminaires ayant été accueillie

avec succès, une extension de l'étude préliminaire a été souhaitée par le réseau : c'est là que l'étude EOPHA (Etude Observationnelle des Prescriptions hors AMM au sein du réseau muco ouest) est née. Les CRCM pédiatriques de ce réseau, ayant participé à l'étude sont récapitulés dans le tableau suivant (Tableau 3) et leur acronyme utilisé dans les résultats de l'étude, y sont également représentés. L'étude, coordonnée par le CHU de Rennes, bénéficie et respecte la méthodologie MR-004 et le projet de recherche a également été soumis aux membres du comité d'éthique (avis favorable).

Tableau 3 – Présentation des CRCM pédiatriques du réseau Muco-Ouest

CRCM pédiatrique	Acronyme utilisé
Angers – Le Mans	A
Lorient	L
Nantes	N
Rennes	Re
Roscoff	Ro
Saint-Brieuc	S
Tours	T
Vannes	V

L'ensemble de l'étude EOPHA et les résultats associés sont présentés dans la 2^{ème} partie en format article.

PARTIE II : ARTICLE

International Journal of Clinical Pharmacy

Off-label and unlicensed prescriptions in children with cystic fibrosis: a cross sectional study in a French healthcare network

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Off-label and unlicensed prescriptions in children with cystic fibrosis: a cross sectional study in a French healthcare network
Article Type:	Research Article
Keywords:	Clinical pharmacy; paediatrics; cystic fibrosis; off-label prescribing; unlicensed prescribing
Corresponding Author:	Anne-Laure Leroy, Ph.D CHU Rennes: Centre Hospitalier Universitaire de Rennes Rennes, FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHU Rennes: Centre Hospitalier Universitaire de Rennes
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Anne-Laure Leroy, Resident
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Anne-Laure Leroy, Resident Eric Deneuveille, Medical Doctor Elise Vene, Pharmacist Hélène Dumas, Pharmacist Fabienne Aubin, Pharmacist
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	

Abstract

Background

More than 50 % of drugs prescribed for children and adolescents have not been subject to a specific evaluation and authorization to these population. In particular, for cystic fibrosis, doctors have to prescribe according to specific protocols, sometimes off-label or unlicensed.

Aim

To carry out an inventory of off-label practices (number of prescriptions, drugs, reason for off-label) and unlicensed uses in pediatric cystic fibrosis and to determine the prevalence and nature of off-label and unlicensed prescribing. To justify these practices or propose therapeutic alternatives in the market authorization.

Method

The study is a retrospective observationnal, cross sectional, study conducted in pediatrics patients with cystic fibrosis, followed in the western region of France (8 centers). Collection of the last prescription of 2019 for each outpatient of each center, and pharmaceutical analysis, to categorized off-label, unlicensed or on-label medicine products by reference to the summary of product characteristics. Main outcome measures : proportions of off-label/unlicensed prescriptions, number of patients, proportions of off-label/unlicensed prescriptions by age group, by therapeutical class and by centers. To justify practices and to propose on-label therapeutic alternatives, a literature search was achieved.

Results

A total of 331 patients were included (median 9,3 years old) and 3126 prescription's lines were analyzed. The majority of the medicines products were prescribed on-label (n=1578, 50,5%), followed by off-label uses (n=1267, 40,5%) and unlicensed (n=137, 4,4%) medicines. Only 29 patients did not receive a single off-label or unlicensed medication (8,8 %). Dosage was the primary reason for off-label use (n=999, 78,8%), followed by the indication (n=530, 41,8%) and the age (n=236, 22,5%). Alimentary tract and metabolism, respiratory system and general anti-infectives for systemic use medicines products represented the most widely prescribed ATC classes. Alimentary tract and metabolism, general anti-infectives for systemic use and blood and hematopoietic organs medicines were the ATC classes most prescribed off-label. The off-label situations in the context of cystic fibrosis have been identified, by comparison with the guidelines. Many molecules were prescribed outside the market authorization, by adaptation to the characteristic physiopathology of the disease.

Conclusion

This study is the first one to conclude about practices in children with cystic fibrosis. This investigation demonstrates a high prevalence of off-label uses (40,5 %). This work confirms the necessity of doing additional research to standardize pediatric prescribing guidelines. Research in pediatrics must be improved and increased to better secure these prescriptions.

Introduction

Legislation on medicinal products in the European Union (EU) regulates the market access of these products by setting standards of safety, quality and efficacy. The aims of this are to protect public health and to protect the free movement of medicinal products. The terms under which a medicinal product can be used safely and effectively are established during the marketing authorization procedure. These terms can be found in the Summary of Product Characteristics (SPC)(37). In facts, drugs are not always used in accordance with these terms described, they may be used off-label. A prescription outside the Marketing authorisation (MA) is an use outside of the terms established in the summary of product characteristics (SPC). For example, this could be the use for a different indication, a different dosage, dosing frequency or duration of use, use of a different method of administration, or use by a different patient group (children instead of adults)(37). The French National Agency for the Safety for Medicines and Health Products (ANSM) set down regulation on off-label called Compassionate prescribing framework (CPC) which allows licensed medicines to be used in indications not validated in the MA(14).

In the scientific literature, the classification of off-label prescriptions according to *Turner et al* is the most validated and defines two terms: “off-label” (OL) and “unlicensed” (UL) uses(11).

In Europe, more than 50% of medicines prescribed for children and adolescents have not been subject to an evaluation and authorization for an administration to these groups of age. The narrowness of the target market, the heavy investment required, the profitability probably not guaranteed as well as the difficulty in particular of carrying out research work in children do not encourage pharmaceutical companies to undertake clinical trials in these classes of age. However, more than 20% of Europeans in 2010 are children, representing more than 100 million people...(38) For some diseases or disorders, in particular serious pathologies, children do not benefit from treatments adapted to their age. Doctors are often led to prescribe to children, drugs authorized for adults, by empirically adapting the dosage or with the help of protocols. This is the case in the context of cystic fibrosis.

We know that off-label use in children is common. Recents reviews of the literature, carried out within the pediatric population, reports a proportion of OL uses varying from 3% to 95 % of prescriptions(16)(39). To our knowledge, no study, which evaluates these uses (OL and UL) in the paediatric population with cystic fibrosis, has been published. No description was published to provide the context of these uses.

The aim of this study was to carry out an inventory of off-label practices (number of prescriptions, drugs, reason for off-label) and unlicensed uses in pediatric cystic fibrosis and to determine the prevalence and nature of OL and UL. The secondary objective was to justify these practices or propose therapeutic alternatives in the market authorization (if applicable).

Method

Study design

The study called EOPHA (“Etude observationnelle des prescriptions hors AMM au sein du réseau muco ouest”) is a retrospective, multicentric, cross-sectional study.

Resource and competence centers for cystic fibrosis (pediatric) present in the muco-ouest organization (western region of France) were included in the study. It represented 8 centers. A collection of the last prescription of 2019 for each outpatient of each center was made. The demographic data were collected included only age (date of birth) and weight. The following information regarding medicine use was gathered: proprietary drug, International Non Proprietary name (INN), form, indication, dosage, route of administration. Patients were excluded if they were 18 years of age. Data were entered and analyzed completely anonymously. The methodology of the study was validated by the University Hospital of Rennes (in accordance with the methodology MR-004) and the research project was also submitted to the members of the ethics committee (favorable opinion). The parents (and adolescents) were notified of the study.

Data collection and analysis

We classified the uses according to the classification by *Turner et al*: “off-label” and “unlicensed” uses(11).

Prescriptions and uses characterized as “off-label” (OL) describe the use of a medicinal product in situations not covered by the MA, such as administration of a higher dose, indications not described in the MA, administration outside the age group described, other routes of administration not described and when the drug is contraindicated.

Prescriptions and uses called “unlicensed” (UL) (or without MA) include imported medicines, modified existing specialties such as preparations made extemporaneously obtained from a modified licensed medicine, drugs used before obtaining MA. We carried out a pharmaceutical analysis, and the drugs used were categorized OL, UL or not, by reference to the SPC. The analysis by proprietary drug was performed (not by INN), considering that each specialty has a MA. As the analysis was based on paper prescriptions only (no access to patient’s medical records), the indication for use was identified for all medications ordered, based on an interview with a referring doctor.

The following prescriptions were counted in the number of lines of prescriptions on each prescription and then excluded from our analysis: dietetic foods intended for specialist medical purposes, food supplements, medical devices such as inhalation chambers, gastrostomy button, compresses.

According to the classification of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, patients were grouped as following : neonates (0 days to 27 days), infants (28 days to 23 months), child (2 years to 11 years), and adolescent (12 years to 18 years)(2).

All medicinal products were categorized according to the International Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC).

The primary endpoint of the study was the prevalence of OL and UL prescriptions, reported

as both the percentage of total medication orders written OL and UL and the percentage of patients who received at least one OL and UL medicines, by age range. Secondary endpoints were the identification of patient age groups, therapeutic classes and medicines products (proprietary product) most often associated with off-label or unlicensed prescriptions and their nature(s) : identification of practices. Tertiary outcomes was to compare the results of the different centers and define different uses, protocols (if applicable). For this purpose, a comparison of the centers by comparing the proportions of prescriptions in ATC class as well as the proportions of off-label prescriptions was carried out. A descriptive analysis of each center was also performed.

To justify these practices, in the context of cystic fibrosis, we achieved a literature search (use of Medline Data base, Google Scholar, UpToDate, using an appropriate request for each of them and if applicable with the most appropriate mesh terms). To propose on-label therapeutic alternatives, we carried out a search for pediatrics labeled medicine in the French national formulary « Theriaque » and the literature.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to assess patient demographics and indices related to the prevalence of off-label and unlicensed prescribing. Counts and proportions described qualitative variables. Quantitative variables were described by mean, standard deviation, minimum and maximum.

In the context of comparisons: Student's t test or Mann-Whitney's test if necessary were used to compare quantitative variables and Chi² test or Fisher's exact test if necessary were used to compare qualitative variables. A p-value < 0,05 was taken to indicate a statistically significant association.

All analyses were realized using Excel® software.

Results

Patient's characteristics

A total of 331 patients were included in the study. The age range was 1 month – 18 years old (median 9,3 years old). The largest age group was children 2 to 11 years (179 patients, representing 54,1% of the study patients), followed by adolescents (n=121, 36,5%) and infants (n=31, 9,4%). There were no neonates included in this study (Table 4). The age distribution within the included population is shown in Figure 4.

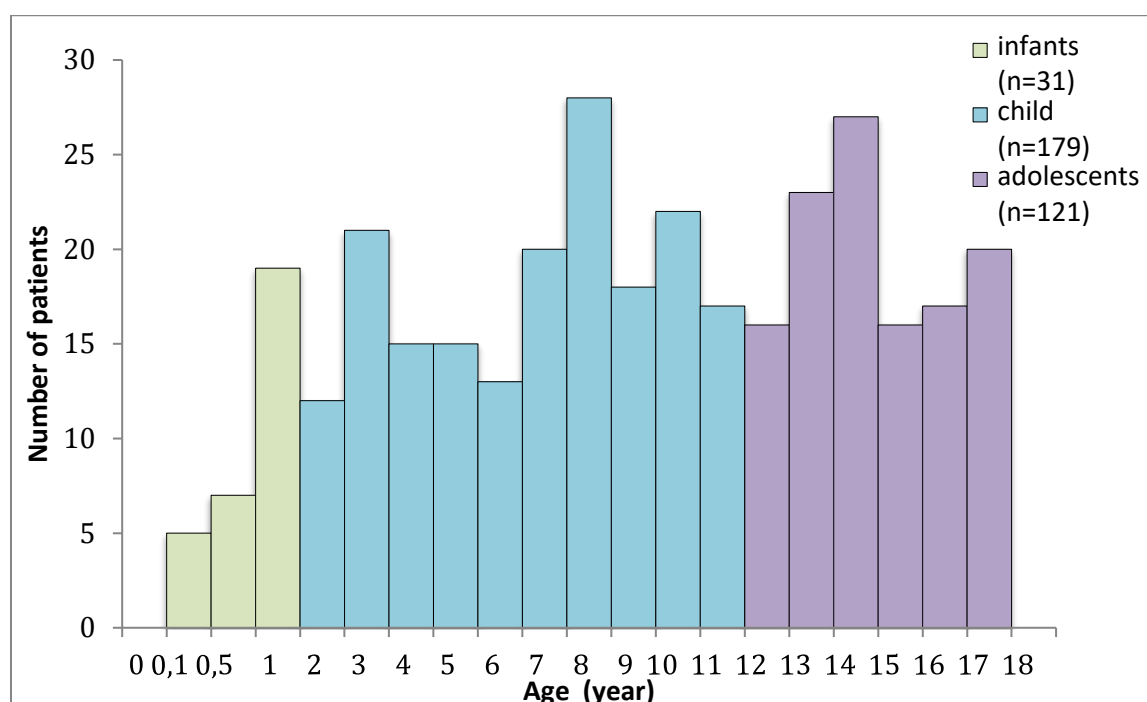


Figure 4 - Age distribution of the population of the study

Table 4 – Off-label and unlicensed prescriptions by patient age group

Age	Number of patients studied (%)	Number of patients with ≥ 1 off-Label medicines products (%)	Number of patients with ≥ 1 unlicensed medicines products (%)
Neonates (0-27 days)	0	/	/
Infants (28 days-23 months)	31 (9,4%)	22 (71,0%)	21 (67,7%)
Child (2-11 years)	179 (54,1%)	165 (92,2%)	93 (51,9%)
Adolescents (12-18 years)	121 (36,5%)	115 (95,0%)	23 (19,0%)

A total of 3126 prescription's lines (range of medicines) were analyzed, with an average of 9,4 prescription's lines for each patient (standard deviation SD 4,5). A total of 232 different proprietary drugs were prescribed.

Off-label and unlicensed uses

Concerning uses, 1578 prescription's lines were on-label (50,5%), 1267 were off-label (40,5%) and 137 were unlicensed (4,4%)(Table 5). The remaining 144 others were dietetic foods intended for specialist medical purposes, food supplements, medical devices, not included after in the analysis. Only 29 patients did not receive a single off-label or unlicensed medication (8,8%). This means that over 91% of patients in this study received at least one drug prescribed outside of the MA (or without MA). The following results are summarized in Table 4: adolescents were the age group that received the most off-label prescriptions, and neonates who received the most unlicensed medicines products. Indeed, 95% of adolescents received at least one off-label medication and 19% of them received at least one unlicensed medication. For children, 92% of them received at least one off-label medication and 52%

received at least one unlicensed medication. Finally, 71% of infants received at least one off-label medication and 68% of them received at least one unlicensed medication.

With regard to off-label prescriptions, there were no significant differences between the different age groups (χ^2 test). On the other hand, regarding unlicensed prescriptions, there is a significant difference between the different age groups in the proportion of patients having received at least one unlicensed prescription. Adolescents appear to receive less unlicensed medication ($p < 0,001$).

There are different reasons for being off-label (or unlicensed), so it is necessary to look more closely at the cause of the off-label prescription, as shown in Table 5. Dosage was the primary reason for off-label use ($n=999$, 78,8% of the off-label prescriptions), then the indication ($n=530$, 41,8%), the age ($n=236$, 22,5%), the length of treatment ($n=86$, 6,8%), other routes of administration ($n=51$, 4%), the weight ($n=30$, 2,4%) and the last, the regulatory ($n=10$, 0,79%). It should be noted that for the same prescription, there could be several reasons for an off-label use.

Table 5 – Typology and proportion of prescriptions in the different drugs uses categories

License status	Typology	Number of prescriptions (%)
On-label		1578 (50,5%)
Off-label		1267 (40,5%)
	Dosage	999 (78,8%)
	Indication	530 (41,8%)
	Age	286 (22,5%)
	Duration of treatment	86 (6,8%)
	Other routes of administration	51 (4,0%)
	Weight	30 (2,4%)
	Regulatory	10 (0,79%)
Unlicensed		137 (4,4%)
	Medicine preparations obtained from a modified licensed medicine	113 (82,5%)
	Use before market authorization	24 (17,5%)

Categorization of uses by drug and therapeutic class

The most prescribed ATC group medicines were the class A- Alimentary tract and metabolism medicines products (44,5% of prescriptions, $n=1391$). This class includes molecules such as PPIs (proton pump inhibitors) (e.g. omeprazole, esomeprazole) as well as hepatobiliary therapies (ursodeoxycholic acid). The second most prescribed ATC class was the R- Respiratory system (22,6%, $n=706$) which includes drugs for obstructive airway syndromes (e.g. salbutamol, salmeterol/fluticasone, montelukast), antihistamines for systemic use or other drugs of the respiratory system (lumacaftor/ivacaftor, ivacaftor). Then the ATC class J- general anti-infectives for systemic use (11% of prescriptions, $n=346$), the class B- blood and hematopoietic organs (7,1%, $n=222$) which includes most frequently phytonadione. The others class, such as class D- dermatological medicines (0,7%, $n=21$),

class H- systemic hormones excluding sex hormones (0,6%, n=19), class M- muscles and skeleton (0,4%, n=11), class S= sensory organs (0,16%, n=5), class C- cardiovascular (0,1%, n=3), class V- various (0,06%, n=2), class P- pest control products, insecticides and repellents, and class G- genito-urinary system and sex hormones (respectively 0,03%, n=1) are in the minority (Figure 5).

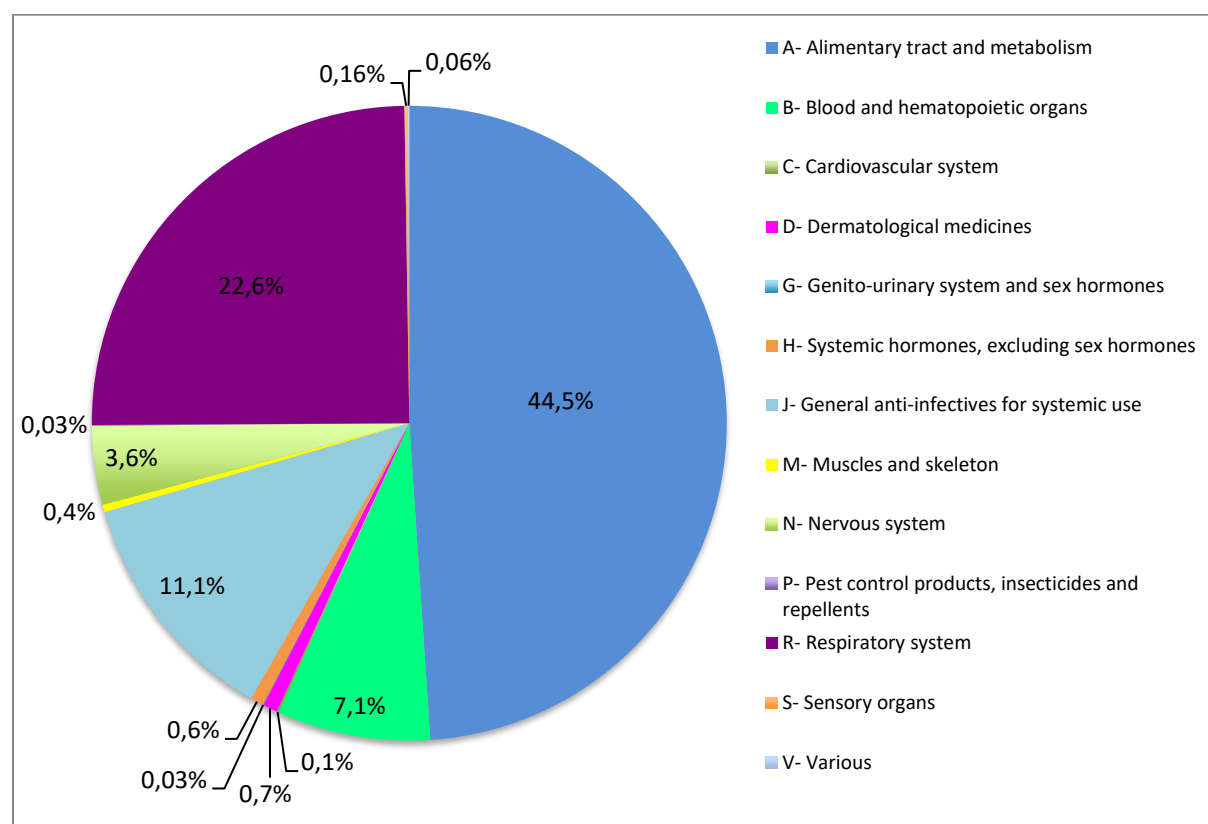


Figure 5 - Percentage of prescriptions by ATC class

As it can be observed in Figure 6, the most prevalent ATC class prescribed off-label is the class A- Alimentary tract and metabolism (62% of off-label prescriptions), followed by class J- general anti-infectives for systemic use (with 55,5% of OL prescriptions), class B- blood and hematopoietic organs (42,8% of OL prescriptions), class D- dermatological medicines (38,1%).

In terms of quantitative comparison, there is a significant difference in the proportion of off-label by ATC class at alpha risk 5% : a link between the percentage of off-label use and the ATC class can be demonstrated ($p < 0.001$).

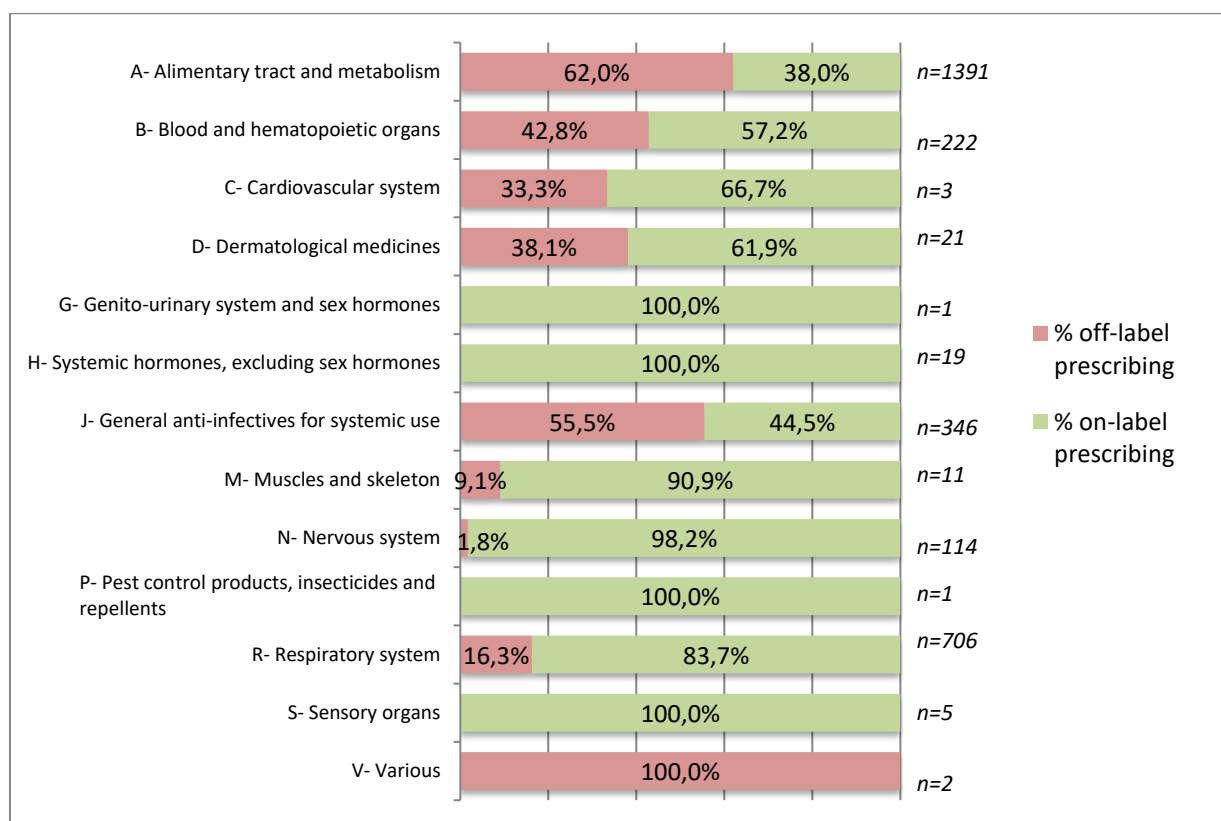


Figure 6 – Off label prescribing by ATC class

Uses noted in the context of cystic fibrosis, in pediatrics

The off-label situations in the context of cystic fibrosis were identified through the PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins), by comparison with the guidelines (SPC)(40). In France, the national protocols of diagnosis and care (PNDS) are referentials of good practice concerning rare diseases, it explains the optimal diagnostic and therapeutic management and the care pathway of a patient with a given rare disease. The following table summarizes all these molecules, by ATC class (Table 6). Many molecules are prescribed outside the MA, by adaptation to the characteristic physiopathology of the disease.

For example, proton pump inhibitors are used in exocrine pancreatic insufficiency, potentiating the absorption of pancreatic extracts by increasing the pH in the duodenum (the pharmacokinetic data of CREON® confirms this: the release of pancreatic enzymes is total, in 15 minutes at pH 8, compared to 75 to 100% at pH 6 in 1 hour).

Due to the malabsorption of fat-soluble vitamins, the prescription of vitamins (A, D, E, K) is important and consequently the number of these specialties with OL uses is important, due to the dosage, the indication sometimes not adapted to pediatrics and to the specialties (for vitamin D or K for example).

Antibiotic therapy has a primordial place in the treatment of respiratory manifestations given the major role of infection in the deterioration of the pulmonary condition. This is why this therapeutic class is frequently prescribed and leads to be prescribed outside the MA. Prescriptions are often out of line due to high doses, longer than normal treatment duration, and specialties that are often not authorized in pediatrics. Azithromycin is prescribed not for

its antibacterial properties but as an anti-bronchial inflammatory agent in bronchial hyperreactivity and is in 100% of the cases out of MA for these reasons.

Palivizumab (Synagis®) is a humanised monoclonal antibody directed against the RSV (Respiratory syncytial virus), used in this case in preventing hospitalisation and mortality due to RSV infection in children with cystic fibrosis.

Table 6 - Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

	INN (international non-proprietary name)	Commercial names	Total prescriptions lines	Number of off-label prescriptions (%)	Off-label typology	Details
ATC Class A – Alimentary tract and metabolisme						
ATC A02	Esomeprazole	INEXIUM® 10 mg oral	25	20 (80%)	Indication (83%), duration of treatment (54%), age (17%), dosage (17%)	To improve the absorption of pancreatic extracts and fats, used in the long term, at high dosages (sometimes corresponding to adult doses or over it). The INEXIUM® 20 mg and 40 mg dosage forms are approved for use in pediatric population over 12 years and/or adults and MOPRAL® 10 mg is approved for use over 1 year.
		INEXIUM® 20 mg oral	24	24 (100%)		
		INEXIUM® 40 mg oral	5	4 (80%)		
	Omeprazole	MOPRAL® 10 mg oral	18	15 (83,3%)	Indication (87,1%), duration of treatment (61,3%), age (3,2%), dosage (1,6%)	
		MOPRAL® 20 mg oral	44	41 (93,2%)		
	Pantoprazole	INIPOMP® 20 mg oral	1	1 (100%)	Indication (100%), duration of treatment (100%)	
ATC A05	Ursodeoxycholic acid	CHOLURSO® 500 mg oral	14	5 (35,7%)	Dosage (100%)	Use in hepatobiliary disorders associated with cystic fibrosis, at doses lower than recommended.
		DELURSAN® 500 mg oral	13	4 (30,7%)		
		URSOLVAN® 200 mg oral	22	9 (40,9%)		
ATC A06	Macrogol	COLOPEG® oral	2	2 (100%)	Age (63,6%), dosage (27,3%), duration of treatment (36,4%)	To manage intestinal disorders: constipation or intestinal obstruction syndrome, on a long-term, at high doses (depending on age). COLOPEG® is approved for adults and FORLAX® 10 g 8 years old.
		FORLAX® 4 g oral	33	7 (21,2%)		
		FORLAX® 10 g oral	20	2 (10,0%)		

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

ATCA09	Pancreatin and pancreas powder	CREON® 5000 U oral	29	5 (17,2%)	Dosage (97,1%), age (2,9%)	Treatment of exocrine pancreatic insufficiency at high daily and/or per-meal doses, higher than recommended. EUROBIOL® 40000 U is approved only from adolescence.
		CREON® 10000 U oral	94	27 (28,7%)		
		CREON® 25000 U oral	173	86 (49,7%)		
		EUROBIOL® 12500 U oral	24	9 (37,5%)		
		EUROBIOL® 25000 U oral	44	25 (56,8%)		
		EUROBIOL® 40000 U oral	32	22 (68,8%)		
ATCA11	Alpha-tocopherol	TOCO® 500 mg oral	138	122 (88,4%)	Dosage (100%), indication (44,7%)	In the case of malabsorption of fat-soluble vitamins, supplementation with vitamin E for prophylactic purposes, with non-daily dosages (e.g. once or twice a week).
		DIFRAREL E® 50 mg oral	1	1 (100%)		
		VEDROP 50 mg/mL oral	14	5 (35,7%)		
		VITAMINE E PROVEPHARM® 100 mg/2 ml injectable	5	4 (80%)		
	Cholecalciferol	UVEDOSE® 100000 UI oral	237	154 (65,0%)	Dosage (100%), indication (61,6%)	In the case of malabsorption of fat-soluble vitamins, supplementation with vitamin D, with higher dosages (e.g. once a fortnight, once a month).
		ZYMA D® 10000 UI/mL oral	13	3 (23,1%)		
		ZYMA D® 80000 UI/mL oral	10	1 (10,0%)		
		ZYMA D® 200000 UI/mL oral	1	1 (100%)		
	Vitamin A	A313® 50000 UI oral	139	127 (91,4%)	Dosage (99,2%), indication (43,9%), age (10,6%)	In the case of malabsorption of fat-soluble vitamins, supplementation with vitamin A for prophylactic purposes with lower dosages, or for a curative indication at higher dosages.
		VITAMINE A PROVEPHARM® 100000UI/2 mL	5	5 (100%)		
	Combination of several vitamins, oligoelements	BETASELEN® oral	1	1 (100%)	Dosage (90,1%), duration of treatment (1,2%), age (8,6%)	In the case of malabsorption of fat-soluble vitamins, supplementation with higher dosage. UVESTEROL ADEC® is approved for neonates and infants only.
		HYDROSOL POLYVITAMINE® oral	19	18 (94,7%)		
		UVESTEROL ADEC® oral	75	62 (82,7%)		
ATCA12	Oligoelements	GRANIONS SELENIUM® 0,96 mg/2mL oral	3	3 (100%)	Indication (100%), dosage (100%), age (100%)	Management of nutritional deficiencies, with lower dosages (e.g. once a week), with specialties having the MA only in adults.
		GRANIONS CUIVRE® 0,3 mg/2mL oral	1	1 (100%)		
		OLIGOSOL ZINC® oral	1	1 (100%)		

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

ATC Class B – Blood and hematopoietic organs						
ATC B02	Phytomenadione	VITAMINE K1® 2 mg/0,2 mL oral & inj	66	46 (69,7%)	Indication (100%), dosage (100%), age (100%)	Vitamin K supplementation for fat-soluble vitamin malabsorption. Authorized dosage form for the prevention of hemorrhagic disease of the newborn.
	Sodium chloride	NaCl 0,9%, 10%, 20% (various containers)	41	41 (100%)	Indication (100%), other routes of administration (100%)	Use in nebulization (hypertonic) in order to improve mucociliary clearance, or orally for a salt intake.
ATC B05	Zinc, copper, manganese, iodine, selenium	JUNIMIN® injectable	8	8 (100%)	Indication (100%), dosage (100%), other routes of administration (100%), regulatory (100%)	Use in the context of oral oligoelements supplementation at lower doses (e.g. every other day or every third day) and hospital reserve products.
ATC Class D – Dermatological medicines						
ATC D10	Zinc	GRANIONS DE ZINC® 15 mg/2 mL oral	2	2 (100%)	Indication (100%), dosage (12,5%)	In the context of malabsorption, zinc supplementation, sometimes at lower doses (e.g. once a week).
		RUBOZINC 15 mg oral	10	6 (60,0%)		
ATC Class J- General anti-infectives for systemic use						
ATC J01	Amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid	AMOXICILLINE ARROW® 500 mg/5 mL oral	1	1 (100%)	Weight (56,5%), dosage (43,7%)	Antibiotic therapy according to identified germs, at a higher dosage (from 10% to 50% compared to the usual doses). AUGMENTIN® 1 g and 500 mg are recommended to be used in children weighing more than 40 kg.
		AUGMENTIN® 1 g/125 mg oral	35	11 (31,4%)		
		AUGMENTIN® 500/62,5 mg oral	20	15 (75,0%)		
		AUGMENTIN® 100 mg/12,5 mg oral	32	19 (59,4%)		

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

Azithromycin	ZITHROMAX® 250 mg oral	61	61 (100%)	Dosage (100%), indication (100%), age (78,1%)	Prescribed as an anti-bronchial inflammatory agent in bronchial hyperreactivity, not as an antibiotic on a long-term basis, on average 3 times a week. The tablet form is only authorized for adults
	ZITHROMAX® 40mg/mL oral	12	12 (100%)		
Cefpodoxime	ORELOX® 100 mg oral	10	9 (90,0%)	Age (81,8%), dosage (18,2%)	Antibiotic therapy according to identified germs (often <i>Haemophilus influenza</i>) at high doses (between 10 and 15% higher than the usual dose). The tablet form is only authorized for adults.
	ORELOX® 40mg/5mL oral	3	2 (66,7%)		
Cefuroxime	ZINNAT® 250 mg oral	5	4 (80,0%)	Indication (83,3%), dosage (83,3%), duration of treatment (33,3%)	Antibiotic therapy according to identified germs (often <i>Haemophilus influenza</i>) in the context of pneumopathies, at high doses, for 14 days.
	ZINNAT® 125mg/5mL oral	3	1 (33,3%)		
	ZINNAT® 125 mg oral	1	1 (100%)		
Ciprofloxacin	CIFLOX® 500 mg/5 mL oral	3	2 (66,7%)	Duration of treatment (100%)	Bronchopulmonary infections due to <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , for 3 weeks of treatment.
	CIFLOX® 500 mg oral	6	1 (16,7%)		
Colistimethate sodium	COLOBREATHE® 1 662 500 UI Inhaling	9	1 (11,1%)	Indication (100%)	Prescribed here for anti-staphylococcal purposes, whereas the recommended indication is for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection.
Linezolid	ZYVOXID® 600 mg	3	2 (66,7%)	Age (100%)	Antibiotic therapy against MRSA (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>), authorized for use in adults only.

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

ATC J01	Roxithromycin	RULID® 50 mg oral	4	4 (100%)	Duration of treatment (62,5%), age (42,9%), dosage (12,5%)	Antibiotic therapy according to identified germs, sometimes at higher doses (10mg/kg/d), during 14 days, while the MA recommends not to exceed more than 10 days of treatment (for reasons of anomalies of the conjugation cartilage). The pharmaceutical form 150 mg is only authorized for adults.
		RULID® 150 mg oral	3	3 (100%)		
	Sulfamethoxazole/trimethoprim	BACTRIM® oral	9	7 (77,8%)	Age (81,8%), dosage (42,4%)	Antibiotic therapy according to identified germs (like <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>), sometimes at higher doses (that may exceed 2,5 times the recommended daily dose). Tablet forms are indicated for people over 12 years or adults.
		BACTRIM FORTE® oral	25	21 (84,0%)		
		BACTRIM® 40mg/mL + 8 mg/mL oral	9	5 (55,6%)		
ATC J02	Tobramycin	TOBI PODHALER® 28 mg inhaling	16	2 (12,5%)	Dosage (75,0%), age (25,0%)	Treatment of chronic pulmonary infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , but without any interruption. The usual cycle is an alternation of 28 days of treatment and 28 days of interruption.
		TOBI® 300mg/5mL inhaling	7	2 (28,6%)		
	Itraconazole	SPORANOX® 100 mg oral	11	2 (18,2%)	Dosage (100%)	Management of infection, colonization, by <i>Aspergillus fumigatus</i> , with doses higher than those recommended (500, 600 mg/d).
	Posaconazole	NOXAFIL® 100 mg oral	2	2 (100%)	Age (100%)	Management of infection, colonization, by <i>Aspergillus fumigatus</i> , with a pharmaceutical form authorized only for adults.

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

ATC J06	Palivizumab	SYNAGIS® injectable	3	2 (66,7%)	Indication (100%)	Prevention of severe lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants under 2 years who have not required treatment for bronchopulmonary dysplasia in the past 6 months or congenital heart disease.
	ATC Class R- Respiratory system					
ATC R01	Mometasone	NASONEX® 50 µg nasal	75	40 (53,3%)	Indication (85%), dosage (55,0%)	Treatment of nasal polyps in pediatrics, at dosages sometimes higher than recommended (one or more sprays, once to several times a day).
	Beclomethasone/formoterol	INNOVAIR NEXTHALER® 100/6 µg nasal	3	3 (100%)	Age (100%)	Management of asthma. Specialty indicated only for adults.
ATC R03	Fluticasone	FLIXONASE® 50 µg nasal	2	1 (50,0%)	Indication (100%)	Treatment of nasal polyps in pediatrics.
		FLIXOTIDE® 50 µg inhalation	20	3 (15,0%)	Indication (60,0%), age (40,0%)	Management of asthma, sometimes in infants under 1 year of age, at higher than recommended dosages (which may correspond to adult dosages).
		FLIXOTIDE DISKUS® 250 µg inhalation	2	2 (100%)		
	Fluticasone/salmeterol	SERETIDE® 50/25 µg inhalation	21	4 (19,1%)	Dosage (85,7%), age (28,6%), indication (14,3%)	Management of asthma, sometimes in children under 4 years old, at dosages higher than those recommended for the age group. SERETIDE DISKUS® 100/50 was used in severe asthma, although this form is not considered suitable for this indication.
		SERETIDE DISKUS® 100/50 µg inhalation	15	3 (20,0%)		
		SERETIDE® 125/25 µg inhalation	34	6 (17,7%)		
		SERETIDE® 250/25 µg inhalation	17	1 (5,9%)		

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

ATC R03	Salbutamol	VENTILASTIN NOVOLIZER® 100 µg inhalation	1	1 (100%)	Dosage (100%)	Management of acute asthma attacks, with dosages higher than recommended (maximum 8 doses per day).
		VENTOLINE® 100 µg inhalation	133	16 (12,0%)		
	Tiotropium	SPIRIVA® 18 µg inhalation	1	1 (100%)	Indication (100%)	Management of asthma, with a pharmaceutical form only authorized for the treatment of COPD (chronic obstructive pulmonary disease).
ATC R05	Désoxyribonucléase	PULMOZYME® 2500 U/2,5 ml inhalation	158	21 (13,3%)	Dosage (90,5%), age (9,5%)	Treatment of bronchial congestion, sometimes in patients under 5 years of age, and a dosage of once-daily but interrupted administration (e.g. 5 days a week).
	N-acetylcysteine	MUCOMYST® 200 mg oral	4	4 (100%)	Indication (100%), dosage (100%), duration of treatment (100%)	Prescribed for the treatment of constipation or distal intestinal obstruction syndrome at lower dosages and for longer than the recommended duration of use (dosage of one sachet per day, for 7 to 14 days)
ATC R07	Ivacaftor	KALYDECO® 75 mg oral	4	4 (100%)	Dosage (100%), weight (50,0%), age (25,0%)	As monotherapy in the treatment of cystic fibrosis patients with a cited mutation, sometimes for children under 6 years of age (or weighing less than 25 kg), at low dosages (equivalent to dosages when used in combination) with tezacaftor/ivacaftor.

Table 6 – Description of off-label drugs in the context of cystic fibrosis

		ATC Class V - Various			
ATC V06	Iron, copper, manganese, zinc, fluorine, cobalt, iodine, selenium, molybdenum	OLIGOELEMENTS AGUETTANT® injectable	2	2 (100%)	Age (100%), dosage (100%), other routes of administration (100%), regulatory (100%) Use in the context of oral oligoelements supplementation at lower doses, in children and adolescents. This is a hospital reserve products.

Concerning the unlicensed uses, they were medicine preparations obtained from a modified licensed medicine and uses before market authorization. Oral vitamin E (drinkable suspension) was the most unlicensed prescribed for the uses reason before MA (16,8%, n=23). As medicine preparations obtained from a modified licensed medicine, the most prescribed were the preparations (capsules) of NaCl 1 g or 500 mg, necessary to compensate the loss of salts especially in summer (78,8%, n=108).

Justification of practices

It was objectified that most of off-label practice was justified within the literature, some with a higher level of evidence than others. Table 7 summarizes the data collected for the 10 molecules most off-label prescribed.

Regarding the use of proton pump inhibitors, as an adjunct to pancreatic enzymes in an attempt to improve their efficiency, nutritional status, residual steatorrhoea by potentiating the absorption of pancreatic extracts (by raising the pH in the duodenum)(41)(42). This is a recommendation of the French national authorities and the PNDS(40)(43).

With regard to the use of pancreatic enzymes beyond the recommendations, no scientific justification has been found. Nevertheless, this practice appears to be common and it would appear that the recommended doses for pancreatic enzymes are not evidence-based, and are not appropriate for certain populations such as infants(44). These high dosages are certainly clinically appropriate and probably related to the number of meals taken by patients during the day.

Regarding the lower doses of ursodeoxycholic acid used, no bibliographic justification was found. It's possible to attribute this to a lack of adaptation to the patient's weights, in the absence of a decline in liver function.

Treatment of constipation is the same as in the general population. In this case, osmotic laxatives are used, they increase the hydration of the feces by provoking a call of water in the colonic lumen allowing to facilitate the elimination of the faeces. If the enema fails, in the treatment of distal intestinal obstruction syndrome, N-acetylcysteine (NAC, a mucolytic that dissolves meconium), can also be administered (administration preferably by rectal route)(45)(46).

Proper maintenance of nutritional status is paramount in cystic fibrosis, as it correlates with respiratory function and patient survival. Patients with pancreatic insufficiency are at risk for deficiencies in the fat-soluble vitamins A, D, E, and K (and oligoelements) due to multiple factors. Especially as in the acute inflammatory phases, pulmonary exacerbations, some vitamins are mobilized. A deficiency in these vitamins can lead to night blindness, ocular xerosis as dermatological manifestations (vitamin A), rickets, osteopenia, osteoporosis (vitamin D), peripheral neuropathy, myopathy, and hemolysis (vitamin E), coagulopathy and may also contribute to bone disease (vitamin K). That's why a supplemental vitamin therapy should begin after diagnosis and annual monitoring of serum Vitamin A, D, and E levels(47)(48)(40)(49).

A careful watch on the permanent hydro-sodic intake which must be increased in case of particular conditions (heat, sport, fever...) because of skin losses. The salt content of a

normal diet and of both breast milk and infant formula may well be inadequate to meet general nutritional requirements. It has been recommended that infants with cystic fibrosis who are fed breast milk or milk formula should normally be provided a sodium chloride supplement(47)(50). For use in nebulization of sodium chloride, prescriptions were not exhaustive enough, the usage was out of the field of the study and wasn't exploited.

Antibiotic therapy (and anti-infectives agents in general) has an essential place in the treatment of respiratory manifestations given the major role of infection in the deterioration of the pulmonary condition. According to the severity of the symptoms, condition of the patient and the susceptibility to antibiotics (depending on the micro-organism) determine the appropriate course of therapy. However, the pharmacokinetics are altered, penetration into lung tissue is difficult, and the presence of increasing antimicrobial resistance conditions the dosage. Cystic fibrosis can alter certain phases such as metabolism, a decreased protein binding, and elimination (increased clearance rates). The precise mechanisms remain to be elucidated and may be different for various drugs. Nevertheless, this variability leads to dose adjustments(40)(51)(52)(53). For example, because of the increase of the hepatic clearance of sulfamethoxazole in cystic fibrosis due to accelerated acetylation, and because of the acceleration of renal clearance of trimethoprim (by unknown mechanisms), the dose of oral trimethoprim-sulfamethoxazole for these patients should be increased(54).

About the itraconazole, no literature data were found to support higher than recommended dosages. The probable hypothesis remains adaptation according to the clinical and mycological response.

Concerning azithromycin prescribed as an anti-bronchial inflammatory agent in bronchial hyperreactivity, not as an antibiotic. Azithromycin is a macrolide antibiotic with antimicrobial, anti-viral, anti-inflammatory and immunomodulatory properties(55)(56). Azithromycin has a long half-life (2 to 4 days in adults) and a high intracellular concentration (with high tissue penetration) which explains this treatment regimen with low doses spaced over time. Azithromycin has also been reported to inhibit the release of pro-inflammatory mediators, to limit the pulmonary influx of neutrophils, to regulate mucus secretion, and to alter the formation of the *Pseudomonas aeruginosa* biofilm(56).

Azithromycin reduces the number of exacerbations and antibiotic courses in cystic fibrosis patients, often with the added benefit of improving the patient's nutritional status(57)(58)(56)(59). Chronic azithromycin use in patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* seems to reduce lung function decline(57).

Nasal polyposis is a significant problem affecting many people with cystic fibrosis and studies showed a high incidence of nasal polyps in older children (high incidence around 40% and diagnosed in children over 6 years old). The therapy with topical corticosteroids achieved good results(60)(61)(62).

Dornase alfa reduces exacerbations, improved lung function. There are recommendations for use under the age of 5(63). However, no justification for its intermittent use has been found. It is nevertheless stipulated in the SPC that when the product is intermittently administered, the improvement of respiratory function disappears when the treatment is stopped. Nevertheless, the occurrence of adverse effects during administration suggests that these practices are adapted to the clinical condition of the patients.

Children with CF are prone to recurrent lung inflammation and chronic airway disease. This preexisting lung disease exposes them to a high risk of severe RSV infections and warrants the use of preventive treatment such as palivizumab(64).

Table 7 - Presentation of the justifications and possible alternatives for the 10 most off-label prescribed

INN	Proprietary names	Justifications of off-label practices and source	On-label alternatives ?
Alpha-tocopherol	TOCO® 500 mg oral DIFRAREL E® 50 mg oral VEDROP® 50 mg/mL oral VITAMINE E PROVEPHARM® 100 mg/2 ml injectable	✓ (40)(47)(48)(49)	✓ STEROXYL® DEDROXYL®
Azithromycin	ZITHROMAX®	✓(55)(56)(57)(58)(59)	✗
Amoxicillin/ clavulanic acid	AUGMENTIN®	✓(51)(52)(53)	✗
Cholecalciferol	UVEDOSE® ZYMA D®	✓ (40)(47)(48)(49)	✗
Esomeprazole and omeprazole	INEXIUM® MOPRAL®	✓(41)(42)(43)	✗
Mometasone	NASONEX®	✓(60)(61)(62)	✗
Pancreatin and pancreas powder	CREON® EUROBIOL®	✗	✗
Phytomenadione	VITAMINE K1® 2 mg/0,2 mL oral & inj	✓ (40)(47)(48)(49)	VITAMINE K1® 10 mg/1 mL oral & inj
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	BACTRIM® BACTRIM FORTE®	✓(51)(52)(53)(54)	✗
Vitamin A	A313® 50000 UI oral VITAMINE A PROVEPHARM® 100000UI/2 mL	✓ (40)(47)(48)(49)	✗

On-label therapeutic alternatives

Regarding oral forms, when the reason for the off-label use was due to a pharmaceutical form unsuitable for the age, the alternative would be, most of the time, the drinkable form. Nevertheless, rare are the cases where the off-label reason was only the pharmaceutical form, and for reasons like indication, high doses (or low doses), no alternatives have been found. About vitamin D, ZYMA D® is approved for the prophylactic and curative treatment of deficiency. However, the high doses prescribed are also outside the MA. STEROXYL® and DEDROXYL® could also be considered, however these are daily dosages (problem of adding a daily medication and a compliance problem). In addition, cholecalciferol made it easier to achieve higher blood levels of Vitamin D than ergocalciferol(65).

For aerosol therapy, there may be an alternative only for INNOVAIR® in pediatrics (over 12 years): QVAR® + FORADIL®. However, this alternative is restrictive for the patient because it doubles the number of doses and formoterol is twice as high in QVAR®. There are products such as food supplements (for vitamin E and Zinc e.g), or medical devices (such as

MUCOCLEAR® for NaCl aerosols) but they are not covered by the social security/complementary health insurance, which means an additional cost for the parents...

Comparison by centers

A total of 8 cystic fibrosis resource and competence centers in western France participated in the study. For the first center, center "A", 35 patients were included. The age range was 9 months – 17 years old (mean age 9,1 years and SD 5,0).

For the second center, center "L", 17 were included. The age range was 1 – 14 years old (mean age 9,1 years and SD 4,2). For the third center, center "N", 70 were included. The age range was 1 month – 15 years old (mean age 7,8 years and SD 4,8). For the fourth center, center "Re", 92 were included. The age range was 4 months – 18 years old (mean age 11,4 years and SD 5,0). For the fifth center, center "Ro", 49 were included. The age range was 3 months – 18 years old (mean age 7,5 years and SD 4,8). For the sixth center, center "S", 24 were included. The age range was 5 months – 6 years old (mean age 9,1 years and SD 4,7). For the seventh center, center "T", 19 were included. The age range was 9 months – 17 years old (mean age 8,8 years and SD 5,7). For the last one, center "V", 25 were included. The age range was 4 – 17 years old (mean age 11,4 years and SD 4,1).

Center A had 40,9% of off-label use (n=104), the center L 33,1% (n=49), the center N 49,7% (n=267), the center Re 41,1% (n=350), the center Ro 49,6% (n=234), the center S 59,0% (n=95), the center T 46,3% (n=69) and the last center V reported 40,8% of off-label use (n=108).

By comparing the proportion of each age category between the different centers, there appears to be a significant difference between the different centers, at alpha=5% risk ($p<0,001$). There are therefore disparities between the different centers, and the populations are not homogeneous in terms of age.

When comparing the number of prescriptions by ATC class reported at each center, there appeared to be significant differences between centers at alpha=5% risk ($p<0,001$). There appear to be differences in practice between centers.

By comparing the proportions of off-label prescriptions for the different centers, we also conclude that there is a significant difference between the different centers at alpha=5% risk ($p<0,001$). It therefore appears that some centers are more subject to off-label prescriptions than others.

Discussion

Study's results

To our knowledge, this study is the first to carry out an inventory of practices in patients with this pathology, particularly in the pediatric population. This study attempted to describe the profile of medicine utilisation in licensed, off-label and unlicensed, in the pediatric cystic fibrosis population. This analysis demonstrated a high prevalence of off-label uses (40,5%) and these uses are common practices in our pediatric population. This confirms prior findings in the general pediatric population, that many drugs are, in principle, not

evaluated in children. Comparable data ranging in the literature from 23,7% to 78,7% in hospitalized patients and ranging from 7,0% to 51,7% in ambulatory patients(39)(16). This study also shows practices specific to the pathophysiology of the cystic fibrosis, especially in pediatrics. It may be assumed that the drugs prescribed in an unlicensed or off-label manner were used carefully and there was probably no alternative therapy available in those cases.

It is evident that more work is needed to address the wide variety of medicine products being prescribed off-label. In this study, 91% of patients received medications prescribed off-label, and there were no differences between the different age groups. This indicates that this is an issue in the general pediatric cystic fibrosis population. 95% of adolescents, 92% of children and 71% of infants received at least one off-label medication. Although there were no significant differences, there are still discrepancies with other studies of the general pediatric population. Some reviews have found a significant association between age and frequency of off-label prescribing, the likelihood of receiving a non-compliant prescription is reduced with increasing age(39)(16). Nevertheless, no neonates were included in our study. This is probably due to the study design, having analyzed the last prescription of 2019 for each patient (at a given time).

Class A- Alimentary tract and metabolism, J- General anti-infectives for systemic use and B- Blood and hematopoietic organs are the most commonly prescribed, representing 62 %, 53% and 43% of off-label prescriptions. Similar results have been reported in other studies (in the general pediatric population), class A and J were the most frequently involved ATC(16)(66)(67). A link between the percentage of off-label use and the ATC class can be demonstrated, this correlates with the fact that these classes were the most prescribed in this study (along with class R- Respiratory system) and de facto we increase the risk.

As a reason for off-label use, dosage was the first one (79% of the off-label prescriptions), followed by the indication (42%), the age (23% of the off-label prescriptions), the length of treatment (7%), other routes of administration route (4%) and the weight (2,4%). These results are mostly in accordance with what is found in the literature(39)(16)(68).

Unlicensed uses did not represent a large proportion of prescribing in this study (4,4%). However, this highlights the difficulty in accessing medications that are licensed for use in childhood diseases. In this study, it appeared that the unlicensed use was less frequent among adolescents. This is probably related to the fact that the existing pharmaceutical forms on the market are more adapted to this age group. More than 82% of the unlicensed drugs used in this study were preparations. This practice is unavoidable because of the lack of suitable liquid preparations for administration to children who are unable to take solid dosage forms such as tablets and also because the available doses are not adapted. It consisted of NaCl capsules (the most commonly prescribed unlicensed drug) and several suspension or capsules formulations including hydrocortisone which are reformulated from specialties into suspensions. Some drugs prescribed before market authorization, such as vitamin E drinkable, Ursofalk® were also found. These results indicate that off-label use occurs much more frequently (40,5%) than unlicensed use (4,4%).

Off-label use of drugs is not synonymous with inappropriate or illegal use(69). However, some studies have shown an increased risk of adverse drug reactions but the results are contradictory and it is difficult to conclude at this time(70)(68)(16).

The results of the comparison by center concluded that there was a difference in practices both in terms of prescribing habits by ATC class and also in the proportion of off-label prescriptions. It is necessary to qualify these results because it was also concluded to a difference between the groups, on the homogeneity of the population (on the age). It was also not possible to compare the groups regarding the severity of the disease of the different patients, which could also influence the practices. Based on these results, it is not possible to conclude and it is necessary to extend the study to more centers.

Justification of practices

If the use of proton pump inhibitors is justified in the literature (notably its mechanism) and known by the French national authorities, it appears nevertheless that according to several recent systematic reviews conclude that there is insufficient evidence to indicate whether there is an improvement in nutritional status, lung function and fat absorption, quality of life or survival(71). Moreover, these molecules are not exempt of toxicity, especially when used for a long period of time, whether in adults or in children. Complications can be infectious, metabolic, renal, neoplastic, osseous or neuropsychiatric(72)(73)(74).

Distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) is an important morbidity in cystic fibrosis. There is small data on the use of N-acetylcysteine in this indication. The literature about this use is limited, NAC does have a role in this syndrome, however few studies have been done on young patients, so it should be used with caution, the lowest dose should be used, keeping in mind the hepatic risk and hyponatremia. More randomised controlled trials need to be conducted(46)(75).

If prophylactic or curative vitamin supplementation is necessary and justified, it was however not possible to fully analyze the prescriptions of these vitamins, without having access to the results of serum concentrations, to best justify them. The practices seem to be different and there do not appear to be any uniform guidelines regardless of the center, the country(47). This is also the case for salt supplementation, there are no uniform recommendations across countries and continents(47).

It should be noted that in the past, for nearly all antibiotics an increased Vd (distribution volume) was found, justifying the use of large doses(53)(51). However, newer studies show that after accounting for body size and composition, Vd is rather similar between people with cystic fibrosis and healthy individuals for most antibiotics(51). There are still pharmacokinetic variabilities (as for elimination), but it's interesting to question the practice of increasing doses for almost all anti-infectives.

Azithromycin would thus reduce the number of exacerbations but its long-term use is debated. The total duration of treatment is not well described and many patients have been on azithromycin for several years. Some studies concluded that there was no clinical benefit to use low-dose azithromycin for more than one year(55). There are still some concerns and conflicting opinions about the risks of changing bacterial ecology, in particular the possible emergence of macrolide-resistant strains of mycobacteria, and the risk of acquiring new pathogens following long-term exposure to macrolides(56)(76)(77). It should be noted that some authors hypothesize that chronic use of oral azithromycin would reduce the effectiveness of inhaled or intravenous tobramycin in these patients(57)(78)(79). However, the data on this issue are conflicting.

There is controversy about the use of topical nasal corticosteroids in the management of polyps. Some authors conclude to a good efficiency and others suggests topical steroids for nasal polyposis in people with cystic fibrosis have no demonstrable effect on subjective nasal symptom scores(60)(80)(61)(62).

A systematic review identified only one randomized trial evaluating the use of palivizumab in infants with cystic fibrosis. This study reported that there were no clinically meaningful differences in outcomes at 12 months of follow-up. The study concluded that there was insufficient evidence to conclude on the efficacy and safety of palivizumab prophylaxis in children with cystic fibrosis(64).

It is difficult to find risk reduction methods for off-label prescriptions and to find alternatives in this context.

Strenghts and limitations

There were several limitations to this study, including that the data were collected some years ago. New medicines and also new patterns could have changed. Further, the data were collected retrospectively so there may have been some omissions in data and errors in collecting data. The study also did not include neonates. As it was an observational study, only on paper prescriptions, we were not able to include clinical data (e.g. lung function parameter for PULMOZYME®, vitamin blood test). It is possible that there were some ambiguous prescriptions that were open to interpretation during the analysis (and thus a classification bias). It is therefore possible that there has been an underestimation of off-label practices. Not all prescriptions could be collected for several centers and therefore not all subsequent patients in the centers could be included.

Besides a few limitations, there are also some strengths of our study. First of all, we analyzed a large cohort (for a rare disease), covering 331 patients in a large geographical area in France. In addition, this study is exhaustive, detailed, and records all practices among these children.

Conclusion

This study is the first one to conclude about practices in children with cystic fibrosis. This investigation demonstrates a high prevalence of off-label uses (40,5%). This review allows to identify and to show the real practices in the context of cystic fibrosis, especially in pediatrics. This study also makes it possible to provide the appropriate data for the treatment observatory, created within the framework of the French national plan for rare diseases, and also makes it possible to clarify these practices and to objectify their relevance. Off-label prescribing may be done in the context of recommendations or protocols, such as the PNDS. Information from these sources is not always the results of clinical evidence due to the fact that pediatric clinical trials have not been conducted. It is essential that prescribers have access to suitable medicines, validated by pediatric clinical studies and approved by the MA. Outside the framework of the MA, the evaluation of the benefit/risk balance is difficult, and makes prescribing hazardous. Research efforts should target pediatric studies that enable rational use of medications in children. It is important that

additional research be conducted to standardize pediatric prescribing guidelines with the same rigor currently applied to adults. It would be important to study the consequences of off-label prescribing. The prospect of extending this study to the analysis of adults with cystic fibrosis is interesting, in order to compare practices in these two populations.

PARTIE III : DISCUSSION

1. Intérêts de l'étude

Cette étude est la première étude réalisée dans ce contexte bien précis de la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose. Il se trouve que l'étude a été réalisée sur une large cohorte pour une maladie rare (331 patients), permettant d'obtenir une diversité de résultats et d'établir un réel état des lieux. Dans ce cadre, l'objectif n'était pas seulement d'obtenir un échantillon suffisamment grand pour être représentatif mais également d'obtenir une variété de prescriptions permettant d'aboutir à l'analyse de l'ensemble des pratiques possibles au sein de cette population. Le coût de l'étude était faible/ non quantifiable, car essentiellement humain pour le recueil et l'analyse des prescriptions. Les patients ont été coopérants, il n'y a pas eu de refus quant à l'inclusion dans l'étude, probablement en lien avec le caractère observationnel, non invasif de cette étude.

2. Limites de l'étude

L'étude a été complexe à mettre en place, par la complexité des démarches d'autorisation qui ont repoussé la date de début (CNIL et avis du comité d'éthique). De plus, le fait d'être une étude multicentrique mais uniquement coordonnée par un seul centre a rendu le recueil des prescriptions long et laborieux (et incomplet). Toutes les prescriptions n'ont pu être collectées pour plusieurs centres et par conséquent l'ensemble des patients n'a pu être inclus.

L'étude a été réalisée sur les prescriptions de l'année 2019 (la dernière de l'année). Cela a induit un probable biais d'inclusion (pas d'inclusion de nouveau-nés dans cette étude). De nouveaux médicaments et de nouvelles habitudes ont peut-être pu changer, bien que les pratiques semblent similaires, hormis la nette avancée des modulateurs de *CFTR*. En outre, les données ont été recueillies rétrospectivement, par conséquent il peut y avoir eu des omissions et des erreurs dans la collecte des données. Comme il s'agissait d'une étude observationnelle, portant uniquement sur des ordonnances papier, nous n'avons pas été en mesure d'inclure des données cliniques (par exemple, le paramètre de la fonction pulmonaire pour le PULMOZYME®, le dosage en vitamines, le type de mutation de la protéine *CFTR* pour chaque patient dans le cadre de prescription de modulateur). Il est possible que certaines ordonnances ambiguës aient été sujettes à interprétation lors de l'analyse, et donc à un biais de classification et d'interprétation. Cela a pu sous estimer ou sur-estimer les proportions de prescriptions hors-AMM.

3. Perspectives de l'étude

Il est nécessaire de déterminer si ces pratiques hors AMM ont un impact et aboutissent à un risque accru de survenue d'effets indésirables. Par conséquent, une étude afin de croiser les données (de la base nationale de pharmacovigilance) serait intéressante. Si l'étude a conclu à des pratiques justifiées (bien que soumises à certaines réserves) dans le cadre de cette maladie rare, avec peu d'alternatives dans l'AMM, il est nécessaire d'informer les prescripteurs sur ces pratiques. Les résultats de cette étude vont par conséquent être

présentés et diffusés auprès des différents centres du réseau muco-ouest, avec les données bibliographiques.

Ces données vont également incrémenter l'observatoire des traitements créé dans le cadre du PNMR3 (Plan National des Maladies Rares) et permettre de fournir des données appropriées à ces pratiques auprès des instances nationales, in fine régulariser ces pratiques hors AMM (ou à défaut améliorer les connaissances sur ces pratiques).

Ce travail a mis en évidence une prise en charge complexe des enfants atteints de mucoviscidose. Afin d'améliorer cette prise en charge, une mise en place d'entretiens pharmaceutiques est à l'étude, ainsi que la création et animation d'un réseau Ville-Hôpital de pharmaciens dédié à la mucoviscidose dans la population pédiatrique en Ile et-Vilaine. Un travail parallèle est également en cours, portant sur la réalisation d'un état des lieux des interactions médicamenteuses présentes chez ces patients.

Une étude similaire chez l'adulte est également nécessaire pour objectiver ou non des pratiques propres à la mucoviscidose ou propres à la population pédiatrique.

CONCLUSION

Bien qu'il existe un protocole national de diagnostic et de soins de la mucoviscidose, cette étude a permis d'identifier les pratiques réelles dans ce contexte, notamment en pédiatrie. Ce travail a permis d'objectiver le fait que les prescriptions hors AMM chez les enfants atteints de mucoviscidose sont fréquentes (40,5%). Ces pratiques sont éclairées et leur pertinence est objectivée. La posologie (élevée ou faible), l'indication et l'âge constituent les principaux motifs de ces pratiques hors AMM. Bien que la prescription hors AMM ne soit pas illégale et puisse se faire dans le cadre de recommandations ou de protocoles, il est essentiel que les prescripteurs aient accès à des médicaments adaptés, validés par des études cliniques pédiatriques et approuvés par l'AMM. En dehors du cadre de l'AMM, l'évaluation de la balance bénéfices/risques est complexe. Les efforts de recherche doivent cibler les études pédiatriques qui permettent un usage rationnel des médicaments chez l'enfant. La réglementation européenne encourage et incite maintenant les industries pharmaceutiques à mener des recherches en pédiatrie, mais ces efforts doivent être poursuivis et accrus. De nombreux besoins thérapeutiques restent aujourd'hui non couverts par des traitements médicamenteux autorisés pour le traitement des maladies rares.

Il n'existe pas ou peu d'alternatives à ces pratiques et c'est pourquoi il est important que des recherches supplémentaires soient menées pour normaliser les directives de prescription en pédiatrie avec la même rigueur que celle appliquée actuellement aux adultes.

BIBLIOGRAPHIE

1. RAPPORT DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN ET AU CONSEIL. (CE) n° 1901/2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [Internet]. [cité le 02 sept 2021]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:52013DC0443&from=SK>. OPOCE; 2021.
2. EMA. ICH E11(R1) step 5 guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population [Internet]. 2017 [cité 02 sept 2021]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf. 2021.
3. Règlementation européenne. Règlement n°1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique. [cité 02 septembre 2021]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>.
4. Johnson TN, Thomson M. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 2008;47(1):3-10.
5. J.Ciccolini, G.Ubeaud-Séquier. Partie III. Variabilité pharmacocinétique interindividuelle. Âge. In: *Pharmacocinétique: les fondamentaux*. Edimark; p. 182-6.
6. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 18 sept 2003;349(12):1157-67.
7. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs.* 1 août 2010;12(4):223-33.
8. République Française. Décret n° 2012-855 du 5 juillet 2012 portant publication de la convention pour la protection des droits de l'homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine : convention sur les droits de l'homme et la biomédecine, signée à Oviedo le 4 avril 1997 (1) - Légifrance. [Internet]. 2012. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026151968>. 2021.
9. Recherche et développement de médicaments en pédiatrie - ANSM. 2021. [Internet]. [cité le 22 oct 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/recherche-et-developpement-de-medicaments-en-pediatrie>. 2021.
10. EMA/PDCO report on experience with implementing the Regulation. [Internet]. 2017 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation>.
11. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 31 janv 1998;316(7128):343-5.
12. République Française. Article L162-2 - Code de la sécurité sociale relatif aux dispositions générales relatives aux soins et à la prévention. Légifrance du 21 décembre 1985 [Internet]. 2021 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006741332
13. République Française. Article L5121-12-1-2 - Code de la santé publique relatif aux médicaments à usage humain. Légifrance du 01 juillet 2021 [Internet]. 2021 [cité 26 oct 2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042669171
14. République française. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique relatif aux médicaments à usage humain. Légifrance du 01 juillet 2021. [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685759

15. République Française. Article L162-4 - Code de la sécurité sociale relatif aux dispositions générales relatives aux soins et à la prévention. Légifrance du 01 juillet 2021. [Internet]. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685903
16. Moulis F, Durrieu G, Lapeyre-Mestre M. Off-label and unlicensed drug use in children population. *Thérapie*. avr 2018;73(2):135-49.
17. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. déc 2013;35(6):1025-9.
18. Tefera YG, Gebresillassie BM, Mekuria AB, Abebe TB, Erku DA, Seid N, et al. Off-label drug use in hospitalized children: a prospective observational study at Gondar University Referral Hospital, Northwestern Ethiopia. *Pharmacol Res Perspect*. avr 2017;5(2):e00304.
19. Palmaro A, Bissuel R, Renaud N, Durrieu G, Escourrou B, Oustric S, et al. Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics*. janv 2015;135(1):49-58.
20. Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr*. 2014;2014:415815.
21. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Guenin K, Buehlmann U, Kraemer R. Antipseudomonal therapy in cystic fibrosis: aztreonam and amikacin versus ceftazidime and amikacin administered intravenously followed by oral ciprofloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 1989;8(10):858-65.
22. Orphanet: Mucoviscidose [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=586
23. Mucoviscidose : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose#:~:text=plus%20jeune%20%C3%A2ge,-,%C3%89pid%C3%A9miologie,de%20la%20population%20g%C3%A9n%C3%A9rale%20occidentale>.
24. Registre français de la mucoviscidose- Bilan des données 2020 [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/registredelamuco>
25. Girodon-Boulandet E CC. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine thérapeutique pédiatrie*. 2005;126-34.
26. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/#:~:text=La%20mucoviscidose%20est%20une%20maladie,port%C3%A9e%20par%20le%20chromosome%207>.
27. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. juill 2006;61(7):627-35.
28. Haute Autorité de Santé. Le dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France : états des lieux et perspectives après 5 ans de fonctionnement. [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf
29. Corvol H, Flamant C, Vallet C, Clement A, Brouard J. Les gènes modificateurs dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 2006;13(1):57-63.
30. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci CMLS*. janv 2017;74(1):129-40.
31. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose. *Arch*

Pédiatrie. 1 sept 2003;10:S342-6.

32. Munck A. Atteinte digestive de la mucoviscidose chez l'enfant. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 31 mai 2005;8(3):197-203.

33. Xavier Dray, Dominique Hubert, Anne Munck, Jacques Moreau, Philippe Marteau. Manifestations digestives de la mucoviscidose de l'adulte. 2005;1279-85.

34. Mouterdea O. Manifestations digestives et nutritionnelles de la mucoviscidose. Rev Francoph Lab. 1 déc 2007;2007(397):43-7.

35. Hubert D. Mucoviscidose. EMC - Médecine. 1 févr 2005;2(1):34-41.

36. Article L6321-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur:

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006691334/2002-03-05

37. European commission. Off-label use of medicinal products. STAMP Commission Expert Group [Internet]. 2017 [cité 31 mars 2022]. Disponible sur : https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-04/stamp6_off_label_use_background_0.pdf.

38. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les médicaments pédiatriques [Internet]. 2016. [cité 02 sept 2021]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-pediatriques>. 2021.

39. Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, et al. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. J Okla State Med Assoc. oct 2018;111(8):776-83.

40. HAS. PNDS Mucoviscidose [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 20 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose

41. Tran TM, Van den Neucker A, Hendriks JJ, Forget P, Forget PP. Effects of a proton-pump inhibitor in cystic fibrosis. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. mai 1998;87(5):553-8.

42. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr. nov 2003;162(11):760-3.

43. Antisécrétoires gastriques chez l'enfant : recommandations de bonne pratique, Afssaps, juin 2008. Médecine et enfance [Internet]. N°9/nov.2008. [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: <https://www.edimark.fr/medecine-enfance/antisecretoires-gastriques-chez-enfant-recommandations-bonne-pratique-afssaps-juin-2008>

44. Borowitz D, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. déc 2013;12(6):784-5.

45. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc. nov 2017;16 Suppl 2:S32-9.

46. Schauble AL, Bisaccia EK, Lee G, Nasr SZ. N-acetylcysteine for Management of Distal Intestinal Obstruction Syndrome. J Pediatr Pharmacol Ther JPPT. 2019;24(5):390-7.

47. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. Semin Respir Crit Care Med. déc 2019;40(6):775-91.

48. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev. févr 2021;42(2):55-67.

49. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. sept 2002;35(3):246-59.

50. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. Pediatr Nephrol Berl Ger. juin 2014;29(6):1015-23.

51. Akkerman-Nijland AM, Akkerman OW, Grasmeijer F, Hagedoorn P, Frijlink HW, Rottier BL, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* janv 2021;17(1):53-68.
52. Epps QJ, Epps KL, Young DC, Zobell JT. State of the art in cystic fibrosis pharmacology optimization of antimicrobials in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. Executive summary. *Pediatr Pulmonol.* juill 2021;56(7):1825-37.
53. Lindsay CA, Bosso JA. Optimisation of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. Pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* juin 1993;24(6):496-506.
54. Reed MD, Stern RC, Bertino JS, Myers CM, Yamashita TS, Blumer JL. Dosing implications of rapid elimination of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* févr 1984;104(2):303-7.
55. Samson C, Tamalet A, Thien HV, Taytard J, Perisson C, Nathan N, et al. Long-term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* août 2016;117:1-6.
56. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juin 2015;34(6):1071-9.
57. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 févr 2020;201(4):430-7.
58. Crosbie P a. J, Woodhead MA. Long-term macrolide therapy in chronic inflammatory airway diseases. *Eur Respir J.* janv 2009;33(1):171-81.
59. Saiman L, Anstead M, Mayer-Hamblett N, Lands LC, Kloster M, Hocevar-Trnka J, et al. Effect of azithromycin on pulmonary function in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 5 mai 2010;303(17):1707-15.
60. Weber SAT, Iyomasa RM, Corrêa C de C, Florentino WNM, Ferrari GF. Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period. *Braz J Otorhinolaryngol.* déc 2017;83(6):677-82.
61. Weber SAT, Ferrari GF. Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* févr 2008;74(1):16-20.
62. Suy P, Coudert A, Vrielynck S, Truy E, Hermann R, Ayari-Khalfallah S. Evolution of sinonasal clinical features in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2019;124:47-53.
63. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* avr 2016;137(4):e20151784.
64. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 juin 2013;(6):CD007743.
65. Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* oct 2019;18 Suppl 2:S66-73.
66. Landwehr C, Richardson J, Bint L, Parsons R, Sunderland B, Czarniak P. Cross-sectional survey of off-label and unlicensed prescribing for inpatients at a paediatric teaching hospital in Western Australia. *PloS One.* 2019;14(1):e0210237.
67. Joret-Descout P, Prot-Labarthe S, Brion F, Bataille J, Hartmann JF, Bourdon O. Off-label and unlicensed utilisation of medicines in a French paediatric hospital. *Int J Clin Pharm.* déc 2015;37(6):1222-7.
68. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, et al. The

impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug Saf.* 2004;27(13):1059-67.

69. Hoppu K. Paediatric clinical pharmacology: at the beginning of a new era. *Eur J Clin Pharmacol.* févr 2008;64(2):201-5.

70. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2002;54(6):665-70.

71. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27 avr 2021 [cité 25 juill 2022]; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33905540/>

72. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* mars 2017;152(4):706-15.

73. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 août 2007;26(4):545-53.

74. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* janv 2018;103(1):78-82.

75. Gilchrist FJ, Green J, Carroll W. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 déc 2021;12:CD012798.

76. Cogen JD, Onchiri F, Emerson J, Gibson RL, Hoffman LR, Nichols DP, et al. Chronic Azithromycin Use in Cystic Fibrosis and Risk of Treatment-Emergent Respiratory Pathogens. *Ann Am Thorac Soc.* juin 2018;15(6):702-9.

77. Bush A. Azithromycin is the answer in paediatric respiratory medicine, but what was the question? *Paediatr Respir Rev.* avr 2020;34:67-74.

78. Nichols DP, Happoldt CL, Bratcher PE, Caceres SM, Chmiel JF, Malcolm KC, et al. Impact of azithromycin on the clinical and antimicrobial effectiveness of tobramycin in the treatment of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mai 2017;16(3):358-66.

79. Nick JA, Moskowitz SM, Chmiel JF, Forssén AV, Kim SH, Saavedra MT, et al. Azithromycin may antagonize inhaled tobramycin when targeting *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* mars 2014;11(3):342-50.

80. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 juin 2015;(6):CD008253.

Nom - Prénoms : LEROY – Anne-Laure, Myriam

Titre de la thèse : Les prescriptions hors AMM chez les enfants atteints de mucoviscidose : étude au sein du réseau Muco-Ouest

Résumé de la thèse :

Contexte : Plus de 50% des médicaments prescrits aux enfants et aux adolescents n'ont pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation spécifique à cette population. En particulier, pour la mucoviscidose, les médecins sont amenés à prescrire selon des protocoles spécifiques, parfois hors AMM.

Objectif : Réaliser un état des lieux des pratiques hors AMM et sans AMM au sein de la population pédiatrique atteinte de mucoviscidose et d'en déterminer la prévalence et leur nature. Egalement, justifier ces pratiques ou de proposer des alternatives thérapeutiques dans le cadre de l'AMM.

Méthode : Etude rétrospective observationnelle menée chez des patients pédiatriques atteints de mucoviscidose, suivis dans la région ouest de la France (8 centres). Recueil de la dernière prescription de 2019 pour chaque patient ambulatoire de chaque centre, et analyse pharmaceutique, afin de catégoriser les utilisations hors AMM, sans AMM ou dans l'AMM par référentiel au résumé des caractéristiques du produit. Principaux critères de jugement : proportions de prescriptions hors AMM/hors AMM, nombre de patients, proportions de prescriptions hors AMM/hors AMM par tranche d'âge, par classe thérapeutique et par centres. Pour justifier les pratiques et proposer des alternatives thérapeutiques, une recherche bibliographique a été réalisée.

Résultats : 331 patients ont été inclus (âge médian 9,3 ans) et 3126 lignes de prescription ont été analysées. Les utilisations hors AMM représentaient 40,5% des prescriptions et les utilisations sans AMM 4,4%. Seuls 29 patients n'ont pas reçu un seul médicament hors AMM (8,8%). Les principaux motifs des utilisations hors AMM étaient la posologie (78,8%), l'indication (41,8%) et l'âge (22,5%). Les classes ATC A, J et R (tractus digestif, anti-infectieux et respiratoires) étaient les plus prescrites. Les classes ATC A, B et J (tractus digestif, sang et anti-infectieux) étaient les classes les plus prescrites hors AMM. De nombreuses molécules sont prescrites hors AMM, par adaptation à la physiopathologie de la maladie.

Conclusion : Cette étude est la première à conclure sur les pratiques chez les enfants atteints de mucoviscidose. Cette enquête démontre une forte prévalence des utilisations hors AMM (40,5%). La recherche en pédiatrie doit être améliorée et augmentée pour mieux sécuriser ces prescriptions.

MOTS CLÉS : mucoviscidose, pédiatrie, utilisations hors AMM, utilisations sans AMM

JURY :

Présidente : **Mme Sonia PROT-LABARTHE**, Professeur des Universités
Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes

Directrice de thèse : **Mme Fabienne AUBIN**, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes

Membres du Jury : **Mr Gilles DOLLO**, Maître de Conférences Universitaire
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes
Mme Caroline LEBERT, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Rennes
Mme Sylvie JACCARD, Docteur en Pharmacie
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes
