



HAL
open science

Prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie

Pauline Bretheau

► **To cite this version:**

Pauline Bretheau. Prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04614747

HAL Id: dumas-04614747

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04614747v1>

Submitted on 17 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 6 Juin 2024

Par Madame Pauline BRETHEAU

Née le 27 février 1997 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE FST ADDICTOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur GENTILE Gaëtan

Assesseur

Monsieur le Docteur PARIGGI Mathieu

Directeur

Monsieur le Docteur ACHOUR Vincent

Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge	CHARPIN Denis	GEROLAMI-SANTANDREA André
ALBANESE Jacques	CHARREL Michel	GIUDICELLI Sébastien
ALDIGHERI René	CHAUVÉL Patrick	GOUDARD Alain
ALESSANDRINI Pierre	CHOUX Maurice	GOUIN François
ALLIEZ Bernard	CIANFARANI François	GRILLO Jean-Marie
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel	GRIMAUD Jean-Charles
AQUARON Robert	CLEMENT Robert	GRISOLI François
ARGEME Maxime	COMBALBERT André	GROB Jean-Jacques
ASSADOURIAN Robert	CONTE-DEVOLX Bernard	GROULIER Pierre
AUFFRAY Jean-Pierre	CORRIOL Jacques	GUY S Jean-Michel
AUTILLO-TOUATI Amapola	COULANGE Christian	HADIDA/SAYAG Jacqueline
AZORIN Jean-Michel	CURVALE Georges	HARLE Jean-Robert
BAILLE Daniel	DALMAS Henri	HASSOUN Jacques
BAILLE Yves	DE MICO Philippe	HEIM Marc
BARDOT Jacques	DEJOU Jacques	HOUEL Jean
BARDOT André	DELPÉRO Jean-Robert	HUGUET Jean-François
BERARD Pierre	DESSEIN Alain	JAQUET Philippe
BERGOIN Maurice	DELARQUE Alain	JAMMES Yves
BERLAND Yvon	DENIS Danièle	JOUE PAULETTE
BERNARD Dominique	DEVIN Robert	JUHAN Claude
BERNARD Jean-Louis	DEVRED Philippe	JUIN Pierre
BERNARD Pierre-Marie	DJIANE Pierre	KAPHAN Gérard
BERTRAND Edmond	DONNET Vincent	KASBARIAN Michel
BISSET Jean-Pierre	DUCASSOU Jacques	KLEISBAUER Jean-Pierre
BLANC Bernard	DUFOUR Michel	LACHARD Jean
BLANC Jean-Louis	DUMON Henri	LAFFARGUE Pierre
BOLLINI Gérard	DURAND Jean-Marc	LAUGIER René
BONGRAND Pierre	ENJALBERT Alain	LE TREUT Yves
BONNEAU Henri	ERARD Jacques	LEGRE Régis
BONNET Jean-Louis	FAUGÈRE Gérard	LEVY Samuel
BONNOIT Jean	FAVRE Roger	LOUCHET Edmond
BORY Michel	FIECHI Marius	LOUIS René
BOTTA Alain	FARNARIER Georges	LUCIANI Jean-Marie
BOTTA-FRIDLUND Danielle	FIGARELLA Jacques	MAGALON Guy
BOUBLI Léon	FIGARELLA-BRANGER Dominique	MAGNAN Jacques
BOURGADE Augustin	FONTES Michel	MALLAN- MANCINI Josette
BOUVENOT Gilles	FOUREL Jean	MALMEJAC Claude
BOUYALA Jean-Marie	FRANCES Yves	MARANINCHI Dominique
BREMOND Georges	FRANCOIS Georges	MARIANI Paul
BRICOT René	FUENTES Pierre	MARTIN Claude
BRUNET Christian	GABRIEL Bernard	MARTINI Louis
BUREAU Henri	GALINIER Louis	MATTEI Jean François
CAMBOULIVES Jean	GALLAIS Hervé	MERCIER Claude
CARTOUZOU Guy	GAMERRE Marc	MICHEL Jean
CAU Pierre	GARCIN Michel	MICHOTÉY Georges
CHABOT Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc	MIRANDA François
CHAMLIAN Albert	GAUTHIER André	MONFORT Gérard
	GERARD Raymond	MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2021
Pr COZZONE Patrick	31/08/2021
Pr FAVRE Roger	31/08/2021
Pr FONTES Michel	31/08/2021
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2021
Pr WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

Pr	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
Pr	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2018
Pr	DELMONT Jean	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2018
Pr	OLIVER Charles	31/08/2018
Pr	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2016

Pr	BONGRAND Pierre	31/08/2019
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
Pr	BRUNET Christian	31/08/2019
Pr	CAU Pierre	31/08/2019
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2017
Pr	FAVRE Roger	31/08/2017
Pr	FONTES Michel	31/08/2019
Pr	JAMMES Yves	31/08/2019
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2017
Pr	POITOUT Dominique	31/08/2019
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
Pr	VIALETES Bernard	31/08/2019

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

Pr	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
Pr	CARAYON Pierre	31/08/2016
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2016
Pr	DELMONT Jean	31/08/2016
Pr	HENRY Jean-François	31/08/2016
Pr	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
Pr	RUFO Marcel	31/08/2016
Pr	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

ABOUT Imad
ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
COLSON Sébastien
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAudeau Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) (disponibilité)
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

◆ ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

◆ BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)
BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE ET MEDECINE DU
DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)
(69ème section)

◆ **BIostatistiques,
Informatique Médicale
ET Technologies
DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)
CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)
FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)
BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)
DARIEL Anne (MCU-PH)

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (PU-PH)

◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)
FERON François (PR) (69ème section)
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)
ELDIN Carole (MCU-PH)

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)
KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

◆ **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)
MEZOUAR Soraya (65ème section)

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

◆ **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGÉON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **RADIOLOGIE ET
IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

Remerciements

J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres du jury,

À monsieur le Professeur Lançon pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai appris beaucoup au sein de votre service, notamment au travers de nos staff première fois. J'ai eu la chance de bénéficier de vos connaissances, de votre expérience et de vos perspectives novatrices sur la psychiatrie.

A monsieur le Professeur Gentile pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse, malgré un planning que je sais chargé pour avoir assisté à de nombreuses thèses de médecine générale où vous présidiez. C'est un honneur tout particulier pour moi qui ai tant hésité à faire médecine générale de vous compter dans mon jury.

À mon ami le Dr Achour qui a eu la gentillesse d'accepter de participer à cette soutenance de thèse, sa première mais très certainement pas sa dernière. Je te souhaite une longue liste de remerciements comme ceux-ci dans ta belle carrière d'universitaire à venir !

Au Dr Pariggi pour avoir accepté d'encadrer ce travail de thèse malgré ses nombreuses responsabilités de chef de service. Merci pour ton soutien et ta réassurance. Ce stage à Valvert à tes côtés aura été un des meilleurs et des plus inspirants de mon internat.

Je souhaite remercier les équipes et les services qui m'ont permis de me construire en tant que psychiatre et addictologue en devenir.

Tout d'abord, merci à l'USI de Montperrin, et tout particulièrement au Dr Gonzales, qui ont su me montrer que la dignité de nos patients pouvait être respectée en toutes circonstances de soin.

Merci à l'équipe du CSAPA de la Trinité en Martinique, pour m'avoir introduit, avec bonté et bonne humeur, à la belle pratique de l'Addictologie et laissé coanimer un groupe de paroles avec les patients.

Merci à l'équipe du service d'Addictologie de Valvert bien sûr, pour ce stage bienveillant, formateur et autonomisant qui m'a permis de me sentir médecin pour la première fois à vos côtés.

Merci enfin à l'équipe de la liaison de la Timone et au service du Professeur Lançon, j'ai beaucoup appris dans les pas du Dr Putzschel, de sa bienveillance et de sa patience sans faille avec nos patients.

Je remercie bien sûr ma famille.

A ma très chère maman, tu sais déjà tout de cette thèse comme tu savais tout de mes ECN, de ma PACES, de mon bac et mon brevet avant ça. Merci de ton soutien sans faille dans mes études comme dans ma vie. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

A mon père, pour nos petits déjeuners du dimanche matin et pour ces promenades avec Armen dont l'une d'elles où je t'ai dit pour la première fois « et pourquoi pas médecine ? ». Merci pour ta carrière inspirante.

A mon frère, pour toutes ses années de chansons Disney et d'insultes en anglais sans lesquelles je ne serai pas bilingue aujourd'hui. À ta carrière non moins inspirante et brillante, bien que je ne sache toujours pas vraiment ce que tu fais ;)

Enfin, à mes amis, ma deuxième famille.

A mes amis du lycée

A Jibs, à toutes ces heures passées au téléphone, à ces week-end chez toi à Paris, à nos journées bateau, nos randos calanques, à la Sicile, la Guadeloupe, le Mercantour et à tant d'autres choses encore à venir, merci d'être comme un frère pour moi.

A Greguish, à tous ces moments, de nos soirées de classe passées sous un lit à ce week-end avec Charlotte à Londres, en passant par nos conversations remplis de gif sans aucun sens à 2h du matin, merci d'être encore et toujours là après tant d'années.

A Ophé, à toutes nos années d'amitié, à nos discussions infinies, nos fous-rires en amphi, nos soirées en boîte ou à la maison, toujours un verre à la main, à nos disputes et surtout à nos réconciliations, parce que tu feras toujours partie de ma vie.

A Mylène, parce que je ne sais pas bien comment tu t'es retrouvée à faire partie de mon groupe du lycée mais pour moi tu en es parce que c'est comme si je te connaissais depuis aussi longtemps.

A Ninis, à ma chère voisine de classe de 6^{ème}, tu es de ces personnes que l'on n'oublie jamais et je suis si reconnaissante que l'on s'appelle encore aujourd'hui pour prendre des nouvelles.

A mes amis de la fac

A Marie, ma Marinette, ma libellule bleue, ma sainte marie la cochonne, à nos soirées médecine beaucoup trop arrosées, nos expériences #D, nos week-end, nos vacances, ce jeu du loup-garou pour lequel tu m'en veux probablement encore et à tant d'autres choses, merci d'être cette si belle personne dans ma vie.

A Justine et à nos esprits beaucoup trop compliqués, mais qui se complètent si bien, à toutes nos discussions métaphysiques et surtout à nos belles parties de rigolades, merci pour ton sourire qui illumines ma vie.

A Julia et à nos vies parallèles, à nos « j'aimerais être comme toi » mutuels, et puis à ta thèse demain aussi (puisque nos vies sont si parallèles qu'on a même réussi à faire ça en même temps), merci pour ton énergie incroyable qui m'inspire tous les jours.

A Renaud et Louis, à tous nos trajets en voiture pour partir en vacances, nos discussions philosophiques et nos éclats de rire, merci pour tous ces super souvenirs à vos côtés.

A Damien, à toutes ces vacances merveilleuses que tu nous as organisés, merci d'être notre ciment à tous, quoique je fasse je sais que l'on se retrouvera toujours à un moment ou à un autre et ça c'est très précieux. (à Solène et à Marin aussi bien sûr, que je suis si ravie de connaître grâce à toi ! oui, oui, ils sont au même niveau tous les deux, ne vous disputez pas :P)

A Léa, à tous nos beach volleys sur la plage et nos pas de danse en soirée, je te le dis souvent mais je le répète encore ici parce que c'est vrai : je veux être comme toi quand je serai grande !

A Etienne et à Sarah, mes best bibitch du groupe, merci pour tous ces potins et ces dramas, la vie serait moins fun sans vous il faut bien le reconnaître.

A Matthieu, parce que je ne serai pas la même personne sans toi, juste merci.

A la team du beach volley réunionnais (+ Ludo haha) : Merci Thibaut, Thomas, Thibaud, Ludo et Lucas bien sûr d'avoir toujours bien voulu de moi dans votre équipe malgré mes capacités plus que questionnables à vous rapporter des points :P

A notre petite promo de psy du love :

À Arnaud, notre briançonnais d'adoption, qui porte nos deux sacs totalisant 25kg dans du D+ vénère, merci pour ces beaux moments en nature qui nous ont maintes fois réunis

À Emma, tu es une source d'inspiration spirituelle constante pour moi, cette capacité que tu as à te connecter à tes intuitions m'éblouira toujours

À Uma, notre auto-entrepreneuse, femme d'affaire et manageuse dj (coucou Guirec), merci pour tous ces moments de fous rires à faire les 400 coups à l'hôpital, en soirée, en festoche ou ailleurs !

À Garance, notre lyonnaise débarquée à Marseille, je serai éternellement subjuguée par cette façon que tu as de nous éblouir de ton sourire solaire

À Mariam, notre mama à tous, notre phare dans la nuit, en cas de souci je sais que tu auras toujours une solution aussi alambiquée soit-elle à me proposer, merci d'être toujours de bons conseils

À Odile, à nos tentatives échouées de colloques à maintes reprises, à nos repas animés à la cantoch de la titi et surtout à notre passion commune pour la voile, j'espère que les vents nous porteront à nouveau l'une vers l'autre

A Thomas et à Martin, les musicos, dj expérimentaux, merci d'être l'esprit de la fête

A MJ et à Clem, merci d'être l'esprit de la psy je crois haha, vous m'inspirez avec tout ce que vous faites hein, mais jamais j'en fais autant je vous le dis de suite :p

A Baptou pour ces blagues au millième degré et nos débats sur le féminisme ;) et à Salo bien sûr parce que tu vas bientôt devoir le supporter toute ta vie ;)

A Elisa, mon coup de cœur de co-interne, on s'est soutenues ce semestre comme on a pu et ça s'est plutôt bien passé, sauf à la cantine où ils n'ont pas appris à mettre autre chose que du taboulé pour toi haha

A ceux de la Titi :

A Axel, bien que l'on n'ait pas eu besoin de l'internat pour se rencontrer, merci d'être un ami aussi attentionné qu'il est monomaniacal, que ce soit la fête, la course ou les amitiés tu fais toujours tout à fond et ça c'est beau

A Camille, Constance et Théo, Emiloche, Max, et Odile encore tiens, je suis bien contente de vous avoir rencontré tous et c'est toujours des moments chaleureux que je passe avec vous

A mes amis de Marseille bb, que ce soit la voile, la grimpe, la danse ou la vie qui nous aie rapproché

A Thelma, mon petit téton, ma thelmouche, ma future voisine de la plaine, merci pour ton oreille attentive comme tes petites réflexions machiavéliques que tu fais avec tes toutes petites mains levées, je n'ai qu'une chose à dire « oui »

A Lila, même si tu es si loin, et qu'il est temps que tu reviennes travailler le bois à Marseille d'ailleurs, à nos moments chez toi affalées, ou à promener le long de la corniche, en paddle ou à pied et à notre amour du swing

A Greta, mi amooore, ma grrreta, à toutes ces fois où j'ai refait ton accent (ne me tape stp), à toutes nos folies en soirée, en rando, en week-end et ailleurs, merci de cette merveilleuse énergie que tu déploies partout où tu vas

A Sarah, mon acolyte favorite, sur un paddle ou dans des chaussons d'escalade, au bloc ou dans la mer, en soirée techno ou aux concerts d'Origins, à Toulon comme à Marseille, reines des gaffes et des bleus (enfin surtout toi les bleus tu me bats à plate couture), merci d'être toujours à 100% malgré ta très faible disponibilité par textos :P

A François, à cette incroyable régularité que tu mets dans tout ce que tu fais (sauf les soirées là tu fais n'imp mais c'est très ponctuel), à toutes nos voies et grandes voies ensemble, pourvu qu'il y en ait encore plein d'autres !

A Marylou, mon ptit chafouin, je ne sais pas bien d'où sors ce surnom car dieu sait que tu es l'une des personnes les plus souriantes que je connaisse, ne change rien, tu es une personne fantastique dont je m'inspire chaque lundi :P

A Camille, mon Camillou, à nos rencontres sur tous nos lieux de loisirs avant de se rendre compte que oui, oui on est les mêmes personnes en fait, à cette aprem Cata avec ma mère et à toutes les autres aventures qui nous attendent

Aux filles de la voile, à ceux de la danse et à l'équipe des soirées !!

Merci à tous ceux qui sont là ce soir !

Pour finir, à Raphael, parce que ceux qui me connaissent savent que tout est toujours bien trop compliqué avec moi, mais rien n'est plus simple dans ma vie que de t'aimer. Merci. (et bien sûr à la Kreuzer's family <3)

Table des matières

I. Introduction	3
II. État des lieux de la littérature	6
A. Le Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie	6
1. Histoire des médicaments anti épileptiques	6
2. Pharmacologie du Topiramate	7
3. Intérêts du Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie	9
4. Conclusion : Usages hors AMM de Topiramate	38
B. La prescription de médicaments hors AMM	39
1. Histoire de la pharmacovigilance en France	39
2. Processus de développement d'un médicament	42
3. Enjeux de la prescription hors AMM	44
4. Conclusion : recommandations et bonnes pratiques à l'heure actuelle	75
III. Matériel et méthodes	77
A. Type d'étude et objectifs	77
B. Matériel	78
1. Repères spatio-temporels	78
2. Populations étudiées	79
C. Méthodes	81
1. Description de la méthodologie	81
2. Recueil effectif des données	85
3. Analyse et présentation des données	86
IV. Résultats	86
A. Réponses des prescripteurs	86
1. Caractéristiques des participants	86
2. Questionnaire inspiré du BRAVo Framework	88
3. Actualités sur les bonnes pratiques	98
B. Caractéristiques des patients	100
C. Caractéristiques des prescriptions	104
V. Discussion	105
A. Interprétation des résultats	105
1. Les prescripteurs	105

2. Les patients	116
3. Les prescriptions.....	119
B. Forces et faiblesses de l'étude	121
1. Limites	121
2. Intérêts.....	124
C. Perspectives	127
1. Concernant la prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie..	128
2. Concernant les prescripteurs de Topiramate hors AMM et leurs habitudes de pratique...	129
3. Concernant les nouvelles recommandations sur la prescription de Topiramate	132
VI. Conclusion	133
VII. Références bibliographiques.....	135
VIII. Abréviations	146
IX. Annexes	147
X. Résumé	148

I. Introduction

La prescription est un acte éminemment médical. De fait, le dictionnaire du Larousse la définit de la façon suivante : « recommandation thérapeutique, éventuellement consignée sur ordonnance, faite par le médecin ». Il s'agit ainsi d'un acte à visée thérapeutique c'est-à-dire dont le but est de soigner. Il distingue en partie les médecins des autres professionnels du soin. Tout particulièrement en Psychiatrie, la position de prescripteur nous différencie souvent aux yeux de patients de nos homologues partiels, les psychologues. Ce droit relativement exclusif à l'acte de prescription est basé sur notre formation, initiale et continue, et le passage d'un examen de pratique clinique nous y donnant accès officiellement au bout de 6 ans d'études. La prescription peut se décliner sous plusieurs formes allant des médicaments au transport accompagné en passant par les équipements médicaux en tout genre. Cependant, sous toutes ses formes, elle est régie par des directives réglementaires spécifiques à chacune d'entre elles. Il est donc du devoir du prescripteur de respecter ses directives dans la mesure de ce que lui impose à la fois les cadres légal, éthique, déontologique et le meilleur intérêt du patient tout comme de la santé publique. Ainsi, le droit à la prescription et les devoirs qui en découlent sont la prérogative du médecin.

En Psychiatrie, tout comme en Addictologie, cette prérogative se révèle bien souvent être une tâche complexe. Le psychiatre doit parfois prescrire en outrepassant le consentement du patient ; là où l'addictologue, dans certains cas, peut être amené à se questionner sur sa position délicate vis-à-vis de la dispensation de traitements substitutifs à ses patients. Il existe ainsi dans nos spécialités des implications tout à fait spécifiques de notre rôle de prescripteurs, qui alourdissent, à la fois, notre pratique quotidienne et notre charge mentale.

Or lorsque la prescription dépasse le cadre réglementaire que les instances gouvernementales ont posé pour elle, en la forme de l'Autorisation de Mise sur le Marché, notre responsabilité s'en retrouve d'autant plus engagée. En effet, l'AMM, délivrée par les autorités réglementaires compétentes, représente l'ultime étape de commercialisation de tout dispositif de soin en France. Pour l'obtenir, les données relatives à l'efficacité, la sécurité et la qualité de la thérapeutique éprouvée doivent démontrer que les bénéfices attendus l'emportent sur les risques en termes de santé

publique. Ce processus d'approbation des traitements permet d'établir qu'un médicament peut être utilisé sans danger dans des indications et à des posologies définies. Ainsi, sortir du cadre défini par l'AMM nécessite en pratique, pour le prescripteur, d'évaluer avec prudence la balance bénéfico-risque de chaque prescription.

Le cas du Topiramate représente un parfait modèle de cette pratique de prescription hors AMM. Il s'agit d'un médicament anti épileptique avec un triple niveau d'action qui a été étudié pour ses potentielles propriétés anti-impulsives en Psychiatrie comme en Addictologie. Or, bien qu'elles existent dans certains pays, ce médicament n'a reçu aucune approbation en France dans des indications de soins en Psychiatrie ou en Addictologie. Pourtant, j'ai pu être témoin au cours de ma jeune carrière de l'usage de ce traitement au sein de l'arsenal thérapeutique de psychiatres et d'addictologues. Cette pratique a ainsi éveillé ma curiosité quant aux indications ou à la fréquence de prescription du Topiramate en Psychiatrie ou en Addictologie ; mais surtout quant aux habitudes de pratique des praticiens concernant la prescription hors AMM de ce traitement.

Par ailleurs, dernièrement, le Topiramate est devenu un sujet d'actualité dans le domaine médical. En effet, une étude scandinave publiée en mai 2022 a mis en évidence des risques de troubles neurodéveloppementaux, notamment de troubles autistiques et de déficience intellectuelle, en plus des risques malformatifs déjà connus, chez les enfants des femmes ayant reçu du Topiramate au cours de leur grossesse. (1) Ces découvertes ont donné lieu, en France, à de nouvelles recommandations sur la prescription du Topiramate chez les femmes en âge de procréer. Depuis le 2 mai 2023, la prescription de Topiramate (Epitomax et génériques) doit être annuellement réalisée par un neurologue ou un pédiatre. Le renouvellement est possible par tout médecin dans l'intervalle d'un an. Un accord de soin entre la patiente et le prescripteur initial doit également être signé tous les ans. Il sert à établir que les informations concernant les risques du traitement pour son enfant à naître en cas de grossesse ont bien été dispensées à la patiente. (2) Ces recommandations ont été transmises depuis le 2 mai 2023 aux médecins concernés, y compris les psychiatres.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à cette discussion actuelle sur le Topiramate, et plus précisément, à sa prescription dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Or, à notre connaissance aucune étude n'a déjà abordé ce sujet par le passé.

Nous avons donc choisi pour objectif de notre étude de décrire ce phénomène, à la fois de façon subjective et objective. En effet, nous avons voulu présenter les habitudes de pratique des prescripteurs de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie, de leur propre point de vue ; ainsi que l'impact des nouvelles recommandations de 2023 sur ces pratiques. De plus, nous avons cherché à connaître, de manière objective, la prévalence, l'évolution en fonction du COVID-19 et les caractéristiques principales de la prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie.

Pour se faire, nous avons imaginé une étude descriptive multicentrique. Nous avons tout d'abord réalisé une revue de la littérature à la fois sur la recherche médicale autour de l'utilisation du Topiramate dans de nombreuses indications en Psychiatrie et en Addictologie ; mais aussi, sur les implications de la prescription hors AMM de médicaments en général. Puis, nous avons recueilli nos données au sein des trois centres hospitaliers spécialisés en Psychiatrie du Groupement Hospitalier Territoriale des Hôpitaux de Provence, ainsi que du pôle psychiatrique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Ces établissements ont tous une offre de soins publiques multimodale en Psychiatrie et en Addictologie. Nous avons réalisé notre recueil de données entre janvier et mars 2024, soit dans l'année suivant les nouvelles recommandations. Nos objectifs sont doubles, notre recueil l'est donc aussi. D'un côté, nous avons diffusé un questionnaire auprès des prescripteurs de ces centres, destiné à décrire leurs habitudes de pratique de prescription hors AMM du Topiramate ainsi que l'impact des récentes recommandations de 2023 sur leur pratique. De l'autre, nous avons réuni auprès du Département de l'Informatique Médical de chaque établissement les données agrégées concernant certaines caractéristiques de patients auxquels a été prescrit du Topiramate au cours de 2 années, une antérieure à la pandémie de COVID-19 (2019) et l'autre postérieure (2023). Pour finir, nous avons retranscrit les données récoltées sous forme d'histogrammes et nous avons décrit les grandes tendances qui apparaissent.

Ce travail est présenté dans les pages qui suivent selon le plan suivant : tout d'abord un état des lieux de la littérature sur le Topiramate et sur la prescription hors AMM ; ensuite notre matériel et méthodes de l'étude réalisée ; puis la présentation de nos résultats suivie de leur interprétation ; et enfin une discussion sur notre étude et les perspectives qu'elle ouvre. Pour finir, nous présenterons la conclusion de ce travail.

II. État des lieux de la littérature

Nous présenterons ici le contexte de notre étude en introduisant tour à tour les grandes interrogations soulevées par la littérature sur notre sujet. Dans une première partie, nous aborderons ainsi la recherche médicale passée et actuelle à propos du Topiramate dans ses indications potentielles en Psychiatrie et en Addictologie. Puis, dans une seconde partie, nous exposerons les différentes problématiques que soulève la prescription de médicaments hors Autorisation de Mise sur le Marché.

A. Le Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie

1. Histoire des médicaments anti épileptiques

L'histoire des médicaments anti épileptiques traverse diverses époques.

Dans l'Antiquité, les tentatives pour soigner l'épilepsie s'appuient sur des rituels mystiques. Au Moyen-Âge, le clergé est au-devant de la scène avec l'exorcisme et autres rites religieux destinés à guérir. Puis, au XIXe siècle, des mélanges à base de plantes telles que la valériane, la camomille et la passiflore sont parfois utilisés, avec également un début d'intérêt pour des méthodes plus ou moins scientifiques telles que le "magnétisme" par exemple.

L'ère moderne a vu l'émergence des premières molécules anti-convulsivantes.

En 1912, le bromure de potassium, bien que toxique, et le Phénobarbital sont introduits. Dans les années 1930, la Phénytoïne, mieux tolérée par les patients, a fait son apparition. Par la suite, les années 1960 sont marquées par l'arrivée de la carbamazépine, suivie par la découverte fortuite de l'effet anticonvulsivant du Valproate par l'équipe de P. Eymard. (3)

En 1966, le Valpromide, dérivé de l'acide valproïque, révèle des effets positifs sur l'humeur et l'impulsivité des patients épileptiques d'après les travaux de Lambert et al. (4)

Les indications des MAE s'étendent alors progressivement à des domaines autres que l'épileptologie pure. Les années 70 sont cruciales avec la mise en lumière de l'action anti-maniaque de la Carbamazépine par des équipes japonaises. Enfin, un tournant a lieu en 2003 avec la première autorisation aux États-Unis de l'utilisation d'un anti épileptique, la Lamotrigine, pour prévenir les épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

2. Pharmacologie du Topiramate

Le Topiramate, issu de la société pharmaceutique Janssen Pharmaceuticals, est développé durant l'année 1998. Il appartient à la classe des anti convulsivants et a pour seule indication initiale, l'épilepsie.(5)

Pour rappel, la maladie épileptique résulte d'une hyperexcitabilité neuronale paroxystique conduisant à des décharges anormales de potentiel d'action de tout ou une partie des neurones, responsables de la survenue des crises convulsives. Cette hyperexcitabilité neuronale est essentiellement liée à une instabilité ionique de la membrane cellulaire et le déséquilibre entre la neurotransmission inhibitrice (GABA) et celle excitatrice (glutamate).

On distingue deux grands types de crises :

- les crises partielles, qui ne concernent qu'un groupe de neurones conduisant à des manifestations épileptiques focales sans (crise partielle simple) ou avec (crise partielle complexe) altération de l'état de conscience ;
- les crises généralisées qui concernent l'ensemble des neurones du cerveau, conduisant à une perte de l'état de conscience brève (absence) ou prolongée avec activités motrices convulsives (crise généralisée tonico-clonique). Ces crises peuvent s'intégrer dans trois cadres nosographiques : les épilepsies idiopathiques

; les épilepsies génétiques ; les épilepsies symptomatiques, secondaires à une lésion neurologique évolutive ou séquellaire.

Le but des médicaments antiépileptiques est de prévenir la récurrence des crises en bloquant l'hyperexcitabilité neuronale. Ils agissent ainsi selon trois principaux mécanismes d'action :

- inhibition de la transmission glutamatergique ;
- potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique ;
- blocage des canaux cationiques (Na^+ voltage-dépendants ou Ca^{2+} de type T).

En effet, l'inhibition de la transmission glutamatergique peut être indirecte par l'inhibition des canaux Na^+ voltage-dépendants des neurones glutamatergiques mais aussi ceux des neurones post-synaptiques responsables des décharges épileptiques.

Cependant, il est à noter que d'autres niveaux d'action des MAE existent et restent difficiles à expliquer simplement au travers des neuro transmetteurs qu'ils modulent.

Le Topiramate possède un large éventail de propriétés pharmacologiques :

- blocage des canaux Na^+
- inhibition de certains canaux calciques à haute tension
- augmentation de la neuroinhibition par l'acide γ -aminobutyrique (GABA) au niveau des récepteurs GABA_A
- inhibition du glutamate au niveau des récepteurs kainate et alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA)
- promotion de la phosphorylation des protéines des canaux de conductance neuronale
- activité inhibitrice, dans des modèles animaux, sur l'hypersensibilisation neuronale.

La particularité principale du Topiramate est donc d'avoir un triple profil d'action, à la fois potentialisatrice GABA et anti-glutamatergique, tout en bloquant les canaux calciques et sodiques. Ceci en fait une molécule avec un potentiel thérapeutique large.(6)

Par ailleurs, les avantages pharmacocinétiques du Topiramate incluent une bonne absorption digestive, une faible liaison aux protéines, un métabolisme hépatique

minimal avec une excrétion principalement rénale, une demi-vie longue, d'environ 24 heures et des interactions médicamenteuses minimales.(6)

Ainsi, le Topiramate intéresse rapidement les chercheurs pour ses cibles d'action pharmacologiques diverses. Parmi celles-ci, on peut souligner son action potentielle en prophylaxie des crises migraineuses, ce pourquoi il a finalement obtenu l'AMM en 2004 à la suite des travaux de plusieurs équipes anglaises. (7) Par la suite, on note un intérêt marqué de la recherche pour l'action du Topiramate sur l'humeur accélérée comme le valproate et la carbamazépine avant lui (8); mais aussi, plus spécifiquement, sur l'impulsivité, une caractéristique trans-diagnostique.

3. Intérêts du Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie

a) Un « anti-impulsif »

Définition :

L'impulsivité se manifeste fréquemment au sein de la population générale. Ses conséquences sont généralement néfastes et coûteuses aux plans humains, financiers et sociétaux.

Le terme impulsivité se réfère à plusieurs construits, si bien qu'on parle désormais d'impulsivités au pluriel. La définition la plus largement acceptée de l'impulsivité est celle de Moeller et al. (2001) : « une prédisposition à réagir rapidement et sans planification à des stimuli internes ou externes, sans égard aux conséquences possibles pour l'individu impulsif ou les autres ». (9) Ainsi, on se réfère à la fois à un trait de caractère (prédisposition), à une action ou réaction (impulsivité motrice), à une absence de planification (impulsivité cognitive), à un manque d'intérêt pour les conséquences (coller sur le moment présent), provoqués par des stimuli à la fois internes (émotions) et externes (environnement).

Épidémiologie :

En psychiatrie, l'impulsivité compte parmi les critères les plus courants du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Elle est une caractéristique

trans-diagnostique importante de nombreux troubles, ainsi qu'un indicateur supposé de moins bonne réponse aux traitements. Il constitue alors une cible intéressante que cela soit en neurologie, en psychiatrie ou en addictologie.

Lien avec les MAE :

De manière empirique, certains MAE ont souvent été employés à cet usage du fait de leur propriété anti excitatrice neuronale et, par extension, leur action mal expliquée sur l'humeur haute. Cet usage a notamment été soutenu par la découverte que les individus ayant commis des agressions impulsives réagissaient différemment au traitement par la phénytoïne par rapport à ceux ayant commis des actes agressifs planifiés.(10)

Place du Topiramate :

Parmi eux, le Topiramate prend une place intéressante, puisqu'il n'a l'AMM pour aucun trouble psychiatrique et apparaît pourtant régulièrement sur les ordonnances de tels patients.

En effet, la littérature scientifique retrouve de nombreuses études rendant compte de l'efficacité du Topiramate dans l'impulsivité, au travers de diverses pathologies étudiées ; telles que la démence (11)(12), les personnalités dites état limite ou borderline (13)(14)(15), le syndrome de la Tourette (16)(17), le syndrome de Prader Willi (18), le binge eating disorder (BED) (19) etc... dont les résultats restent divergents.

Récemment, dans leur méta-analyse de 2021, Chapron et al. s'emploie à explorer si les preuves de la littérature scientifique soutiennent cette utilisation clinique répandue. (20) Leur analyse de 7 études, toutes de petite taille et toutes incluant une mesure de l'impulsivité via le BIS-11 score en critère de jugement secondaire, ne permet pas de conclure en faveur d'une action anti impulsive significative. Cependant, parmi les articles cités, certains retrouvent une action significative, différente selon les dosages et les indications. Ainsi, la discussion y souligne l'intérêt de poursuivre les recherches compte tenu du bon profil de tolérance du Topiramate et de l'importance clinique du traitement de l'impulsivité dans différents troubles psychiatriques.

b) Usages étudiés en Psychiatrie :

Le terme de Psychiatrie apparaît pour la première fois au début du XIX^{ème} siècle en France. Il est inspiré par l'auteur allemand J.C Reil qui écrit pour la première fois en 1802 le mot « psychiaterie ». Ce terme se réfère à ce que l'on appelait jusque-là la « médecine aliéniste », spécialité que l'on doit en France à Philippe Pinel. Ce médecin et savant français cherche dès la fin du XVIII^{ème} siècle à « reconnaître chez tout insensé un reste de raison », ce qui n'en fait dès lors plus un « fou », mais bien un « aliéné ». La différence tient au fait qu'on ne considère plus la folie comme une perte abstraite de la raison mais bien comme une contradiction à celle-ci, qui existe encore et peut être recouvrée. Dès lors, la thérapeutique mentale, reposant sur le principe de causalité psychique de la maladie mentale, peut prendre forme.(21)

Par la suite, la Psychiatrie en France passe par de nombreux courants d'idées qui tendent à se diversifier et à coexister aujourd'hui. On peut citer, pour exemple, les courants initialement opposés d'organogénèse et de psychogénèse ; ou encore les modèles psychanalytiques, psychosociologiques ou neurochimiques. Ces dernières décennies, cependant, le cognitivisme et les neurosciences ont pris le dessus sur les différents courants, rendant les débats anciens obsolètes. La question n'est en effet plus, à l'heure actuelle, à opposer différents modèles mais au contraire à les faire se rencontrer dans une forme d'approche pluridisciplinaire et complète.

La Psychiatrie en tant que spécialité médicale prend donc en charge des pathologies du domaine de la santé mentale dont les étiologies sont souvent multiples et complexes. La notion de santé mentale quant à elle telle que définie par l'OMS rend compte d'un « état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ». Cette définition notablement large rend bien compte alors de la difficulté à circonscrire les limites de la psychiatrie moderne. Ainsi, le cadre nosographique de nos grands troubles est régulièrement réévalué par des comités d'experts. La classification internationale des maladies (CIM) permet ainsi aux cliniciens ainsi qu'à la recherche scientifique et aux industries pharmaceutiques de parler un langage commun. Depuis le 1^{er} janvier 2022, la CIM-11, établie depuis 2018, doit être utilisée par les 192 états membres de l'OMS. Aux États-Unis, il est important de noter que c'est le DSM qui fait foi dans les contextes de recherches scientifiques.

La psychopharmacologie est une branche de la pharmacologie qui se concentre sur l'étude des médicaments utilisés pour traiter les troubles mentaux et émotionnels. L'histoire des médicaments psychotropes a en grande partie débuté par des découvertes empiriques et souvent fortuites. De plus, les troubles mentaux sont souvent multifactoriels, impliquant une combinaison complexe de facteurs génétiques, biologiques, environnementaux et psychosociaux. Par conséquent, la recherche visant à élucider les mécanismes sous-jacents de ces troubles et leurs thérapies pharmacologiques peut être difficile. Par ailleurs, les symptômes des troubles mentaux peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre, ce qui rend difficile la mise au point de traitements efficaces pour tous les individus. Dans le domaine de la psychopharmacologie, cette complexité se traduit par le fait qu'un médicament peut être efficace pour certains patients mais pas pour d'autres, et que les réponses aux médicaments peuvent varier en fonction de nombreux facteurs, tels que le sexe, l'âge, le poids, les antécédents médicaux et les variations génétiques. Avec l'avancement de la science et de la recherche, les mécanismes d'action de ces médicaments sont de mieux en mieux compris. Désormais la recherche en psychopharmacologie s'emploie à démontrer ce qui, dans l'expérience clinique, a parfois déjà fait ses preuves.

(1) Troubles de l'humeur

Définition :

Les troubles de l'humeur sont des troubles mentaux impliquant des troubles émotionnels consistant en de longues périodes d'excessive tristesse (dépression) ou d'excessive gaieté ou exaltation (manie), ou les deux. Dépression et manie représentent les deux extrêmes, ou pôles, des troubles de l'humeur. A noter que tristesse et joie font partie de l'expérience normale de la vie quotidienne d'un individu et diffèrent de la dépression et de la manie qui caractérisent les troubles de l'humeur. Les troubles de l'humeur sont parfois qualifiés de troubles affectifs ; l'affect renvoyant à l'état émotionnel qui est révélé par les expressions du visage et par les gestes. Un trouble de l'humeur peut être diagnostiqué lorsque la tristesse ou l'exaltation est excessivement intense, s'accompagne de certains autres symptômes typiques et entraîne une souffrance significative ou altère la capacité à fonctionner correctement dans un ou plusieurs aspects de la vie (familial, sociétal, professionnel...).

Lorsque la personne présente uniquement les symptômes de la dépression, le trouble est dit unipolaire. D'autres troubles de l'humeur, appelés troubles bipolaires, impliquent une alternance d'épisodes de dépression et de manie ou hypomanie (une forme moins grave de manie).

Épidémiologie :

Globalement, les troubles de l'humeur sont estimés affecter environ 5 à 10 % de la population française, même si ces chiffres peuvent varier en fonction des critères diagnostiques et des sources.

Lien avec les MAE :

Les troubles de l'humeur sont historiquement liés, comme on a pu le voir, à l'usage de MAE. En effet, de nombreuses hypothèses de recherche mettent en parallèle les mécanismes neurobiologiques, bien qu'encore mal compris, de la bipolarité et ceux de l'épilepsie. Dans une certaine mesure, les interférences avec les médiateurs intracellulaires et les voies de signalisation semblent similaires, notamment en ce qui concerne la diminution de la neurotransmission glutamatergique.(22) Par ailleurs, une autre hypothèse populaire est celle de l'inositol puisque le lithium, premier médicament étudié dans le trouble bipolaire, inhibe la dégradation enzymatique des phosphates d'inositol en inositol intracellulaire libre. Une conséquence physiologique de cet effet pourrait être une diminution de la neurotransmission excitatrice. Or les effets des MAE sont généralement comparables aux effets du lithium sur les concentrations d'inositol, ce qui contribue à renforcer cette hypothèse.(23)

Place du Topiramate :

Dès 1998, les effets du Topiramate en tant que traitement adjuvant dans les troubles bipolaires sont étudiés chez 44 patients bipolaires résistants au traitement. Les résultats, malgré de nombreux biais, sont favorables et encouragent à poursuivre les investigations(24) ; ce que fera Chengappa dans les années suivantes, avec 2 études plus conséquentes (25,26). Le Topiramate reste un traitement utilisé en adjonction des autres stabilisateurs de l'humeur dans ces investigations.

Le Topiramate en monothérapie d'un trouble de l'humeur n'a été que peu étudié. On retrouve 2 méta-analyses de 2011 comparant l'efficacité des différents traitements dans les épisodes maniaques, mais non centrées sur les effets du Topiramate en

particulier. (27,28) Ces résultats sont en défaveur de l'utilité du Topiramate en comparaison avec les autres classes médicamenteuses, ou même des autres MAE utilisés dans les troubles de l'humeur.

De manière plus récente en 2022, une méta-analyse en réseau montre l'infériorité du Topiramate sur les symptômes de manie caractérisée et sa plus forte propension à être discontinué du fait de la tolérance.(29)

Dans la pratique, le Topiramate ne semble donc pas pouvoir prétendre à une réelle place dans la psycho pharmacopée en tant que stabilisateur d'humeur à part entière.

(2) Troubles psychotiques et schizo-affectifs

Définition :

Les troubles psychotiques sont des maladies chroniques qui altèrent le fonctionnement cognitif en provoquant des altérations dans les schémas de pensée, les croyances et les perceptions. Ils peuvent se manifester par plusieurs groupes de symptômes :

- Les symptômes positifs englobant les idées délirantes, une perception altérée de la réalité et les hallucinations auditives ou visuelles.
- Les symptômes négatifs comme l'émoussement affectif et social, l'appauvrissement du discours, l'anhédonie ou encore les difficultés cognitives.
- Les symptômes de désorganisation affectent le fil de la pensée, du discours et des actions.

Ces symptômes caractérisent souvent un « épisode psychotique », où la personne peut perdre le contact avec la réalité, ayant du mal à distinguer le réel du perceptif. Ces épisodes de décompensation marquent une altération significative des processus cognitifs, émotionnels et comportementaux, impactant considérablement le fonctionnement quotidien des individus.

Épidémiologie :

Ces troubles touchent environ 1% de la population en France actuellement.

Ils sont séparés en plusieurs sous types selon la durée et la diversité des symptômes présents :

- Trouble délirant : le trouble délirant affecte principalement les pensées et les idées. La personne présentant un trouble délirant est persuadée que ses idées sont vraies, même si des évidences démontrent le contraire.

- Schizophrénie : la schizophrénie est définie par la manifestation de deux ou trois catégories de symptômes de psychose entraînant des difficultés importantes de fonctionnement. Les symptômes sont présents pendant au moins un mois.
- Trouble psychotique bref : un épisode bref (moins d'un mois) de symptômes psychotiques le plus souvent positifs tels que des hallucinations ou des idées délirantes.
- Trouble psychotique iatrogène : symptômes psychotiques causés par l'utilisation de substances ou de médicaments.
- Trouble schizo-affectif : la personne souffre à la fois des symptômes de la schizophrénie et de ceux associés aux troubles de l'humeur.

Lien avec les MAE :

La principale hypothèse à propos des fondements neurochimiques de la schizophrénie est axée sur les monoamines, la dopamine et la sérotonine. Cependant, les neurotransmetteurs d'acides aminés, le GABA et le glutamate, sont également d'importants modulateurs des voies neuronales des monoamines. Dans le cadre de la recherche sur le Topiramate, l'accent est mis sur la neurotransmission glutamatergique et GABAergique, puisque les MAE affectent principalement ces systèmes neurotransmetteurs.

Place du Topiramate :

Comme décrit précédemment, il a été démontré que le Topiramate possède de nombreuses activités moléculaires, notamment un antagonisme sélective du récepteur glutamatergique. En 2005, lors d'un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, le Topiramate se révèle être un traitement adjuvant efficace pour réduire les symptômes psychopathologiques généraux dans la schizophrénie résistante au traitement.(30) Quelques années plus tard, Chengappa s'intéresse plus spécifiquement au trouble schizo-affectif, comme il l'a fait en 2001 pour le trouble bipolaire. Néanmoins, son étude ne conclue pas à une quelconque efficacité clinique du Topiramate, même en tant que traitement adjuvant.(31)

Cependant, ces quelques recherches pavent la voie pour une nouvelle découverte : en tant que traitement adjuvant d'autres traitements anti psychotiques, le Topiramate semble limiter les effets indésirables métaboliques de ces traitements.(30,31) Ces études laissent la part belle notamment à la perte de poids associées à la prise de

Topiramate chez les patients sous antipsychotiques.(32,33) Bien que concluantes, ces études mettent en garde contre la tolérance très aléatoire des patients au Topiramate, n'en faisant pas un traitement de première intention dans cette indication.

Cependant, les investigations autour de l'usage du Topiramate dans la schizophrénie notamment sur son mode schizo-affectif se poursuivent encore à ce jour.

(3) Troubles anxieux

Définition :

L'anxiété est une réponse normale à une menace ou à un stress psychologique. L'anxiété normale prend ses racines dans la peur et représente une importante fonction de survie. Lorsqu'une personne doit affronter une situation dangereuse, l'anxiété déclenche une réponse dite de « lutte ou de fuite ». Toute une série de changements physiologiques est associée à cette réponse, telle qu'une augmentation du flux sanguin vers le cœur et les muscles afin de fournir l'énergie et la force nécessaires à l'organisme pour faire face à la situation dangereuse.

Cependant, l'anxiété est considérée comme un trouble lorsqu'elle survient à des moments inappropriés, fréquemment et que son intensité et sa durée sont telles qu'elle induit des modifications comportementales dysfonctionnelles chez un individu.

Epidémiologie :

La prévalence des troubles anxieux en France varie en fonction des sources, mais on estime généralement qu'ils touchent environ 20% de la population à un moment donné de leur vie, tout type de troubles confondus.

Les troubles anxieux sont différenciés les uns des autres en fonction des facteurs déclencheurs de l'anxiété et des symptômes comportementaux associés.

Dans la CIM, ils sont répartis comme suit :

- Troubles anxieux phobiques
- Autres troubles anxieux : Trouble panique et Trouble anxieux généralisé
- Trouble obsessionnel et compulsif (TOC)
- Troubles réactionnels à un stress aigu : Réaction aiguë, état de stress post-traumatique (ESPT) ou trouble de l'adaptation

Dans le cadre de l'usage du Topiramate, nous allons plus spécifiquement nous intéresser aux ESPT et TOC. En effet, dans la littérature, on ne retrouve que peu de travaux de recherche sur l'efficacité du Topiramate dans les autres troubles anxieux.

i. État de stress post-traumatique

Définition :

Les troubles associés à un traumatisme ou au stress sont dus à l'exposition à un événement traumatique ou stressant. Les troubles spécifiques comprennent l'état de stress aigu et le trouble de stress post-traumatique qui se différencient par leur durée et leur délai d'apparition.

L'état de stress post-traumatique se caractérise par une association de plusieurs symptômes :

- Reviviscence (ou re-vivance) : souvenirs intrusifs, des flashbacks, des cauchemars ou des pensées récurrentes liées à l'événement traumatisant.
- Évitement : éviter délibérément les pensées, les lieux, les personnes ou les activités qui pourraient rappeler le traumatisme, peut inclure un détachement émotionnel des autres.
- Hyperactivité neurovégétative : vigilance excessive, irritabilité, problèmes de concentration, réactions exagérées au bruit ou à des situations stressantes, troubles du sommeil, etc.

Des altérations cognitives et émotionnelles sont souvent associées : changements dans les pensées et les émotions, comme des croyances négatives sur soi-même ou sur les autres, des sentiments de culpabilité, de la dépression, une perte d'intérêt pour des activités autrefois appréciées, des difficultés de mémoire ou de concentration.

A noter que dans certains cas, il a été rapporté le développement de symptômes psychotiques de type productif (hallucinations) chez certains patients.

Épidémiologie :

En France, 1 à 3% des civils sont concernés par ces troubles, et jusqu'à 10% des individus dans certains groupes de militaires, en fonction des missions et des expositions spécifiques.

Lien avec les MAE :

La neurobiologie complexe de l'ESPT implique plusieurs systèmes, notamment dopaminergiques, sérotoninergiques, sympathiques, hypothalamo-hypophysaires, ainsi que diverses régions anatomiques de l'amygdale et d'autres parties du système limbique. Il a été suggéré qu'après des événements traumatiques, les noyaux limbiques peuvent devenir sensibilisés de manière anormale, conduisant à une susceptibilité accrue aux stimuli et ainsi à des symptômes psychiatriques. En raison de l'implication suggérée de cette hyper-sensibilisation des circuits neuronaux, plusieurs anticonvulsivants ont été évalués dans le traitement de l'ESPT, notamment la Carbamazépine, le Valproate, la Lamotrigine, la Gabapentine, la Tiagabine et le Topiramate.

Place du Topiramate :

Le Topiramate est la cible des recherches de Berlant et al. entre 2002 et 2004 (34,35), notamment pour ses effets sur les symptômes de reviviscence chez des patients civils souffrant d'ESPT. Ces études, bien que concluant à une efficacité significative du Topiramate, souffrent de trop nombreux biais dont un échantillon trop faible et une construction en étude ouverte non randomisée ni contrôlée. En 2007, Tucker et al. réalise, quant à lui, une étude en double aveugle contrôlée et randomisée chez les civils (36), tandis que Lindley travaille chez les vétérans (37). Néanmoins, là encore, les échantillons trop faibles ne permettent pas de conclure à une efficacité significative. Depuis lors, les investigations se poursuivent dans des méta-analyses en réseaux comparant l'efficacité et la tolérance du Topiramate à d'autres médicaments dans la même indication. (38,39) Seulement certaines concluent à une efficacité supérieure du Topiramate à d'autres traitement comme la Venlafaxine ou encore la Quétiapine, mais son profil de tolérance le relègue souvent comme médicament de seconde intention.

ii. Trouble obsessionnel et compulsif

Définition :

Le trouble obsessionnel compulsif se caractérise par des obsessions, des compulsions, ou les deux. Les obsessions sont des idées, des images ou des impulsions récurrentes, persistantes, non désirées et anxiogènes. Les compulsions (aussi appelées rituels) sont des actions particulières ou des actes mentaux que des

personnes se sentent obligées d'effectuer de manière répétée, pour tenter d'atténuer ou de prévenir l'anxiété causée par les obsessions. La plupart des pensées et des comportements obsessionnels compulsifs sont liés à des craintes suscitées par un raisonnement anxieux autour d'une thématique spécifique.

Épidémiologie :

En France, on estime généralement que la prévalence des TOC se situe autour de 1 à 3% de la population générale.

Lien avec les MAE :

Les neurotransmetteurs possiblement impliqués dans la physiopathologie du TOC et les plus étudiés sont la sérotonine, la dopamine et le glutamate. En effet, une sensibilité augmentée du récepteur postsynaptique de sérotonine est retrouvée chez les patients souffrant d'un TOC, ainsi que des concentrations de glutamate élevées dans leur liquide céphalorachidien. L'implication de la dopamine est évoquée devant l'exacerbation des symptômes de TOC après administration d'agonistes dopaminergiques, et devant l'effet bénéfique consécutif à l'utilisation d'antagonistes dopaminergiques dans certaines formes de TOC réfractaire. (40)

La place des MAE dans cette pathologie en tant que modulateurs du couples GABA-glutamate et par extension de la libération de dopamine et de sérotonine semble ainsi évidente.

Place du Topiramate :

Le Topiramate est donc la cible d'un essai randomisé et contrôlé en 2013 pour démontrer son efficacité chez des patients souffrant de TOC résistants. Cette étude retrouve de façon intéressante une efficacité du Topiramate dans le cadre des compulsions mais pas des obsessions. (41) Ces résultats inspirent ainsi à Sahraian et al. une étude sur les symptômes obsessions et compulsions (SOC) chez les patients bipolaires en 2014. Le Topiramate est alors adjuvant à une trithérapie comprenant l'Olanzapine, le Lithium et le Clonazepam. Il y apparaît que le Topiramate est supérieur au placebo dans la réduction des SOC chez le patient bipolaire de type 1. (42) Pour finir, on retrouve une méta-analyse en réseau de 2019 reprenant les principaux agents utiles en adjuvant dans le traitement des patients TOC résistants déjà traités par ISR. Le Topiramate y figure en effet en tant que traitement efficace et bien toléré, au côté

de la Lamotrigrine, l'Aripiprazole, l'Olanzapine, la Risperidone, la Memantine, et la Quetiapine. Cependant, la trop grande hétérogénéité entre les études ne permet pas de conclure sur une supériorité de l'un par rapport aux autres.(43)

(4) Troubles du comportement alimentaire

Définition :

Les troubles du comportement alimentaire impliquent des troubles persistants de l'alimentation ou du comportement liés à l'alimentation qui altèrent la consommation ou l'absorption des aliments. Ils doivent être associés à un retentissement significatif sur la santé physique et/ou le fonctionnement psychosocial de l'individu.

Selon la CIM-11, ils regroupent :

- Anorexie mentale
- Boulimie ou Bulimia nervosa
- Hyperphagie boulimique ou frénésie alimentaire ou binge eating disorder (BED)
- Autres troubles : trouble de la prise alimentaire évitant/restrictif, pica, trouble de rumination-régurgitation.

Les troubles avec des composantes d'impulsivité ou compulsifs sont ceux qui ont le plus intéressé la recherche autour de l'intérêt du Topiramate, à savoir le BED principalement.

Épidémiologie :

En France, le trouble d'hyperphagie boulimique affecte environ 3,5% des femmes et des 2% des hommes dans la population générale au cours de leur vie. À la différence de la boulimie, l'hyperphagie boulimique se manifeste le plus souvent par un patient obèse et en surpoids. Comparés aux patients souffrant d'anorexie mentale et de boulimie, les patients souffrant d'hyperphagie boulimique sont plus âgés et sont plus souvent de sexe masculin. Il est le TCA le plus représenté avec 52% des patients TCA atteints de BED.

Lien avec les MAE :

De la même manière que les addictions que nous développerons dans le paragraphe suivant, les troubles alimentaires compulsifs font entrer en jeu des mécanismes en lien avec le circuit de la récompense. On y retrouve à nouveau les neuro-transmetteurs du

couple GABA-glutamate, ainsi que la découplage sérotonine-noradrénaline et une dysrégulation dopaminergique. Ces circuits, comme on l'a vu, sont la cible effective des anti-convulsivants.

Place du Topiramate :

Ainsi, dès 2007, le Topiramate est testé en tant que traitement du BED dans 2 études contrôlées qui concluent à une efficacité flagrante du Topiramate dans cette indication, notamment chez les patients en surpoids.(19,44) On y retrouve d'ailleurs le nom de McElroy, auteur de plusieurs études sur le Topiramate et son action contre la prise de poids associée à la prise d'antipsychotiques.

A noter que l'usage du Topiramate dans l'hyperphagie boulimique a reçu l'indication dans plusieurs pays d'Europe depuis 2009 dont la Suisse, l'Allemagne et l'Espagne. Plus récemment, une étude américaine teste l'efficacité de la bithérapie Topiramate-Phentermine dans l'hyperphagie boulimique et la boulimie nerveuse. (45) Bien que les résultats semblent prometteurs le petit nombre de patient traités ne permet pas de conclure, notamment sur le cas de la boulimie nerveuse. En 2020, aux Etats-Unis toujours, on cherche à prouver l'efficacité du Topiramate dans un certain type de TCA compulsif, le trouble alimentaire nocturne. (46)

Pour conclure, en France, c'est l'équipe de Nourredine, déjà investi dans des travaux sur l'impulsivité comme facteur prédicteur de réponse au Topiramate (20), qui, en 2021, tente de faire valoir l'efficacité du Topiramate dans le cadre du BED avec une méta-analyse de 3 articles. Les résultats se montrent favorables avec des inquiétudes sur la tolérance au traitement. (47)

c) Usages étudiés en Addictologie

L'addiction est un concept difficile à définir.

Harold Kalant, pharmacologue expert dans le champ des addictions, rappelle en 2010 que seulement 2 éléments sont retenus comme nécessaires pour parler d'addiction par les groupes d'expert. Ces éléments sont : le fait de poursuivre un comportement ou une consommation malgré des conséquences négatives pour soi, et l'impossibilité de réduire ou cesser cette conduite même lorsque le sujet le voulait.(48) Les autres critères généralement retenus dans les classifications relèvent alors des conséquences de la dépendance (la tolérance, le sevrage, le craving ...). Notons que

ce deuxième élément est essentiel puisqu'il permet, entre autre, de légitimer la position du soignant dans le soin en addictologie : le sujet devient patient par sa demande d'aide, motivée par l'impossibilité voire l'échec à arrêter de lui-même sa conduite.

Cependant, la définition la plus consensuelle, à l'heure actuelle, reste celle de la National Institute on Drug Abuse. L'addiction est décrite comme une « pathologie chronique définie par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences fonctionnelles délétères et caractérisée par la présence de rechutes ». Deux aspects essentiels sont ici pris en compte : le caractère chronique et récidivant de la maladie addictive et l'aspect comportemental de la dépendance.

Cette approche de l'addiction, tout comme la précédente, se rejoignent finalement en un point. Elles annulent la distinction entre le mésusage des substances psychoactives (SPA) et les addictions comportementales, et posent la conduite addictive comme un comportement pathologique. (49) En effet, la CIM 10 séparait les 2 cadres nosographiques, tandis que la CIM 11 voit apparaître une seule rubrique sous le nom de « Troubles dus à l'utilisation de substances ou à des conduites addictives ».

(1) Addictions comportementales

Définition :

Les addictions comportementales se caractérisent par le développement d'une dépendance à une pratique n'impliquant pas la consommation de substance psychoactives. Leur chef de file est bien sûr le jeu d'argent pathologique (« gambling ») mais elles s'étendent désormais aux jeux en ligne (« gaming ») et aux achats compulsifs (« shopalcoholic »). Le cadre nosographique des addictions sexuelles, au sport, à internet ou à la nourriture (hyperphagie boulimique classée dans les TCA) est moins clair à l'heure actuelle.

Épidémiologie :

A tort ou à raison, les addictions sans substances sont parfois décrites comme de gravité inférieure à celles avec substances. Leur prévalence n'est cependant pas moindre. Pour exemple, selon les données les plus récentes, la prévalence du jeu pathologique en France est estimée à environ 1 % de la population adulte. Ce chiffre

est au moins équivalent, si ce n'est supérieure, à la prévalence de certaines addictions aux SPA.

Lien avec les MAE :

Les addictions comportementales sont finalement des modèles très « purs » des conduites addictives. En effet, les comportements ne sont pas teintés des symptômes de la pharmacodépendance tel que tolérance ou sevrage.

Pour comprendre les mécanismes de l'addiction, dans son hypothèse comportementale, il faut revenir aux bases anatomiques et biologiques du circuit de la récompense. Ce circuit a été largement théorisé dans le cadre des comportements addictifs et de la dépendance dès les années 50 avec l'essor des courants neurobiologiques en psychiatrie.

En 1954, deux chercheurs américains, Olds et Milner, ont montré que, si l'on place une électrode dans certaines zones précises du cerveau d'un rat, l'animal apprend à appuyer sur une pédale qui entraîne une stimulation de la zone implantée. Le rat s'auto-stimule ainsi sans interruption. À tel point que, si on lui donne le choix entre cette pédale et de la nourriture, il choisit la stimulation électrique et s'impose un jeûne fatal.(50) Cette expérience a permis de mettre en lumière les aires impliquées dans le circuit de la récompense et leur lien avec l'activité des neurones dopaminergiques régulée au niveau de l'hypothalamus.

Les addictions impliquent donc des dysfonctionnements complexes dans le circuit de la récompense, autant au niveau anatomique que biochimique. En effet, au niveau anatomique, les IRM dynamiques permettent d'observer une régression progressive du cortex préfrontal (siège du contrôle et de l'inhibition comportementale) et du noyau accumbens (impliqué dans le renforcement positif), au profit du système limbique (hippocampe et amygdale) et de l'aire tegmentale ventrale (régulation des sensations de plaisir et de récompense, via la dopamine). (51) Au niveau neurochimique, le neurotransmetteur clé de la récompense est la dopamine. En effet, la dopamine renforce les comportements de recherche de plaisir, en facilitant l'apprentissage et le conditionnement associés aux récompenses, et en contribuant aux changements neuro-adaptatifs observés chez les personnes dépendantes. (52) Cependant, la sécrétion dopaminergique est la réaction finale à une cascade de neurotransmission impliquant les couples sérotonine-noradrénaline (régulateurs de l'intégration des

stimuli externes) et GABA-glutamate (régulateurs de l'excitabilité neuronale). Le découplage de ces neurotransmetteurs a été identifié dans certaines études sur la dépendance et semble indiqué leur participation comme modulateurs de la dopamine. (53)

Place du Topiramate :

Les études sur l'efficacité du Topiramate, molécule agissant à la fois au niveau GABAergique et glutamatergique, dans les addictions comportementales sont peu nombreuses. Elles prennent principalement pour modèles le jeu d'argent pathologique (41,54) et, plus récemment, les achats compulsifs (55). Les résultats de ces études sont peu concluants, du fait de petits échantillons, d'une part, et de nombreux biais, d'autre part.

(2) Addictions à une substance psychoactive

La Haute Autorité de Santé rappelle en juillet 2023 que l'addiction aux SPA est définie selon la version 5 du DSM (56) sur la base des 11 critères suivants et la présence d'au moins 2 d'entre eux au cours d'une période de 12 mois :

- « 1. La substance est prise en quantité plus importante ou durant une période plus prolongée que prévu ;
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance ;
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets ;
4. Il existe une envie intense, un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance (craving) ;
5. L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison ;
6. Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance ;
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance ;

8. Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux ;

9. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance ;

10. Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré,
- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance ;

11. Il existe un sevrage, caractérisé par l'une des manifestations suivantes :

- syndrome de sevrage caractérisé à la substance,
- la substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. »

Selon le DSM-V, le nombre de critères présents chez le patient définit un niveau de sévérité de l'addiction chez le patient.

Ces critères sont peu ou prou équivalents pour toutes les addictions aux SPA, puisque les mécanismes généraux des addictions ont généralement été démontrés comme étant similaires quel que soit l'objet d'addiction. On parle en effet de comportement ou conduites addictives.

Cependant, dans le cas des addictions aux substances psychoactives, il est important de noter que la ou les SPA utilisées peuvent avoir différentes interactions spécifiques sur les neurotransmetteurs neuronaux au sein du circuit de la récompense. Par exemple, la nicotine tout comme la cocaïne agissent au niveau de la synapse des neurones connectant l'aire tegmentale ventrale au noyau accumbens. Mais la nicotine agit au niveau pré-synaptique tandis que la cocaïne agit plutôt en post-synaptique.

(a) Alcool

Définition :

Pour rappel, ce qui est communément appelé « alcool » correspond à une boisson contenant de l'éthanol. L'alcool éthylique ou éthanol que l'on boit, est un liquide transparent et incolore ; il est presque toujours produit par fermentation alcoolique - la

voie métabolique des glucides de certaines espèces de levures en l'absence d'oxygène. Le trouble lié à l'usage de l'alcool est donc la nomenclature la plus récente attribuée à la dépendance à cette SPA.

Épidémiologie :

Le TLUA est, de loin, la conduite addictive la plus répandue. En moyenne, selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, environ 5,1% de la population mondiale âgée de 15 ans ou plus présente un trouble de l'usage de l'alcool. Il représente également entre 90 et 95% de l'activité clinique effective en addictologie, en tant que dépendance unique ou co-dépendance.

Lien avec les MAE :

L'alcool joue un rôle tout particulier au niveau du circuit de la récompense. Il est activateur de la sécrétion d'endorphines à travers les récepteurs opioïdes, mais également facilitateur de la libération de dopamine. Finalement, il agit sur les neurotransmetteurs glutamate et GABA, en inhibant l'activité du glutamate et en augmentant l'activité du GABA.

Place du Topiramate :

Le Topiramate a été en premier lieu et largement étudié dans le cadre de TLUA concernant les addictions. Les premiers essais contrôlés randomisés sont attribués à l'équipe de Johnson et al. aux Etats-Unis, et retrouvent une efficacité supérieure au placebo sur des petits à moyens échantillons de patients.(57,58) Johnson a même eu à cœur de démontrer dans des études intermédiaires que la qualité de vie de ses patients alcooliques en était notablement améliorée. (59) Une méta-analyse de 2010 confirme par la suite ces découvertes préliminaires mais relève quelques effets indésirables d'importance tels que les paresthésies ou les insomnies. (60) Les études suivantes se sont concentrées sur des aspects plus spécifiques du traitement tel que sa supériorité à d'autres stratégies pharmacologiques (61) ou encore les dosages minimaux efficaces.(62) Il est important de noter que depuis 2011, le Topiramate est autorisé dans le traitement du TLUA au Canada. Ainsi, les années suivantes, et notamment les études récentes de Kranzler, ancien disciple de Johnson, se focalisent plus sur des facteurs de réponse et de rechute de l'usage de ce traitement. En 2021, leur étude cherche à analyser l'effet modérateur d'un polymorphisme du gène GRIK1

sur les effets du Topiramate dans le TLUA.(63) En 2022, un suivi de 6 mois post traitement de patients de précédentes études leur permet à la fois d'examiner les effets du Topiramate sur la réduction des consommations, mais aussi sur sa modulation pharmacogénétique par le GRIK1.(64)

Pour finir, nous pouvons citer la toute dernière méta-analyse bayésienne de 2023 qui conclue que le Topiramate pourrait devenir un médicament clé dans les stratégies thérapeutiques pharmacologiques du TLUA. (65)

(b) Tabac

Définition :

Pour rappel, le tabac est une plante de la famille des Solanacées, principalement cultivée pour ses feuilles riches en nicotine. Ces feuilles séchées sont utilisées dans la fabrication de cigarettes, de cigares, de pipes et d'autres produits dérivés. Le trouble lié à l'usage du tabac est la nomenclature la plus récente des troubles addictifs associés au tabagisme.

Épidémiologie :

Selon les données de Santé publique France, environ 25% des adultes fumaient quotidiennement du tabac en 2019. La prévalence du tabagisme actif en France reste en diminution constante depuis le début des années 2000. Pour autant, on rappelle que la nicotine, présente dans le tabac, figure parmi les substances les plus addictives qui existent. Selon certaines études, il semblerait même que sa propension à générer une dépendance physique et psychologique chez l'usager soit supérieure à celle de l'héroïne.

Lien avec les MAE :

Le tabac a une action psychotrope via la nicotine dans le système nerveux central. En effet, ce neurotransmetteur agit via les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (endogène). Ces récepteurs sont tout particulièrement présents au niveau des neurones dopaminergiques reliant l'ATV au noyau accumbens, au cortex préfrontal et à l'hippocampe. La nicotine est également, tout comme l'alcool, activateur de la sécrétion d'endorphines mais au travers de ses propres récepteurs dédiés. On

comprend ainsi comment la nicotine, par ses multiples lieux d'emprise sur le circuit de la récompense, se place en première position des substances addictogènes.

Place du Topiramate :

Le Topiramate a été largement étudié dans le cadre du sevrage tabagique pour 2 principales raisons : la fréquence d'une codépendance alcool-tabac et son potentiel effet limitant la prise de poids.

En effet, d'après les travaux de Johnson et al, le Topiramate se révèle, dès les années 2000, efficace dans le cadre du TLUA. Or la plupart des patients de leurs études étaient aussi consommateurs de tabac. Ils ont donc cherché à prouver, avec succès, que chez ces patients alcoolo-tabagiques, le sevrage tabagique est également plus efficace sous Topiramate qu'avec le placebo.(66) Un an plus tard, cette découverte ouvre la voie aux études de Khazaal, Reid puis Anthenelli sur l'effet du Topiramate sur l'arrêt du tabac à lui seul. Leurs études permettent de conclure à une efficacité relative (67), notamment plus importante chez les hommes (68), dont les mécanismes sont en réalité peu clairs (69). Finalement, en 2014, un essai contrôlé randomisé est finalement conduit par l'équipe de Oncken et al. et conclut à une efficacité sur l'arrêt du tabac associé à des risques de prise de poids plus faible.(70) Cette découverte permet ainsi au Topiramate de prendre sa place parmi l'arsenal thérapeutique du sevrage du tabac avec un bénéfice collatéral non négligeable. Cependant, cette place reste encore controversée du fait d'effets indésirables notablement plus importants que les autres stratégies pharmacologiques.

(c) Cannabis

Définition :

Pour rappel, le cannabis est une plante à usage récréatif, médicinal et industriel. Les parties de la plante les plus utilisées sont les feuilles et les fleurs, qui contiennent des composés actifs appelés cannabinoïdes, notamment le THC (tétrahydrocannabinol) et le CBD (cannabidiol). Le THC est responsable des effets psychoactifs du cannabis, provoquant un sentiment d'euphorie, d'altération sensorielle et de relaxation. Le CBD, quant à lui, n'a pas d'effets psychoactifs significatifs et est étudié pour ses potentiels bienfaits médicaux, notamment dans le soulagement de la douleur, de l'anxiété et d'autres conditions de santé.

Épidémiologie :

Selon les données de Santé publique France, en 2017, environ 27% de la population âgée de 11 à 75 ans a expérimenté le cannabis au moins une fois dans leur vie, et environ 8% en a consommé au cours de l'année précédant l'étude.

Lien avec les MAE :

Le cannabis joue un rôle, tout comme la nicotine, au niveau présynaptiques des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Les récepteurs de type 1 aux cannabinoïdes (CB1), la cible principale du cannabis, sont très présents sur les interneurones GABAergiques, et il est généralement admis que la modulation de ces neurones médie la plupart des effets subjectifs du cannabis.

Place du Topiramate :

La recherche de l'intérêt du Topiramate dans le sevrage du cannabis est récente. Elle intervient en réaction aux nombreuses recherches dans le cadre des troubles de l'usage des substances concernant ce médicament. Les études retrouvées sont peu nombreuses et concernent principalement la jeunesse et les adolescents. On retrouve une étude de 2017 qui constate que le Topiramate a réduit la quantité mais pas la fréquence de la consommation du cannabis chez les adolescents étudiés. Cependant, de nombreux effets indésirables y sont recensés notamment du domaine des fonctions cognitives.(71) Par la suite, l'accent est mis sur les mécanismes cognitifs mis en jeu dans l'addiction et lesquels sont affectés alors par le Topiramate. Les recherches se portent alors sur les concepts de « craving » et de renforcement positif. Ainsi, en 2021, Emery et al. cherche a étudié l'effet du Topiramate sur le craving et l'effet de récompense dans l'usage de cannabis, chez les jeunes à nouveau.(72) On y conclut que le Topiramate pourrait améliorer le sevrage en atténuant l'association du cannabis au plaisir par le renforcement positif.

(d) Stimulants

Les substances psychostimulantes sont des produits qui agissent sur le système nerveux central pour augmenter l'activité cérébrale et les niveaux de vigilance. Elles peuvent améliorer la concentration, l'attention, et provoquer une augmentation

temporaire de l'énergie. Ces substances comprennent des médicaments prescrits pour des troubles tels que le TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité) comme les amphétamines et le méthylphénidate, ainsi que des drogues illicites comme la cocaïne et certaines formes de méthamphétamine.

iii. **Cocaïne**

Définition :

La cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux central, extrait des feuilles de coca. La cocaïne a été isolée sous sa forme pure au cours du XIX^{ème} siècle. Il est initialement utilisé à des fins médicales, notamment comme anesthésique local et comme traitement pour diverses affections. La popularité de la cocaïne augmente au cours du XX^e siècle, en particulier en tant que drogue récréative et stimulante. Elle est consommée principalement sous forme de poudre blanche (cocaïne hydrochloride) ou sous forme de cristaux (cocaïne base ou "crack"). Son utilisation se généralise de façon croissante depuis les années 70 avec l'apparition de nombreux phénomènes de dépendance chez les patients. C'est d'ailleurs chez les usagers de cocaïne que la notion de « craving » est pour la première fois établie. En effet, le craving associé à la consommation de cocaïne est souvent décrit comme particulièrement intense et difficile à résister, ce qui en a fait un bon modèle d'étude.

Épidémiologie :

La prévalence de l'usage de la cocaïne en France est estimée actuellement à environ 2% de la population adulte. Elle a doublé sur les 20 dernières années.

Liens avec les MAE :

La cocaïne agit sur le système nerveux central en inhibant la recapture des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine, dans les synapses du circuit de la récompense. Cette augmentation de la dopamine provoque une stimulation excessive des récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens, entraînant des effets euphorisants et de renforcement positif. De plus, la cocaïne modifie la plasticité synaptique et la signalisation neuronale dans les régions cérébrales impliquées dans la motivation, la mémoire et le contrôle des impulsions. La cocaïne induit et maintient une forme d'impulsivité chez l'utilisateur qui va servir à faire le lit de l'addiction. On voit

alors comment ces symptômes de fort craving et d'impulsivité ont pu attirer les recherches autour du Topiramate dans le sevrage de la cocaïne.

Place du Topiramate :

Le premier à vouloir tester le Topiramate dans le cadre de l'addiction à la cocaïne est Kampman dont on retrouve une première étude pilote datant de 2004. (73) Cette petite étude de 40 patients ouvrira la voie aux suivantes avec des résultats encourageants. Ainsi, l'équipe de Johnson et al., après s'être longuement intéressée au TLUA, publie une étude qui vient confirmer l'efficacité apparente du Topiramate dans le TLUC. (74) Cependant, avec 140 patients, l'échantillon de patients est une fois encore trop faible pour attirer l'attention des entreprises pharmaceutiques. La même année, Kampman et al. publie également un papier sur le trouble lié à l'usage de cocaïne chez les patients alcooliques.(75) Malgré le fort taux d'abandon dans l'étude, la conclusion reste en faveur de l'efficacité du Topiramate. En Europe, des équipes italiennes et anglosaxonnes publient dans les 10 dernières années des travaux de revues systématiques et méta-analyses qui viennent conforter les hypothèses d'efficacité du Topiramate dans ce trouble.(76–78) Les résultats sont cependant très hypothétiques encore puisque difficilement démontrables avec des échantillons de patients toujours trop petits et une autorisation pour son utilisation à grande échelle est encore loin de voir le jour. A noter que le Topiramate, bien qu'il semble prolonger l'abstinence des patients au moins modérément, n'améliore pas la rétention au traitement pour autant. (77)

iv. Amphétamines

Définition :

L'amphétamine et dérivés amphétaminiques sont des drogues de synthèse. Ils sont classés dans la famille des phénéthylamines, qui comprend différentes substances : stimulants, entactogènes ou hallucinogènes. Les amphétamines possèdent principalement des propriétés stimulantes et anorexigènes. Découvertes au début du XXème siècle, leur premier usage est militaire, notamment par l'Allemagne pendant la première guerre mondiale où elles sont utilisées comme stimulant pour les soldats. Par la suite utilisée de façon thérapeutique, l'amphétamine n'est plus prescrite qu'en cas de syndrome d'hyperactivité chez l'enfant (Ritaline®) et en cas de narcolepsie

chez l'adulte, uniquement par des spécialistes hospitaliers. Depuis quelques années, elles sont très présentes dans l'espace festif alternatif où leur moindre coût par rapport à la cocaïne, pour des effets stimulants également, lui assure une certaine popularité. Tristement célèbre, notamment aux Etats-Unis, la métamphétamine fait partie de cette classe de stimulants, tout comme la MDMA (ou ecstasy), l'éphédrine ou encore la phentermine. Toutes ces SPA se consomment généralement par ingestion (comprimés, ou cristaux) mais peuvent, plus rarement, être retrouvées en sniff ou en injection.

Épidémiologie :

En 2017, en France, 7 % des 18-64 ans ont expérimenté des amphétamines ou dérivés amphétaminiques, soit environ 1,9 million de personnes, tandis que la consommation dans l'année ne concerne que 1,3 % de cette population (soit 400 000 usagers).

Liens avec les MAE :

Les amphétamines agissent en augmentant la libération de neurotransmetteurs, notamment de dopamine, de noradrénaline et de sérotonine, dans le cerveau. Elles inhibent également la recapture de ces neurotransmetteurs dans les synapses, prolongeant ainsi leur action. Cette augmentation des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine, dans les régions cérébrales telles que le noyau accumbens du circuit de la récompense, induit des effets euphorisants et de renforcement positif, contribuant à la motivation pour la consommation d'amphétamines. De plus, les amphétamines modifient la plasticité synaptique et la signalisation neuronale, renforçant ainsi les circuits de la dépendance.

Place du Topiramate :

Suivant l'hypothèse que les addictions aux SPA reposent sur les mêmes dysfonctionnement neurochimiques, l'équipe de Johnson et al. est la première à poursuivre l'hypothèse d'efficacité du Topiramate dans le sevrage à la méthamphétamine. Ils réalisent une étude de 140 patients, qui suit de près celle démontrant l'intérêt du Topiramate dans le TLUC. Les résultats ne sont cependant pas en faveur d'une efficacité du traitement dans l'obtention de l'abstinence à la méthamphétamine.(79,80)

(3) Poly-addictions

Définition :

Selon la HAS, la poly consommation se définit simplement par la consommation d'au moins 2 substances psychoactives. Cependant, elle englobe des conduites variées d'associations de produits pouvant générer des conséquences diverses qualitativement et quantitativement. Le nombre de combinaisons et les problématiques différentes rendent donc ce problème difficile à traiter. Elles concernent des situations cliniques et/ou des patients très différents :

- les consommations peuvent s'associer ou se succéder dans le temps
- la consommation d'un produit peut prédominer ou pas,
- les catégories d'usage peuvent être différentes selon les produits consommés.

La poly toxicomanie correspond à l'association de produits intégrant au moins un produit illicite et souvent à des formes graves avec usage nocif et/ou dépendance.

Le terme de poly addiction renvoie souvent à poly dépendance. Il peut aussi faire référence à l'association de plusieurs conduites addictives, avec ou sans produit. On pourrait aussi parler d'abus ou de dépendances multiples. Les conduites addictives sont des conduites de consommation impulsives et/ou répétées susceptibles d'aboutir à la dépendance, quels qu'en soient les déterminants. Elles concernent tous les sujets qui utilisent des substances psychoactives licites ou illicites et même les addictions sans produit.

Actuellement, la prise en charge des personnes présentant une conduite addictive reste organisée essentiellement par produit. Ainsi le corps médical est souvent démuni devant ces nouveaux profils de consommation qui impliquent la mise en place de stratégies adaptées. En effet, la poly consommation génère des problèmes spécifiques (majoration des risques sanitaires et sociaux) et est un facteur d'aggravation des conduites addictives du fait :

- d'un risque accru d'évolution vers un usage nocif ou une dépendance, que ce risque soit lié au patient, aux produits et/ou à l'environnement,
- d'un renforcement réciproque des conduites de consommation ou du risque d'interaction et de potentialisation entre les substances,

- de l'influence réciproque des produits et des traitements : risque de transfert de dépendance, augmentation de la consommation d'un produit après arrêt ou substitution d'un autre, risque de rechutes croisées.

De plus, la recherche sur les poly addictions est particulièrement délicate du fait de nombreux biais de confusion dans les études.

Tout ceci contribue à rendre la prise en charge des poly addict plus complexe avec un pronostic souvent moins bon.

Épidémiologie :

Selon certaines estimations, les poly addictions seraient assez courantes en France. Une étude de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) révèle que près de 40% des personnes ayant déclaré avoir consommé de la drogue au cours de leur vie rapportent avoir utilisé au moins deux types de drogues différentes. Cette prévalence peut varier en fonction des groupes d'âge, du sexe, du contexte social et d'autres facteurs. Certaines populations sont ainsi plus touchées par les poly-consommations, on peut citer notamment les migrants, les consommateurs récréatifs ainsi que les personnes atteintes de pathologies mentales.

Liens avec les MAE :

La physiopathologie des addictions est la même quel que soit l'objet de dépendance. Le circuit de la récompense, on l'a vu, se modifie anatomiquement et biologiquement avec l'installation d'une dépendance. Les aires frontales de l'inhibition sont rétrécies et le noyau accumbens, siège du plaisir immédiat, est renforcé. Ces dysfonctionnements cérébraux expliquent à la fois les transferts d'addictions et la poly addiction. En effet, une faible capacité d'inhibition et un attrait particulier pour le plaisir immédiat sont des traits notoirement à risque de développer une addiction. Une dépendance fait donc le lit d'une autre dépendance. Bien entendu, aucune de ses modifications n'est définitive ni incurable. Des changements significatifs dans l'activité cérébrale ont pu être retrouvés grâce à des IRM fonctionnelles. (81) Ces modifications comprennent entre autres une normalisation partielle de l'activité dans certaines régions du cerveau, chez les individus en période d'abstinence par rapport à ceux en consommation active. Ces changements sont associés à des améliorations dans le comportement des participants, suggérant une récupération partielle du fonctionnement cérébral après l'arrêt de la consommation. Il reste cependant important

pour le clinicien et thérapeute de considérer la dépendance dans son caractère chronique et transférable. C'est pourquoi la recherche s'est intéressée à des traitements pharmacologiques efficaces sur plusieurs addictions à la fois.

Place du Topiramate :

Le Topiramate, dans son approche anti impulsive et anti craving semble ainsi attractif de ce point de vue. Plusieurs études se penchent sur le traitement d'une addiction dans une population de poly consommateurs. Le plus couramment, ces études portent sur l'arrêt de l'alcool ou du tabac chez des alcoolos tabagiques. (82–85) Ces études ont des conclusions assez divergentes. Là où Johnson conclut à une efficacité du Topiramate pour le sevrage tabagique chez les alcooliques, Anthenelli trouve que le Topiramate n'a finalement aucun effet sur l'arrêt du tabac ou la prévention des rechutes d'alcool ou de drogue chez les fumeurs masculins en rémission précoce. Quant à Robinson, qui s'intéresse plus récemment à l'efficacité du Topiramate contre la saillance des stimuli visuels motivationnels pertinents chez les fumeurs présentant un TLUA, il ne trouve rien de concluant.

Finalement, Kampman est le seul à s'intéresser à la prise comorbide d'alcool et de cocaïne, population largement sous-estimée. (75) Son étude, bien que favorable à l'usage du Topiramate dans cette double indication, souffre de trop grands biais. Ceci nous permet ainsi de conclure sur les limitations de telles études, les biais de confusion et la difficulté à la reproductibilité des résultats. Elles rendent ainsi la recherche dans le domaine des poly addictions, particulièrement difficile à mener à bien.

d) Et dans les pathologies duelles ?

Définition :

Le double diagnostic en addictologie correspond à l'association d'un trouble de l'usage de substances et d'un trouble psychiatrique. D'autres termes ont pu voir le jour au fur et à mesure du temps tels que « comorbidité », « co-occurrence », « pathologies duelles » ou encore plus récemment « trouble duel ».

Épidémiologie :

La présence d'un diagnostic duel fait partie de la pratique courante pour tous les addictologues et psychiatres puisque retrouvé dans environ 50 % des cas.

Mécanismes d'action :

L'association entre la maladie mentale et l'addiction comme facteurs de risque mutuels est bien documentée et complexe. Les personnes souffrant de troubles mentaux ont souvent un risque plus élevé de développer des addictions, et vice versa. Cette comorbidité peut être attribuée à plusieurs mécanismes physiopathologiques interdépendants. D'une part, la présence d'une maladie mentale, telle que la dépression, l'anxiété ou les troubles bipolaires, peut augmenter la vulnérabilité à l'addiction en raison de l'automédication. Les individus peuvent utiliser des substances addictives pour atténuer les symptômes de leur maladie mentale ou pour faire face au stress et à l'anxiété associés à leur condition. D'autre part, l'abus de substances peut également aggraver les symptômes des troubles mentaux ou déclencher l'apparition de nouveaux troubles. Par exemple, la consommation excessive d'alcool peut aggraver la dépression, tandis que l'usage de stimulants peut déclencher des épisodes de manie chez les personnes bipolaires.

Par ailleurs, les recherches ont mis en lumière des mécanismes communs sous-jacents à ces deux domaines. Ils impliquent notamment des altérations neurobiologiques, des anomalies dans les circuits de récompense et de motivation, ainsi que des dysfonctionnements dans la régulation émotionnelle et comportementale. Par exemple, des perturbations dans la neurotransmission de la dopamine et de la sérotonine ont été identifiées comme des éléments clés dans la pathogenèse des troubles psychiatriques et des addictions. De plus, les facteurs environnementaux et génétiques peuvent également contribuer à la vulnérabilité commune à ces conditions.

Cette interaction complexe entre la maladie mentale et l'addiction souligne l'importance d'une approche holistique dans la prise en charge des patients. Les programmes de traitement devraient prendre en compte la comorbidité et offrir une approche intégrée pour traiter à la fois les troubles mentaux et les addictions, afin d'améliorer les résultats cliniques et de réduire les risques de rechute. Pourtant, dans le système de soins français, comme pour la plupart des pays occidentaux, la prise en charge est effectuée par deux services distincts, le secteur psychiatrique et les soins addictologiques. Ce clivage entraîne des répercussions sur les soins des patients souffrant des deux affections, car de part et d'autre il existe une tendance à ignorer l'une ou l'autre des pathologies. Mais les différentes études qui émergent depuis

quelques années ont fini par contraindre ces deux disciplines à s'intéresser aux problématiques des patients comorbides et à repenser les soins pour une meilleure prise en charge.

Lien avec les MAE :

En termes de recherche pharmacologique, cette co-occurrence est difficilement exploitable pour le développement de nouveau traitement. En effet, les études étaient initialement ciblées sur l'association de 2 pathologies dont la co-occurrence était fréquente et bruyante. Ainsi, les premières études sur les pathologies duelles sont les travaux de recherche autour des patients vétérans ESPT et TLUA aux États-Unis. (86,87) Par la suite, les études se sont étendues au domaine plus large des troubles liés à l'usage de substances (TLUS) en général dans le cadre de la bipolarité (88) et des pathologies mentales en général.

Place du Topiramate :

Parmi l'arsenal thérapeutique cité, le Topiramate apparaît chez Iqbal et al., entre autres avec la Kétamine ou la rTMS, (89) tandis que chez Murthy ce sont le Naltrexone et la Varenicline qui semblent les plus prometteurs.(90)

Cependant, les études sur les pathologies duelles sont souvent sujettes à divers biais méthodologiques. Parmi ces biais, on trouve notamment le biais de sélection, où les personnes atteintes de pathologies duelles peuvent être moins enclines à participer aux études en raison de la stigmatisation ou de difficultés liées à leur condition. Des biais de mesure peuvent survenir en raison de la complexité des pathologies duelles, rendant difficile une évaluation précise des symptômes et des résultats. Les biais de rapport peuvent fausser les données, car les participants peuvent sous-déclarer ou sur-déclarer leurs symptômes ou leur comportement de consommation de substances en fonction de divers facteurs. Finalement, il faut souligner un biais de confusion important. En effet, les pathologies duelles sont souvent associées à une multitude de facteurs qui s'entre mêlent, tels que des antécédents de traumatisme, des problèmes socio-économiques ou d'autres comorbidités médicales. Contrôler ces facteurs pour isoler les effets spécifiques des interventions peut être difficile et conduire à des conclusions erronées.

Malgré ces défis, poursuivre la recherche en pharmacologie dans les pathologies duelles est crucial. Tout d'abord, ces troubles entraînent un fardeau considérable pour

les individus affectés et pour la société dans son ensemble, avec des conséquences néfastes sur la santé physique, mentale et sociale. De plus, les options de traitement actuelles peuvent être limitées et ne sont pas toujours efficaces pour toutes les personnes atteintes de pathologies duelles. Par conséquent, il est impératif de développer de nouveaux médicaments et d'améliorer les approches pharmacologiques existantes pour mieux répondre aux besoins de cette population vulnérable.

4. Conclusion : Usages hors AMM de Topiramate

Au travers de cette brève revue de la littérature scientifique, nous avons cherché à mettre en évidence une grande partie des angles de recherche actuels concernant les indications potentielles du Topiramate dans les troubles mentaux et addictifs. Cette approche nous a ainsi permis de mieux contextualiser la recherche médicale en Psychiatrie et en Addictologie au fil des vingt dernières années à propos de ce médicament, en analysant ses avancées et ses défis futurs.

En effet, nous avons pu noter son élargissement d'AMM dans de nombreux pays de l'Union Européenne dans le cadre de l'hyperphagie boulimique, ainsi que l'approbation de son utilisation dans le TLUA au Canada depuis les années 2010. De plus, les recherches apparaissent nombreuses et sur des cibles d'action potentielles variées, démontrant l'intérêt de l'innovation en santé pour ce traitement prometteur.

Toutefois, nous avons aussi vu que les résultats des explorations concernant ce médicament semblent de façon récurrente se contredire en fonction des critères de jugement employés. De même, la plupart des études réalisées souffrent bien souvent de limitations tels que les biais méthodologiques et les échantillons de petite taille. Ainsi, son utilisation dans le cadre du soin en Psychiatrie et en Addictologie reste, pour l'instant, en France, hors des autorisations de mise sur le marché (AMM). Mais que représente le cadre de l'AMM dans la prescription de traitements en général, et par suite, que signifie sortir de ce cadre pour les prescripteurs ?

Nous allons maintenant nous intéresser à cette notion globale de prescription de médicaments hors Autorisations de Mise sur le Marché, dans le cadre de la pratique

courante en médecine. Nous chercherons ainsi à expliquer quels en sont les tenants et les aboutissants.

B. La prescription de médicaments hors AMM

En France, les médicaments disponibles pour les patients sont commercialisés à la suite d'un long processus de validation dont le point de départ est l'Autorisation de Mise sur le Marché ou AMM. Il s'agit d'une approbation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) qui autorise la commercialisation d'un médicament sur le territoire français. Avant d'obtenir une AMM, un médicament doit passer par un processus rigoureux d'évaluation des données scientifiques et cliniques pour garantir son efficacité, sa sécurité et sa qualité. Cette surveillance initiale et continue de la sécurité des médicaments mis sur le marché concerne le domaine de la pharmacovigilance.

1. Histoire de la pharmacovigilance en France

Les débuts de la pharmacovigilance en France remontent aux années 1970, avec la création du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en 1974. Ce centre est le premier en France à être spécifiquement dédié à la collecte et à l'analyse des effets indésirables des médicaments.

En 1988, la France adopte la loi Huriet-Sérusclat, qui renforce le cadre juridique de la pharmacovigilance en introduisant des dispositions pour la surveillance des médicaments expérimentaux utilisés dans les essais cliniques.

En 1993, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) est créée pour regrouper plusieurs agences nationales de santé, y compris le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV). Il répond à un besoin de renforcer et standardiser au niveau national la surveillance des produits de santé, dont les médicaments.

Au niveau Européen, l'Agence Européenne des Médicaments est créée en 1995 et est responsable de l'évaluation et de l'approbation des médicaments pour l'ensemble des

pays membres de l'Union Européenne. Les procédures d'approbation des médicaments sont alors modifiées pour obtenir des réglementations européennes plus ou moins communes entre les pays.

Au fil des années, la réglementation en matière de pharmacovigilance en France continue d'être améliorée pour garantir une surveillance efficace des médicaments. Cela inclut des mesures telles que l'obligation pour les professionnels de santé de signaler les effets indésirables graves et inattendus des médicaments à l'AFSSAPS.

Or vers la fin des années 2000, la « crise du Mediator » contribue à mettre en lumière des lacunes importantes dans le système de pharmacovigilance français.

Pour rappel, le Médiator, médicament du laboratoire Servier, est, dans les années 80-90, initialement prescrit comme traitement du diabète de type 2, mais il est également largement utilisé comme « coupe-faim » en dehors de son AMM. Des inquiétudes sont soulevées quant à la sécurité du médicament dès les années 1990, son usage semblant être associé à des complications cardiaques et pulmonaires graves. Toutefois, l'affaire du Médiator fait référence à la révélation par une journaliste que les autorités sanitaires et le laboratoire Servier étaient au courant des risques liés au Mediator depuis longtemps, sans que des mesures adéquates n'aient été prises pour retirer le médicament du marché. En 2010, le scandale conduit au retrait du marché du Mediator ainsi qu'à des enquêtes, des poursuites judiciaires et à des condamnations, notamment du laboratoire Servier et de plusieurs responsables de la santé publique. Deux ans plus tard, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) est créée pour remplacer l'AFSSAPS.

L'ANSM date donc de 2012 et ses missions couvrent l'ensemble du cycle de vie des produits de santé, de l'évaluation avant la mise sur le marché à la surveillance post-commercialisation. Elle a la charge de :

- L'évaluation des demandes d'AMM pour les médicaments, les dispositifs médicaux, les produits biologiques et d'autres produits de santé, afin de s'assurer de leur sécurité et de leur efficacité avant leur commercialisation.
- La surveillance continue de la sécurité des produits de santé en recueillant et en analysant les effets indésirables et les incidents rapportés par les professionnels de santé et des patients.
- L'inspection et le contrôle des sites de fabrication, de distribution et de pharmacovigilance des entreprises pharmaceutiques et des autres acteurs de la

chaîne d'approvisionnement pour s'assurer qu'ils respectent les normes de qualité, de sécurité et de bonnes pratiques.

- L'élaboration et mise à jour régulière de la réglementation concernant les médicaments et les produits de santé, et de recommandations aux professionnels de santé et au public sur leur utilisation sécuritaire et appropriée.
- La coordination, en cas de crise sanitaire ou d'émergence de nouveaux risques pour la santé publique, d'actions de surveillance, d'investigation et de gestion des risques pour protéger la population.

A noter que la HAS date, quant à elle du début des années 2000. La loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie institue la HAS en tant qu'autorité indépendante chargée de promouvoir la qualité des soins et de contribuer à l'amélioration de la santé publique en France. Cette nouvelle institution hérite des missions d'évaluation des technologies de santé, d'accréditation des établissements de santé et d'élaboration de recommandations de bonnes pratiques cliniques.

Ses missions sont moins directement reliées à la pharmacovigilance et interviennent en parallèle et en complétion de celles de l'ANSM. Elles comprennent :

- L'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux, actes, interventions et stratégies de santé afin de déterminer leur qualité, leur efficacité, leur sécurité et leur pertinence clinique.
- L'évaluation et l'accréditation des établissements de santé pour garantir la qualité et la sécurité des soins dispensés aux patients.
- L'élaboration de recommandations et de référentiels de bonnes pratiques cliniques et organisationnelles pour orienter les professionnels de santé dans leur pratique quotidienne.
- L'évaluation économique et de la pertinence des actes et des prises en charge médicales pour promouvoir une utilisation efficiente des ressources de santé et garantir l'accès aux soins pour tous.
- L'information et la formation des professionnels de santé, mais aussi des patients et du grand public pour les aider à prendre des décisions éclairées sur leur santé et leur prise en charge médicale.
- La coordination, en cas de situation d'urgence sanitaire ou de crise, des actions de surveillance, d'alerte et de gestion des risques pour protéger la population, en collaboration avec l'ANSM.

De nos jours, la pharmacovigilance en France continue encore à évoluer pour s'adapter aux nouveaux défis et aux avancées scientifiques. Cela comprend la mise en place de systèmes de surveillance électronique des médicaments, ainsi que des initiatives visant à améliorer la communication et la sensibilisation des professionnels de santé et du public aux risques associés aux médicaments.

2. Processus de développement d'un médicament

Le processus commence par la recherche initiale, souvent menée dans des laboratoires de recherche universitaires, des instituts de recherche pharmaceutique ou des entreprises biotechnologiques. Les scientifiques identifient des cibles thérapeutiques potentielles, conçoivent de nouvelles molécules ou explorent des composés existants pour leurs propriétés pharmacologiques.

Les candidats médicaments prometteurs sont évalués dans des modèles précliniques *in vitro* et *in vivo* pour déterminer leur efficacité et leur sécurité présumées. Cette phase comprend des tests sur des cellules et des tissus en laboratoire, ainsi que des études sur des animaux pour évaluer la toxicité et les effets pharmacologiques.

Une fois que des données précliniques favorables sont obtenues, le fabricant du médicament soumet une demande d'AMM aux autorités réglementaires compétentes. En France, il s'agit de l'ANSM et/ou de l'Agence Européenne des Médicaments. Cette demande est accompagnée de données précliniques et d'un plan d'étude clinique pour évaluer l'efficacité et la sécurité du médicament chez les humains.

Les essais cliniques sont menés en plusieurs phases pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la posologie optimale du médicament chez les patients. Les essais de phase I sont généralement menés sur de petits groupes de volontaires sains pour évaluer la tolérance du médicament. Les essais de phase II évaluent l'efficacité chez un petit nombre de patients atteints de la maladie cible, tandis que les essais de phase III évaluent l'efficacité et la sécurité sur de grands groupes de patients.

Les résultats des essais cliniques sont soumis aux autorités réglementaires pour examen et approbation. Les agences réglementaires évaluent les données pour déterminer si le médicament est sûr et efficace pour une utilisation clinique. L'Autorisation de Mise sur le Marché, délivrée par l'ANSM en France, résulte de ces

évaluations. Elle est accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et de la notice pour le patient.

En France, en plus de l'AMM délivrée par l'ANSM, les médicaments font l'objet d'une évaluation supplémentaire appelée "Amélioration du Service Médical Rendu" (ASMR) et "Service Médical Rendu" (SMR). Le SMR évalue l'efficacité thérapeutique d'un médicament par rapport aux traitements déjà disponibles pour la même indication. Il est évalué sur une échelle de 6 niveaux, allant de majeur à inexistant, et il est pris en compte pour déterminer le remboursement par l'Assurance Maladie. L'ASMR évalue l'apport thérapeutique d'un médicament par rapport aux traitements déjà disponibles. Elle mesure donc l'amélioration du service médical rendu par rapport aux alternatives existantes. L'échelle de l'ASMR comprend 5 niveaux, allant de majeur à insuffisant, et elle est utilisée pour déterminer le niveau de remboursement et le prix du médicament. Ces évaluations sont menées par la Commission de la Transparence de la HAS, qui émet des avis sur le SMR et l'ASMR des médicaments. Finalement, il reste à décider du remboursement et du prix des médicaments. En France, le prix des médicaments est fixé par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), qui est une instance relevant du ministère de la Santé. Le CEPS est chargé de négocier les prix des médicaments avec les fabricants pharmaceutiques dans le cadre de la politique de maîtrise des dépenses de santé. Les prix négociés prennent en compte l'efficacité thérapeutique, le SMR et l'ASMR du médicament, ainsi que les coûts de production et de distribution. Les évaluations de la HAS sur le SMR et l'ASMR sont prises en compte lors des négociations sur les prix des médicaments, car elles fournissent des indications sur la valeur thérapeutique et l'apport médical du médicament par rapport aux alternatives disponibles. En fonction de ces évaluations, le CEPS peut fixer le prix du médicament et décider de son remboursement par l'Assurance Maladie.

Une fois que les négociations entre le CEPS et les fabricants pharmaceutiques ont abouti à un accord sur le prix d'un médicament, ce prix doit être officiellement publié pour être rendu effectif au Journal Officiel. Le JO publie les décisions et les textes réglementaires officiels, y compris les arrêtés ministériels et les décrets, qui officialisent le prix des médicaments négocié entre le CEPS et les fabricants. La publication de ces prix dans le JO rend leur application légale et les rend opposables aux fabricants, aux distributeurs, aux pharmacies et à l'Assurance Maladie.

Au terme de ce circuit de validation, le médicament peut être fabriqué à grande échelle et commercialisé pour une utilisation clinique. Il est prescrit et délivré par les professionnels de la santé pour traiter les patients conformément aux indications, posologies, schémas thérapeutiques et populations spécifiées dans son autorisation. Les autorités de régulation médicale et de pharmacovigilance surveillent de près les médicaments après leur mise sur le marché. Cela permet de garantir leur sécurité continue et de réévaluer périodiquement les nouvelles données scientifiques pouvant influencer des modifications d'AMM.

3. Enjeux de la prescription hors AMM

La prescription hors AMM peut s'entendre de plusieurs façons : hors des indications thérapeutiques, hors posologie conseillée, hors des limites de durée du traitement, pour des patients prévus ou non dans l'AMM, ou pour une durée différente de celle figurant dans l'AMM... (91) Or l'acte de prescrire comprend à la fois un niveau légal, de santé publique, éthique et bien sûr, à un niveau clinique. Nous essaierons dans la partie suivante d'exposer un point de vue objectif et complet sur chacun de ces degrés dans le cadre de la prescription hors AMM.

a) Considérations législatives : cadre légal

Dans une circulaire récente de 2020, le conseil de l'ordre des médecins rappelait le cadre légal de la prescription hors AMM : « le médecin bénéficie d'une liberté de prescription mais doit la limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins (article 8 et 40 du code de déontologie et article L.162-2 du Code de la sécurité sociale – CSS). De façon générale, le médecin doit prescrire un médicament dans son AMM et dans l'intérêt du patient. Des exceptions à cette règle existent toutefois (article L.5121-12-1 CSP) : ATU ou RTU. En l'absence d'ATU ou de RTU délivrée par l'ANSM et seulement si l'intérêt du patient le commande, la prescription hors AMM est prévue par le code de la santé publique (article L.5121-12-1 CSP). Elle doit demeurer exceptionnelle. » (92)

On note que depuis juillet 2021, l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) et la RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) qui dataient des années 90 ont été remplacées par le concept d'accès dérogatoire. Deux régimes d'accès dérogatoire

existent désormais : l'autorisation d'accès précoce (AAP) et l'autorisation d'accès compassionnel (ACP) aux médicaments.

L'accès précoce est accordé par la HAS aux médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert et destinés à être commercialisés dans l'indication concernée, présumés innovants et pour lesquels les données cliniques sont disponibles ou en cours de recueil.

L'accès compassionnel concerne les médicaments permettant de traiter des patients souffrant de maladies sans traitement approprié, dans une indication thérapeutique donnée sans qu'ils ne soient destinés à être commercialisés pour l'indication concernée, et ne faisant l'objet ni de développement en cours ni d'une demande d'AMM. Il cible donc des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale.

Cette réforme se veut simplificatrice, puisqu'elle permet de renforcer les mécanismes d'accès précoce uniques en Europe dont peuvent bénéficier les patients français. Elle s'entend également comme encadrante, dans la mesure où ces systèmes dérogatoires viennent assurer une plus grande cohérence dans le parcours des médicaments. Cette cohérence augmentée devrait amener à réduire la prescription hors AMM, mal encadrée. Cependant, malgré les efforts des instances d'organisation représentative des industries de santé pour améliorer leur accessibilité, de nombreux médicaments sont encore prescrits en dehors de leur AMM. Cette pratique est loin d'être « exceptionnelle », comme le voudrait la règle énoncée par l'ordre des médecins.

Ainsi, la circulaire de l'ordre des médecins de 2020 rappelle les conditions d'une telle prescription, ainsi que les obligations et responsabilités qui en découlent.

Les conditions sont les suivantes :

« La prescription hors AMM est possible (article L.5121-12-1 CSP) :

- en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée,
- et sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. » (92)

Ces conditions amènent la notion de prescription hors AMM « justifiée ». En effet, comme l'établit l'article 40 du Code de déontologie médicale, « le médecin doit s'interdire,

dans les investigations et interventions qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié ». La justification est donc au centre de la prescription hors AMM. Or dans un cadre légal, il incombe au médecin de fournir les preuves justifiant sa décision de prescription, ainsi que les preuves attestant du respect des obligations découlant de cette prescription.

Ces obligations comprennent :

- « une obligation d'information renforcée, le médecin doit informer son patient : de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM, de l'absence d'alternative thérapeutique à bénéfice équivalent, des risques encourus et des bénéfices potentiels, de l'absence de prise en charge du produit de santé prescrit par l'Assurance maladie (article L.162-4 et L.162-1-7 CSS). » (92)
- une obligation de déclaration, « le médecin doit veiller à : porter la mention « Hors AMM » sur l'ordonnance (articles L.5121-12-1 CSP, L.162-4 et L.162-1-7 CSS), tracer dans le dossier patient les raisons pour lesquelles il a choisi d'avoir recours à une prescription hors AMM (article L.5121-12-1 CSP). » (92)

Cette obligation de déclaration est issue essentiellement de considérations économiques. Selon l'article 8 du Code de déontologie médicale, le prescripteur doit observer la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins. La prescription du médecin est également limitée par l'intervention économique de l'État, comme en témoigne l'instauration des références médicales opposables (RMO). Les RMO sont des recommandations émises par les autorités sanitaires juridiquement contraignantes pour les professionnels de santé, c'est-à-dire qu'ils sont tenus de les suivre dans leur pratique clinique, sauf si des circonstances particulières justifient une dérogation motivée. Dans le cas de la prescription de médicaments hors AMM, les médecins sont en effet tenus de le noter sur leur ordonnance. Or les médicaments ne peuvent être remboursés sur prescription médicale que s'ils figurent sur une liste des médicaments remboursables établie par les ministères chargés de la santé publique et de la sécurité sociale. Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge des médicaments. Les indications thérapeutiques en question sont uniquement celles figurant dans les AMM, puisque ce sont les seules pour lesquelles a été démontré un rapport bénéfice/risque favorable. Un médicament prescrit hors AMM est donc techniquement non remboursable par la sécurité sociale. Ainsi, le code de la

sécurité sociale fait obligation aux médecins, dans ce cas, de porter sur l'ordonnance la mention « non remboursable » à côté de la dénomination de la spécialité. Dans l'hypothèse où ce choix thérapeutique est opéré par le médecin, c'est donc le patient qui prend en charge financièrement le coût de la prescription. Ceci renvoie à l'obligation d'information complète, y compris à caractère économique, dont est tenu le médecin envers son patient. Le patient doit pouvoir donner son consentement éclairé au sujet de cette prescription, c'est-à-dire avec à sa disposition toutes les informations nécessaires à sa bonne compréhension globale de la situation. Dans le cadre de la prescription hors AMM, cette notion d'information est d'autant plus importante, puisque cette prescription implique un risque accru pour le patient dont il doit prendre en compte dans sa décision.

La responsabilité du médecin est engagée comme pour toute prescription, avec quelques spécificités dans le cas du hors AMM : « La justification de la prescription hors AMM devra être apportée par tout moyen. Le médecin ne peut proposer aux patients des thérapeutiques insuffisamment éprouvées (article R.4127-39 CSP) ou leur faisant courir un risque injustifié (article R.4127-40 CSP). En cas de renouvellement de prescription, la responsabilité du médecin est engagée également. Le médecin doit s'assurer de l'intérêt de la prescription hors AMM pour son patient avant son renouvellement, dans les mêmes conditions que celles exposées ci-dessus. » (92)

Dans un article de Médecin & Droit datant de 2003, D. Bégué, rappelle déjà les implications, pour le médecin, d'une prescription hors AMM.(93) La responsabilité engagée du médecin y figure au premier plan, avant les implications économiques. Or dans le domaine de la responsabilité médicale, il existe un dénominateur commun, reconnu avec des variantes dans les divers types de responsabilité : la notion de conformité au « meilleur intérêt » du patient. Ainsi, l'établissement d'une prescription hors AMM tout comme l'absence d'une telle prescription peut constituer une faute, si l'intérêt du patient n'a pas été respecté. Cependant, G. Rebecq dans son traité sur la prescription médicale souligne que celle-ci ne peut se justifier entièrement par la primauté de l'intérêt du patient, elle doit être « proportionnée à l'intérêt de santé poursuivi, ne pas faire courir au patient de risques inutiles, mais être motivée par la nécessité thérapeutique de l'intervention. » (94) Mais elle doit également rester « dans le respect de l'obligation de prudence, au regard des données actuelles ou acquises

de la science ». (93) La complexité législative de la position de prescripteur prend ici tout son sens.

b) Considérations de santé publique : pratiques et controverses

(1) Pratiques actuelles

La prescription hors AMM, du fait de sa fréquence, est considérée comme une problématique de santé publique au regard des instances de pharmacovigilance.

En effet, 21% des médicaments prescrits en France le sont hors AMM, toutes pratiques confondues y compris en dehors des structures hospitalières. (95) L'étendue de la prescription hors AMM concernerait entre 7,5% et 40% des prescriptions chez les adultes, et pourrait atteindre jusqu'à 90% chez certains patients pédiatriques hospitalisés. (96)

Cependant, il faut bien noter que certaines spécialités sont plus concernées que d'autres, au regard de certains facteurs. Ainsi, en 2012, Eguale et al. cherche à établir les caractéristiques favorisant la prescription hors AMM. Il étudie trois axes : les caractéristiques des médicaments en eux-mêmes, des patients et des prescripteurs.(97) On y retrouve plusieurs notions intéressantes. Tout d'abord, les médicaments les plus prescrits hors AMM appartiennent aux classes des anti-infectieux et des traitements du SNC dont parmi eux les anti convulsivants (67%), les antipsychotiques (44%) et les anti dépresseurs (33%). Ensuite, les pathologies les plus traitées par des prescriptions hors AMM comprennent le syndrome des jambes sans repos (100%), les vertiges paroxystiques bénins (100%) et les douleurs neuropathiques (99.5%), où parmi les médicaments les plus utilisés on retrouve notamment le Topiramate. Finalement, les prescriptions hors AMM sont plus fréquentes pour des médicaments plus anciens, avec peu d'indications approuvés, et chez des patients plus vieux avec de nombreuses comorbidités. Les autres caractéristiques étudiées, notamment chez les prescripteurs eux-mêmes, ne montrent pas de différence significative. Cette étude amène donc de nombreuses informations sur la prescription hors AMM au niveau de la santé publique. Toutefois, elle ne parvient pas à mettre en évidence les populations de patients les plus sujets à la prescription

hors AMM. En effet, en novembre 2018, les académies de médecine et de pharmacie retrouvaient les chiffres plus élevés en gériatrie certes (34%), mais surtout, en pédiatrie hospitalo-universitaire (jusqu'à 80%).(92) Dans le domaine psychiatrique, les utilisations hors AMM des traitements sont également très fréquentes. Comme dit précédemment, ce sont de fait les médicaments concernant le système nerveux central qui sont les plus sujettes à cette pratique, avec les MAE en première ligne ce qui a été avancé dès 2005 par Chen et al. aux États-Unis. (98) Plusieurs études de format différent ont cherché depuis à recenser cette pratique au sein des hôpitaux psychiatriques et notamment en France. (99,100) La plus intéressante d'entre elle, par Andreoli et al., s'intéresse d'ailleurs en plus de la prévalence de cette pratique, aux raisons et motivations des praticiens pour faire usage d'une telle pratique. (91) Encore récemment, Hefner et al. travaille sur le même sujet pour nos médicaments spécifiques aux pathologies mentales. (101) Dans le cadre de l'addiction, c'est sans doute le Baclofène qui a le plus fait écho à cette pratique. En effet, certaines études et observations cliniques ont montré que le baclofène pourrait réduire la consommation d'alcool chez certains patients. Cependant, son utilisation dans le traitement de l'alcoolisme reste controversée en raison du manque de preuves robustes provenant d'essais cliniques randomisés à grande échelle. En 2019, Auffret et al. étudie donc la prévalence de la prescription hors AMM du Baclofène dans le TLUA et retrouve des pourcentages stables depuis 2013. (102)

(2) Controverses : de la conception à la prescription

Ces chiffres nous permettent d'introduire plusieurs notions, concernant les limitations du système de santé actuel à faire converger demandes et offres de soins pour tous. La demande de soins émane de la population, tandis que l'offre est régie à plusieurs niveaux différents de sa conception à sa distribution.

(a) Rôle des concepteurs

La conception du médicament dépend à la fois de la recherche scientifique médicale et de l'industrie pharmaceutique. Au départ, il existe un besoin de santé et une hypothèse de solution sous forme de traitement à apporter à ce besoin, soit par

expérience empirique soit par raisonnement scientifique théorique. La recherche médicale se saisit alors de cette hypothèse et imagine des façons de démontrer à la fois son efficacité et sa sécurité. Cependant, c'est bien l'industrie pharmaceutique qui est responsable du développement, du test et de la commercialisation des médicaments.

Interactions entre l'industrie pharmaceutique et la recherche médicale :

Ainsi, les liens entre la recherche médicale et l'industrie pharmaceutique sont étroits et complexes. (103) Les entreprises pharmaceutiques jouent premièrement un rôle majeur dans le financement de la recherche médicale. Elles financent à la fois les études cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité de leurs médicaments, mais aussi la recherche dite « préclinique » servant à découvrir de nouveaux médicaments et élargir leurs gammes de produits. Par conséquent, de nombreuses collaborations et partenariats se développent entre l'industrie pharmaceutique, les universités, les centres de recherche et les organismes gouvernementaux pour mener des études cliniques, partager des ressources et des données, et développer de nouveaux traitements médicaux. Elle bénéficie donc souvent d'un accès privilégié aux données de recherche et aux patients participants aux études cliniques. Or, si les groupes pharmaceutiques investissent massivement dans le développement de nouvelles molécules pour traiter diverses pathologies et répondre aux besoins de santé, il faut cependant souligner que le terme même d'industrie se rapporte à une notion de productivité et de profits. Ainsi, bien que cette collaboration entre la recherche médicale et l'industrie pharmaceutique soit essentielle pour le développement de nouveaux traitements médicaux, elle soulève également des préoccupations concernant les conflits d'intérêts potentiels, la transparence des données et la priorisation des profits sur la santé publique. Par conséquent, il est important de réglementer étroitement cette relation afin de garantir le meilleur intérêt des patients et de la santé publique.

(b) Rôle de l'état

A l'étape de commercialisation, nous avons vu que de nombreuses instances étatiques entrent en jeu dans la validation ou non des traitements développés par la recherche

et l'industrie. L'état est régulateur, gardien et garant de qualité de l'offre de soin sur son territoire. Ses interactions avec les concepteurs sont donc notables.

Interactions entre l'état et la recherche médicale :

Tout d'abord, l'état dépend de la recherche médicale dans le cadre de la santé publique. De fait, elle contribue à identifier les besoins de santé en collectant des données sur l'incidence des maladies, les facteurs de risque et les tendances épidémiologiques. Elle évalue l'efficacité des interventions de santé publique, telles que les programmes de vaccination, les campagnes de dépistage et les initiatives de santé communautaire. Ceci permet d'orienter les décisions politiques et les allocations de ressources dans le développement de politiques de santé publique, y compris la prévention des maladies, la promotion de la santé et l'amélioration de l'accès aux soins de santé. De plus, en médecine, il faut noter que la recherche est strictement encadrée par l'état et notamment le code de la Santé Publique, qui définit les principes éthiques de base de la recherche et les procédures pour l'autorisation et la supervision des études. Plusieurs acteurs sont impliqués, dont le Comité de Protection des Personnes et l'ANSM dans le cadre de la recherche sur un médicament. On peut citer aussi la loi Jardé, qui installe des catégories de recherches et des procédures spécifiques pour l'autorisation des études, en fonction du niveau de risque pour les participants, ou encore, la loi Informatique et Libertés et le Règlement général sur la protection des données, qui établissent des règles pour la collecte, le stockage et l'utilisation des données personnelles dans le cadre de la recherche. Ainsi, de nombreuses lois et réglementations existent, visant à garantir la sécurité et les droits des participants à la recherche, ainsi qu'à assurer l'intégrité scientifique et éthique des études. Cependant, ses règles éthiques fondamentales sont à l'origine de manière indirecte de la difficulté d'accès aux soins pour certaines populations fragiles. En effet, si aucune étude ne peut être réalisée sur les enfants ou encore les femmes enceintes du fait de leur vulnérabilité intrinsèque, comment s'assurer de l'efficacité ou de l'innocuité de traitements dans cette population ? La recherche médicale s'efforce ainsi à présent d'étudier l'impact de leur traitement sur les enfants par exemple. (104,105) Pour autant, ses études trouvent difficilement encore des financements et n'aboutissent que rarement à l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché.

Interactions entre l'état et l'industrie pharmaceutique :

Par ailleurs, le système étatique de santé semble tout aussi lié à l'industrie pharmaceutique. En effet, les entreprises pharmaceutiques travaillent en étroite collaboration avec les organismes de réglementation gouvernementaux pour obtenir l'approbation réglementaire de leurs médicaments puis pour surveiller la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché. Or les entreprises ont un rapport privilégié avec les centres hospitalo-universitaires au travers des recherches financées. Cela leur permet donc de mener des analyses approfondies et de générer des preuves pour soutenir l'approbation réglementaire de leurs médicaments. De plus, la non-obtention d'une approbation du traitement par les instances publiques représenterait un risque financier considérable pour l'industrie du médicament. On parle alors de conflits d'intérêt. Il est donc primordial que les biais engendrés par cette pression pour l'investisseur puissent être repérés efficacement par les organismes gouvernementaux. (106) D'autre part, obtenir une nouvelle autorisation de l'ANSM pour la commercialisation d'un médicament peut représenter des coûts considérables en temps et en ressources. Pour étendre les indications d'un médicament déjà autorisé, le propriétaire doit déposer une demande d'autorisation supplémentaire, et même si elle est finalement accordée, les revenus potentiels liés à la nouvelle indication pourraient ne pas suffire à compenser les dépenses et les efforts nécessaires pour obtenir cette approbation. Enfin, les fabricants de médicaments génériques peuvent rencontrer des difficultés financières pour financer les études nécessaires à l'obtention de l'approbation de l'ANSM. Pour ces raisons financières, les entreprises propriétaires des traitements peuvent être réticentes à solliciter une nouvelle autorisation de l'ANSM pour une indication supplémentaire. (107) Une prescription hors AMM peut donc parfois être inscrite dans la pratique commune sans pour autant que ses chances d'obtenir une AMM n'augmentent. Cependant, à l'inverse, le gouvernement dépend aussi largement de l'industrie du médicament dans le financement de la recherche médicale. Elle est donc principale garante de l'innovation en santé. Ainsi, l'industrie pharmaceutique peut exercer une influence sur les politiques de santé publique, notamment en faisant pression pour des politiques favorables à ses intérêts commerciaux, telles que la protection des brevets et la réglementation de la commercialisation des médicaments. Son influence sur les gouvernements a parfois pu être délétère aux meilleurs intérêts de la santé publique, comme le démontre la crise actuelle des opiacés aux États-Unis.(108) L'interdépendance entre industrie pharmaceutique et systèmes de santé publique est

multidimensionnelles. Leurs liens ont un impact significatif sur la prestation des soins de santé, l'accès aux médicaments et les politiques de santé.(109) Il est important de réglementer cette relation pour garantir que les intérêts des patients et de la santé publique soient protégés.

(c) Rôle du prescripteur

A l'étape finale, on retrouve le prescripteur qui répond à la demande de soins de la population. Cette réponse se fait de façon très directe, le prescripteur étant en première ligne face aux patients. Cependant, l'interaction patient-prescripteur se fait dans le huis-clos du cabinet, le secret professionnel étant de mise. Le médecin fait le choix du traitement le plus approprié à la demande de son patient en fonction des molécules mis à sa disposition par la recherche et l'industrie pharmaceutique et en prenant en compte les réglementations dictée par l'état. Il est donc soumis à plusieurs contraintes, qui n'entravent pas pour autant sa liberté de prescription.

Interactions entre le prescripteur et l'état :

Les contraintes initiales sont celles de la disponibilité des médicaments et de la législation relative à l'acte de prescrire. Ce cadre légal a déjà été posé dans le paragraphe précédent. Cependant, il existe des extensions de l'action de l'état dans la prescription quotidienne du médecin ; notamment, à travers les recommandations de bonne pratique régulièrement mises à jour par les instances gouvernementales de santé, mais aussi et surtout au travers de l'AMM. Il est le principal moyen d'impact de l'état sur la prescription des médecins. Son extension ou au contraire sa restriction, parfois pour des raisons administratives voire politiques, influencent directement la pratique du médecin. Le Médiateur représente un bon exemple de restriction d'utilisation dans le cadre à la fois de la sécurité des patients et du scandale politique qui en a résulté. En France, le Benfluorex n'a pas seulement été restreint par de nouvelles recommandations, il n'est à l'heure actuelle plus commercialisé. (110)

Interactions entre le prescripteur et l'industrie pharmaceutique :

Par ailleurs, dans le cadre de l'interaction entre entreprises pharmaceutiques et prescripteurs, l'influence peut parfois être plus marquée qu'il n'y paraît. Les entreprises pharmaceutiques déploient d'importants efforts de promotion et de marketing pour

leurs produits auprès des médecins, y compris dans le cadre de la prescription hors AMM. (111) Cela peut inclure des visites de représentants pharmaceutiques aux cabinets médicaux, la distribution d'échantillons gratuits de médicaments, la tenue de conférences et de séminaires parrainés, ainsi que la publicité dans des publications médicales et des congrès professionnels. Comme nous l'avons vu, les groupes pharmaceutiques financent en grande partie la recherche clinique, y compris les essais cliniques sur de nouveaux médicaments. Les médecins peuvent être recrutés pour mener ces études en tant qu'investigateurs principaux ou collaborateurs, et peuvent être rémunérés pour leur participation. Alors, cela peut entraîner des conflits d'intérêts potentiels si les médecins sont incités à promouvoir les médicaments qu'ils étudient. (112) L'industrie pharmaceutique finance aussi souvent des programmes de formation médicale continue pour les médecins, et parfois même dès la faculté. Ces programmes peuvent fournir des informations sur les derniers traitements, médicaments et technologies, mais ils peuvent également être influencés par les intérêts commerciaux des entreprises pharmaceutiques qui les financent. L'influence des compagnies commence donc dès le début de la formation des médecins, ce qui a incité certains chercheurs à étudier l'impact sur les étudiants en médecine. (113) Des dérives existent, avec parfois des cadeaux, des repas, des voyages offerts et d'autres incitations aux médecins pour promouvoir leurs produits. Pour reprendre l'exemple de la crise des opiacés, on peut citer le scandale de Purdue Pharma, qui a éclaté aux États-Unis en raison de la promotion importante de l'OxyContin dans les années 2000. (114) Bien que ces pratiques soient de plus en plus réglementées dans de nombreux pays, elles peuvent encore influencer les décisions de prescription et les comportements des médecins. Il est important de noter que l'influence de l'industrie pharmaceutique sur les médecins peut avoir des effets positifs, tels que la promotion de l'éducation médicale et de l'innovation, mais elle peut également soulever des préoccupations éthiques et de conflits d'intérêts potentiels. C'est pourquoi il est crucial pour les médecins de maintenir une indépendance professionnelle et une objectivité dans leurs pratiques cliniques, en s'appuyant sur des preuves scientifiques solides et en mettant en priorité les intérêts de leurs patients.

Interactions entre le prescripteur et la recherche médicale :

On voit donc en quoi le prescripteur est influencé par les concepteurs et régulateurs de traitements pharmacologiques en France. Mais quel est son impact en retour sur la

santé publique ? Bien que la prescription se passe à un niveau individuel, les conséquences des choix du corps médical se répercutent à plus grande échelle. En témoigne à nouveau, la crise des opiacés en Amérique du Nord. (115) Réciproquement, le système de santé français est limité dans son évaluation quantitative et surtout qualitative de la prescription du praticien. De fait, « ni les pharmaciens qui délivrent le médicament ni la Sécurité sociale qui le rembourse n'ont accès au diagnostic (ou à l'indication ciblée) », remarque Claire Le Jeune dans son étude sur la prescription hors AMM de 2012. (116) De même, dès 2006, Radley et al. met notamment en avant dans sa mise en contexte, la difficulté des instances à surveiller cette pratique à l'échelle du praticien.(95) Andréoli fait d'ailleurs remarquer que la principale force de son étude est de demander aux prescripteurs de remplir l'indication de leur prescription pour toute prescription sur une journée entière dans un CHS de Psychiatrie parisien. (91) En effet, si le médecin est supposément tenu de noter sur sa prescription à la pharmacie si elle est hors AMM, en pratique, cette recommandation est rarement respectée. De plus, au sein des hôpitaux, cette obligation n'est pas réalisable, puisque pour une prescription intra-hospitalière aucune forme de justification n'est exigée du médecin. Pour finir, pour tout autre traitement prescrit selon l'AMM, l'indication n'est jamais inscrite sur l'ordonnance, ou alors, à la demande du patient.

Sous un autre angle d'approche, dès 2006, DeMonaco rappelle que l'usage hors AMM d'un traitement dans le cadre de la pratique clinique courante peut être à l'origine de nombreuses innovations scientifiques. Dans son article « The Major Role of Clinicians in the Discovery of Off-Label Drug Therapies », il met en avant le fait que les praticiens cliniques réalisent un volume beaucoup plus élevé d'expérimentations formelles et informelles que ne le font les fabricants et les universités. (117) Cependant, les moyens et incitations fournis aux cliniciens pour signaler les résultats anormaux ou potentiellement intéressants concernant de nouvelles applications hors AMM des médicaments sont, à ce jour, encore insuffisants. En France en 2014, l'ANSM crée les "Recommandations temporaires d'utilisation", un cadre réglementaire permettant de surveiller l'utilisation hors indication pour des indications spécifiques et exigeant que les patients soient enregistrés dans une base de données nationale via le dossier de santé électronique. Le Baclofène en est le premier cas. Cependant, seuls 6000 patients sur environ 100 000 ayant reçu une prescription du médicament hors indication ont été enregistrés par les prescripteurs. (118) Ce manque d'interaction

entre les prescripteurs et le système de santé étatique limite une meilleure définition des besoins de santé généraux de la population, et par suite, entrave l'innovation médicale.

Pour conclure, les médecins ont un impact significatif sur la santé publique notamment à travers la prescription médicamenteuse. Il apparaît donc indispensable que le recensement efficace de leur pratique quotidienne soit amélioré, sans pour autant diminuer la liberté de prescription ou encore la simplicité de celle-ci.

c) *Considérations éthiques : grands principes*

Emmanuel Hirsch, spécialiste de l'éthique médicale, écrit en 2003 : « La plupart des décisions médicales ne nécessitent pas de délibération éthique. Le bon sens clinique, le respect des recommandations de bonnes pratiques et de la déontologie suffisent aux acteurs du soin pour faire face au quotidien. Le questionnement éthique survient lorsque la décision à prendre ne s'impose plus par son évidence. En philosophie, nous disons qu'elle est "contingente". »

Si la pratique quotidienne du médecin est déjà complexe, au travers des considérations légales et de santé publique, qu'en est-il éthiquement ? En effet, l'éthique médicale examine les valeurs, les principes et les normes de comportement qui guident les interactions entre les professionnels de la santé, les patients et la société dans le cadre de la prestation des soins de santé. Elle concerne un large éventail de sujets, notamment le consentement éclairé, la confidentialité des patients, l'équité dans l'accès aux soins de santé, la fin de vie, la recherche médicale, la relation médecin-patient, et la prise de décision en situation de conflit ou de complexité éthique. Son objectif principal est de promouvoir des pratiques médicales moralement meilleures et de veiller à ce que les patients reçoivent des soins de qualité respectant leurs droits, leur dignité et leur autonomie. Ces considérations nous placent donc à un niveau de réflexion qui ne relève pas de l'échelle individuelle de chaque praticien. La prescription hors AMM constitue effectivement un enjeu complexe en matière de santé publique et de droit des patients. Elle nécessite donc une réflexion approfondie sur les principes éthiques fondamentaux.

(1) Principe d'autonomie

Le principe d'autonomie du patient est fondamental en éthique médicale et se réfère au droit du patient à prendre des décisions concernant sa propre santé en toute connaissance de cause. Dans le cadre de la prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments, ce principe soulève des questions importantes sur le consentement éclairé et la participation du patient à la décision médicale. Tout d'abord, le patient doit être informé de manière complète, claire et compréhensible sur les risques et les bénéfices associés à l'utilisation d'un médicament hors AMM. Cela inclut une discussion sur les alternatives thérapeutiques disponibles, les indications officielles des médicaments proposés, les données probantes de la science... Les incertitudes concernant son efficacité et sa sécurité dans le contexte spécifique de son utilisation hors AMM ne peuvent être exclues. Le patient doit ensuite être encouragé à poser des questions et à exprimer ses préoccupations afin de participer activement à la prise de décision. Cela permet au patient de peser les avantages potentiels du traitement hors AMM par rapport aux risques connus et aux alternatives disponibles, en fonction de ses propres valeurs et références. Il est également essentiel que le consentement du patient soit volontaire et libre de toute pression ou coercition. Le médecin a le devoir de respecter les choix autonomes du patient. Cela implique d'adopter une approche collaborative dans la prise de décision, en encourageant la participation active du patient. (119)

Toutefois, il doit aussi veiller à ce que la décision soit prise en toute conscience et en toute capacité décisionnelle. Dans certains cas, le rôle du professionnel de la santé peut donc être d'évaluer la capacité du patient à prendre des décisions justes et éclairées pour lui-même. En Psychiatrie, par exemple, il faut rappeler que les troubles du discernement propres aux patients souffrant de pathologies mentales rend ce rôle tout à fait central. Les soins psychiatriques sans consentement sont ainsi une entorse tout à fait exceptionnelle au principe éthique d'autonomie du patient. Leur décision se base d'ailleurs encore trop souvent sur une évaluation subjective de l'état du patient, alors que certains critères cliniques spécifiques ont été proposés, notamment en France en 2014 dans un article de A. Pignon. (120) Le recours à des mesures coercitives doit ainsi être soigneusement évalué pour éviter les abus et respecter les droits fondamentaux des personnes. Ce recours est en Psychiatrie le plus rare possible, et quasiment inexistant dans les autres spécialités, y compris en

Addictologie. En effet, la législation française n'interdit pas les soins sans consentement en psychiatrie dans le cadre de l'addiction. Ils pourraient être « un mode d'accès aux soins pour certains patients et une mesure d'urgence pour limiter l'accumulation de dommages ou en cas de risque vital. » (121) Pourtant, les praticiens en addictologie privilégient presque systématiquement des approches incluant le patient, telles que la thérapie cognitivo-comportementale, les interventions motivationnelles et le soutien psychosocial. En effet, la motivation étant au centre du soin en addictologie, il a été théorisé que ces approches peuvent être à la fois plus efficaces et mieux acceptées par les patients que des mesures coercitives. (122) Ainsi, en supposant que le patient ait la capacité de consentir, le praticien est dans l'obligation d'obtenir son consentement éclairé et de respecter ses préférences personnelles. Cependant, l'autonomie ne doit pas exister au dépend de sa sécurité. Il convient de souligner que la prescription hors AMM peut présenter des risques accrus pour le patient en raison du manque de données cliniques solides sur son efficacité et sa sécurité. Par conséquent, il est recommandé que les décisions de prescription hors AMM soient prises avec une prudence certaine, en tenant compte toujours de l'autonomie du patient. Finalement, l'enjeu ici est celui de laisser sa liberté décisionnelle au patient sans pour autant négliger la bonne évaluation des bénéfices et des risques résultants de la prescription.

(2) Principes de bienfaisance et de non-malfaisance

Ces deux principes sont à la base de la balance bénéfices-risques en pratique courante. En effet, lorsqu'un médecin évalue la balance bénéfice-risque d'une intervention médicale, il examine les utilités potentielles de cette intervention par rapport aux dangers associés. En cherchant à maximiser les bénéfices tout en minimisant les risques, le médecin applique les principes de bienfaisance et de non-malfaisance dans sa prise de décision clinique. En fin de compte, l'objectif est de prendre des décisions qui favorisent le bien-être du patient tout en évitant les préjudices évitables.

Le principe de bienfaisance en éthique médicale met l'accent sur l'obligation pour les professionnels de la santé de promouvoir le bien-être des patients et de leur fournir des soins bénéfiques. Dans le contexte de la prescription hors AMM des médicaments,

ce principe soulève des questions importantes sur l'évaluation des bénéfices potentiels du traitement pour le patient. Il est donc crucial que les décisions de prescription hors AMM soient guidées par une évaluation rigoureuse des bénéfices potentiels pour le patient. Cela nécessite une analyse approfondie des preuves disponibles sur l'efficacité du médicament dans le contexte spécifique de son utilisation hors AMM, ainsi qu'une évaluation des alternatives disponibles et de leurs avantages comparatifs. La prescription hors AMM est alors éthiquement justifiée uniquement car elle peut offrir la meilleure thérapie disponible pour un patient spécifique. Cela diffère des essais cliniques qui visent à développer de nouvelles thérapies ou à clarifier l'utilisation optimale des traitements existants pour les futurs patients. Les chercheurs y testent souvent les utilisations hors AMM dans des études formelles. Cependant, en pratique clinique, la prescription hors AMM vise principalement à répondre à des besoins thérapeutiques et les intérêts individuels des patients doivent guider une telle utilisation.(123) Mais que signifie l'intérêt du patient ? Il s'agit, comme nous l'avons dit, de l'obligation des cliniciens d'améliorer ou de protéger le bien-être des patients. Le bien-être guide ce qui est considéré comme un avantage pour les patients. Cependant, différentes conceptions du bien-être existent et comportent au moins deux composantes : l'une liée à la vision que le patient a de son propre bien, et l'autre liée au fonctionnement objectif qui permet aux patients de poursuivre des opportunités au moins égales à celles de la population générale. Une approche unifiée du bien-être a été suggérée par Bester en 2020 pour mieux établir le meilleur intérêt d'un patient donné. Un traitement est considéré comme bénéfique s'il satisfait l'un de ces critères sans être contredit par l'autre. Les cliniciens doivent réfléchir à la façon dont ces critères interagissent pour mieux répondre aux besoins des patients. Bien que cela puisse complexifier l'évaluation des avantages, cela permet une meilleure compréhension du principe de bienfaisance en médecine. (124)

Le principe de non-malfaisance, quant à lui, stipule que les professionnels de santé doivent s'efforcer de ne pas causer de tort aux patients et de minimiser les risques de préjudice associés à leur pratique médicale. Dans le contexte de la prescription hors AMM des médicaments, ce principe soulève des considérations importantes sur les risques pour la santé du patient et sur la nécessité de les atténuer autant que possible. Les écueils associés à l'utilisation de médicaments hors AMM doivent alors être attentivement évalués. Cela nécessite une analyse approfondie des données

disponibles sur la sécurité du médicament, y compris les effets indésirables potentiels, les interactions médicamenteuses et les contre-indications, afin d'identifier et de minimiser les préjudices potentiels pour le patient. En 2011, le Lancet Oncology publie un article intitulé « Prescription hors AMM : la sécurité des patients avant tout ». Ils y déplorent « de sérieuses préoccupations en matière de sécurité et d'éthique » autour de la prescription hors AMM de certains traitements anti-cancéreux. Bien que l'importance des prescriptions hors AMM soit claire dans certaines circonstances - comme en soins palliatifs, chez les patients pédiatriques ou pour des maladies rares - il est impératif de faire preuve d'une prudence accrue afin de limiter la généralisation excessive de l'utilisation des médicaments dans des contextes non éprouvés. Ils proposent la mise en place de bases de données coordonnées, validées et facilement accessibles, rassemblant les données les plus récentes sur les effets toxiques et l'efficacité des utilisations hors AMM par classe médicamenteuse. Elle serait, pour eux, une ressource précieuse pour prévenir les traitements excessifs et contribuer à des prises de décision cliniques plus sûres. (125) En outre, il paraît primordial que le corps médical s'engage à surveiller attentivement les patients traités avec des médicaments hors AMM pour détecter tout signe de préjudice ou de réaction indésirable et prendre les mesures appropriées pour atténuer les risques pour la santé du patient. Ceci souligne à nouveau l'importance de moyens fournis aux cliniciens sur le terrain pour signaler les résultats anormaux ou potentiellement intéressants liés aux nouvelles applications hors AMM des médicaments. (117)

En résumé, le principe de non-malfaisance souligne l'importance de minimiser les écueils pour la santé du patient des médicaments, en mettant l'accent sur une évaluation prudente des préjudices potentiels puis effectifs par une surveillance continue et prolongée après la prescription d'un traitement, d'autant plus dans le cadre du hors AMM.

(3) Principe de justice

Le principe de justice en éthique médicale souligne l'importance de l'équité en santé. Cette notion vise à assurer que tous les groupes de population ont des chances égales d'être en bonne santé. Il ne s'agit pas là d'« égalité » qui signifierait que chaque individu reçoit le même traitement, mais bien d'« équité » qui cherche à attirer l'attention sur la distribution des ressources qui génèrent un type particulier d'inégalité

en santé : une inégalité en santé qui est « injuste, partial et évitable ». (126) Le concept d'équité est un principe éthique mais est aussi étroitement lié aux principes des droits de l'homme. Le droit à la santé tel qu'énoncé dans la Constitution de l'OMS et les traités internationaux relatifs aux droits de l'homme est le droit à "un niveau de santé le plus élevé possible", c'est-à-dire reflétant le niveau de santé dont jouit le groupe le plus socialement favorisé au sein d'une société. (127) Braveman et al. établit donc que l'équité en santé dépend de déterminants sociaux de santé entre les différents groupes de la hiérarchie sociale. Cela signifie que les ressources doivent être distribuées de manière à réduire les disparités de santé entre les différents groupes sociaux de la population et à favoriser une égalisation des résultats de santé. Plus simplement, il est essentiel que les patients ne soient désavantagés dans leur accès à des traitements potentiels en raison de facteurs tels que leur statut socio-économique, leur origine ethnique, ou leur lieu de résidence.

Dans le contexte de la prescription hors AMM des médicaments, ce principe soulève des préoccupations concernant l'accès équitable aux options thérapeutiques pour certains groupes populationnels. La question de hiérarchie sociale n'est plus au centre du débat ici. En effet, l'accès à des médicaments ayant reçus une approbation par le système de pharmacovigilance française n'a que peu de lien avec la notion de ressources financières d'un patient. Toutefois, elle peut avoir un lien avec le manque de recherche médicale autour d'un dit médicament, soit de sa non-obtention contextuelle d'une AMM.

La défaillance de recherche médicale peut concerner la conception même d'un traitement pharmacologique ou encore des études à propos de son efficacité et/ou sécurité dans certaines circonstances. Dans le premier cas, il s'agit le plus souvent de manque d'engouement autour d'une pathologie rare. Les maladies rares sont en Europe définies par le nombre de personnes atteintes : « rares » si moins d'un individu sur 2 000 est atteint, « ultra rares », si elles touchent moins d'un individu sur 50 000. Les maladies orphelines, quant à elles, se définissent justement par l'absence d'option thérapeutique pour les guérir. Mais, cela concerne également des maladies moins rares mais plutôt impopulaires auprès de l'opinion publique. Les investissements pour la recherche dépendent en effet d'études de marché préalables qui établissent la probabilité de vendre le dit-traitement de façon suffisamment profitable pour l'entreprise pharmaceutique qui finance. Ainsi, si la population méconnaît une situation

de santé et que son impact est faible sur la santé publique en terme démographique, elle représente peu d'intérêts pour l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi d'ailleurs des événements caritatifs, tels que le Téléthon, existent : ils visent à collecter des fonds pour la recherche sur les maladies génétiques rares, en particulier les maladies neuromusculaires. Dans le second cas, la recherche peut ne pas vouloir explorer l'efficacité ou la sécurité d'un médicament donné dans une population du fait de sa vulnérabilité particulière. La vulnérabilité se réfère à la susceptibilité d'une personne à subir un préjudice, une oppression ou des dommages, souvent en raison de circonstances personnelles, sociales ou de santé. Cela inclut les patients gravement malades, les personnes souffrant de troubles cognitifs ou mentaux, les enfants, les personnes âgées, les populations marginalisées ou défavorisées, ainsi que toute autre personne susceptible d'être particulièrement vulnérable aux risques associés à la recherche médicale. Dans le cadre de la recherche, cette notion est à l'origine d'un dilemme entre la nécessité de protéger les droits et le bien-être des participants vulnérables et l'importance pour ses mêmes patients de bénéficier des mêmes protocoles de mesures d'efficacité ou de sécurité que les autres populations étudiées. Les chercheurs doivent être attentifs à la manière dont ils recrutent et incluent les participants à la recherche, en veillant à éviter toute exploitation ou stigmatisation des populations vulnérables. Ceci rend le recrutement dans ces populations particulièrement coûteux en temps et en argent, et diminue par suite le profit potentiel des entreprises qui financent. On voit alors comment les patients vulnérables peuvent être amenés à être négligés dans leur accès à des traitements correctement testés sur le plan de l'efficacité, tout comme de la sécurité.

Pour finir, nous soulignerons qu'il existe des inégalités de validation d'AMM en fonction des pays et des époques. Cela signifie qu'un traitement peut être approuvé dans un autre pays dont la population pourra alors bénéficier en toute sécurité de sa prescription. Pour exemple, nous pouvons citer le Topiramate qui possède une AMM dans plusieurs pays européens pour l'hyperphagie boulimique ou au Canada pour le TLUA. Cela peut encore vouloir dire qu'un médicament donné peut avoir été validé à un moment donné par certains gouvernements et que cette validation peut avoir été par la suite retirée ou ajustée pour des raisons diverses. Le Botox était par exemple, dans les années 95, le nouveau traitement à la mode pour les adultes et les enfants souffrant de spasticité liée à la paralysie cérébrale, aux traumatismes crâniens et aux

AVC ; ce qui a par la suite était bien tempéré par la Food and Drug Administration, malgré une bonne efficacité retrouvée. (128)

Ainsi, il existe plusieurs façons dont le recours prescription hors AMM semble pouvoir rendre accessible le soin pour des populations qui en sont privées de façon inéquitable en regard de leur droit à la santé.

Le principe de justice souligne donc la nécessité de remédier aux inégalités de santé et d'accès aux soins qui peuvent découler de ou être résolus par la prescription hors AMM. Cela peut nécessiter des efforts pour améliorer la recherche clinique sur les médicaments, pour promouvoir l'accès à l'information médicale et pour développer des politiques de santé publique qui garantissent des normes équitables en matière de prescription et de prise en charge pour les patients.

d) Considérations cliniques : Notion de prescription « justifiée »

« La prescription hors AMM se justifie si elle est effectuée dans l'intérêt du patient » dit Bégué. (93) Il définit ensuite que cela signifie à la fois avec une raison médicale valable, dans le respect de l'évaluation des bénéfices et des risques, au regard des données actuelles ou acquises de la science et avec le consentement éclairé du patient.

(1) Raisons et motivations

La première condition pour qu'une prescription hors AMM soit justifiée est qu'il existe une raison médicale valable et légitime aux yeux du prescripteur de recourir à ce médicament. Cette légitimité relève du raisonnement de chaque clinicien, qui peut être influencé par plusieurs facteurs pouvant motiver la prescription hors AMM. (107)

Tout d'abord, un médicament peut donc ne pas avoir été approuvé dans un pays pour une indication ou aux posologies données, mais l'être dans un autre. Le fait que les instances de pharmacovigilance de plusieurs pays reconnaissent à la fois l'efficacité et la sécurité d'un traitement dans une indication pèse dans la balance décisionnelle. Cela signifie en effet que de nombreux patients bénéficient de ce traitement en toute légitimité.

Le traitement peut aussi ne pas avoir été étudié pour une population spécifique (par exemple, patients pédiatriques, gériatriques ou enceintes), comme nous l'avons mentionné plus haut, alors qu'il fonctionne dans la population adulte générale pour cette indication donnée. L'efficacité du produit est donc le plus souvent reconnue, ce sont cependant des considérations de sécurité qui sont alors soulevées. De fait de nombreuses études font cas de prescriptions de MAE ou d'antipsychotiques utilisés hors AMM dans des populations d'enfants, pour en déterminer l'innocuité. (104,105) D'autres études ont même été réalisées dans le but de comparer les différentes politiques regardant la prescription hors AMM chez les enfants des instances de pharmacovigilance de différents pays. (129)

De la même manière, si certaines populations sont orphelines de traitement, certaines pathologies le sont tout autant. Nous parlons ici de conditions médicales rares et/ou impopulaires pour lesquelles aucun traitement approuvé n'offre de solution satisfaisante. Elles sont en effet, comme dit précédemment, un cas évident et forcé d'usage hors AMM de traitement. Les addictions, notamment aux SPA illicites, sont un bon exemple, du fait de leur impopularité et, par suite, négligence des instances gouvernementales et des groupes pharmaceutiques à développer des traitements. (130)

Ensuite, une affection médicale grave, mettant en jeu le pronostic vital peut inciter un professionnel de santé à administrer tout traitement logique et disponible, qu'il soit approuvé ou non. En effet, dans cette situation, bien que le bénéfice attendu ne soit pas certain, les risques sont forcément minimes comparés à l'évolution finale de la pathologie, à savoir la mort. La prescription hors AMM rentre alors dans le domaine des soins dits « de dernière chance ». Les principaux risques à évaluer sont ceux pouvant être déclenchés par des effets indésirables qui rendraient l'état du patient plus pénible encore pour lui. La notion d'acharnement thérapeutique pourrait alors être avancée. Le meilleur intérêt du patient n'étant alors plus dans les soins actifs mais bien palliatifs, soins dans lesquels la prescription hors AMM garde d'ailleurs toute sa place.(131) Un article de 2021 s'emploie ainsi à établir des guidelines pour réglementer cette pratique afin d'améliorer la qualité des soins, la sécurité des patients ainsi que la fiabilité de la prise de décision en soins palliatifs. (132)

De plus, si un médicament d'une classe donnée est approuvé, les médecins ont généralement recours à d'autres médicaments de la même classe sans approbation spécifique pour cette utilisation dans la même indication. L'exemple du Topiramate est

à nouveau ici très parlant. Dans le domaine de la psychiatrie, il a été largement étudié en lien avec son appartenance à la classe des antiépileptiques qui avaient déjà prouvé leur utilité dans les pathologies de l'humeur. En 1998, Marcotte cite d'ailleurs l'effet d'autres MAE dans la stabilisation de l'humeur comme seule justification de ses recherches concernant le Topiramate dans les pathologies mentales en général. (24) De même, si les caractéristiques pathologiques ou physiologiques de deux affections sont similaires, un médecin peut utiliser un médicament approuvé pour l'une de ces affections pour traiter également l'autre. Là encore la psychiatrie ou encore les addictions sont de bons exemples de cette pratique. Le raisonnement est d'ailleurs celui-là même actuellement dans l'usage du Topiramate dans le cadre du TLUC chez bon nombre de médecins. Son efficacité étant tel qu'elle lui a valu l'approbation par Health Canada dans le cadre du TLUA, et les addictions ayant été étudiées pour emprunter les mêmes circuits quel que soit l'objet d'addiction, les addictologues s'orientent vers cette prescription hors de l'AMM dans le cadre des TLUC difficiles à traiter. (76)

Par ailleurs, l'expérience clinique d'un ou de plusieurs médecins travaillant ensemble (influence des paires) ou encore les données les plus récentes de la science peuvent avoir apporté des preuves de l'efficacité d'un traitement dans une affection alors qu'il n'est pas validé dans cette indication. Que cela soit de façon empirique et expérientielle ou à travers la démonstration scientifique d'une étude, les connaissances des médicaments par les praticiens ne se limitent que rarement aux seuls rapports rendus par les instances de pharmacovigilance. Il n'est d'ailleurs pas rare que la prescription hors AMM d'un traitement soit devenue un usage largement accepté en clinique courante. Par exemple, les antidépresseurs tricycliques ne sont pas approuvés pour le traitement de la douleur neuropathique, mais cette classe de médicaments est considérée comme une option de traitement de première intention. (107)

En dernier lieu, il n'est pas rare que le patient ou bien ses proches fassent la demande expresse de recourir à une prescription hors AMM, en faisant référence à l'un des raisonnements susmentionnés. Cette possibilité émane, en effet, du principe d'autonomie du patient dans le choix de son traitement, susmentionnée. Celle-ci est primordiale et tout individu doit pouvoir prendre des décisions concernant sa propre santé en fonction de leurs valeurs, de leurs croyances et de leurs préférences personnelles. Mais, le prescripteur reste détenteur de la connaissance théorique

relative à la prescription. Son rôle est donc de tenir informé le patient des options de traitement disponibles, ainsi que les avantages et les risques associés à chaque option. Ces informations doivent être complètes, claires, compréhensibles et neutres. Toutefois, l'obligation qui contraint le soignant n'est ni d'obéissance aux attentes d'un individu ou de sa famille ni de résultats de santé, mais bien de moyens mis en place dans le cadre du soin. La finalité recherchée est ainsi, toujours d'agir dans le meilleur intérêt du patient en respectant les principes éthiques énoncés précédemment.

(2) Balance bénéfico-risque

En médecine, les bénéfices font référence aux effets positifs attendus ou réels d'un traitement, d'une thérapie ou d'une intervention médicale sur la santé ou le bien-être du patient. Cela peut inclure une amélioration des symptômes, une réduction des complications de la maladie, une amélioration de la qualité de vie et/ou une prolongation de la survie. Les risques, quant à eux, se réfèrent aux effets indésirables, aux complications ou aux conséquences négatives possibles associés à un traitement, à une thérapie ou à une intervention médicale. Ils peuvent inclure des effets secondaires indésirables (réactions allergiques, infections...), des complications graves ou des conséquences néfastes sur la santé à long terme.

« Faire la balance de » est une expression couramment utilisée pour indiquer la nécessité de prendre en compte tous les éléments pertinents et de peser les avantages et les inconvénients, avant de faire un choix éclairé. Il s'agit là de l'application pratique des principes éthiques de bienfaisance et de non-malfaisance que nous avons vu précédemment. Pour rappel, ils impliquent respectivement de faire le bien ou de maximiser les avantages pour le patient et de ne pas causer de tort et de minimiser les risques. On réalise donc bien une évaluation entre le bien et le mal que l'on peut causer au patient avec un traitement donné et on choisit ainsi en fonction de cette balance.

Cependant, on soulignera que, dans le cas de prescription d'un médicament, cette balance implique souvent une comparaison entre plusieurs alternatives possibles. Il faut alors prendre en compte les différentes caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des traitements. De plus, les médecins doivent comparer les médicaments entre eux mais également avec les traitements non médicamenteux et même l'absence de traitement.

D'autre part, il faut noter que la balance bénéfico-risque dépend également grandement de l'individu considéré. Elle peut varier d'un patient à l'autre en fonction de nombreux facteurs tels que l'âge, le sexe, les comorbidités, les antécédents médicaux, la gravité de la maladie et même, les préférences du patient. Les médecins doivent prendre en compte ces facteurs lorsqu'ils évaluent la pertinence d'un traitement pour un patient donné. On parle alors de personnalisation ou d'individualisation d'un traitement commun à un sujet distinctif.

En définitif, on peut donc conclure que l'évaluation de la balance bénéfico-risque est un exercice quotidien délicat pour le praticien qui doit prendre en compte de nombreux paramètres parfois contradictoires.

En ce qui concerne la prescription hors AMM, cet exercice est rendu d'autant plus complexe. En effet, du fait que la prescription dans le cadre de l'AMM constitue une certaine garantie de sécurité et d'efficacité, il est indubitable que, dès lors que l'on se place en dehors de ce cadre, un risque apparaît que cela soit en termes d'inefficacité ou bien d'insécurité pour le patient. (93) Le choix se fait à l'échelle d'une consultation, c'est-à-dire qu'il relève de l'évaluation au cas par cas d'une situation clinique. Mais cette évaluation est loin d'être standardisée ou protocolisée et les conséquences légales et éthiques de cette pratique semblent être source de confusion. Ceci crée donc une diversité d'opinions et de pratiques parmi les prescripteurs et les organisations professionnelles.

Les professionnels de santé sont supposés "faire preuve de jugement professionnel" afin d'évaluer si l'utilisation hors AMM est appropriée pour chaque patient, bien qu'il n'existe aucune directive explicite pour guider cet exercice de jugement. (96) En effet, la plupart des cliniciens considèrent la prescription hors AMM comme appropriée et estiment que les bénéfices l'emportent sur les risques. (128) Cependant, leur prise de conscience des conséquences semble minimale, avec un faible niveau de préoccupation concernant le risque d'effets secondaires, l'efficacité non évaluée et les questions entourant le consentement éclairé. (133) Pourtant, il est bel et bien démontré que la prescription hors AMM est corrélée avec un plus grand nombre d'effets indésirables, y compris dans les populations adultes. D'après Egualé et al. dans une étude de 2016, l'utilisation hors AMM des médicaments, et en particulier l'utilisation hors AMM sans preuves scientifiques solides, est un facteur de risque pour les événements indésirables liés aux médicaments. (134)

Cela soulève des questions sur la validité de l'analyse bénéfice-risque des praticiens lorsqu'ils prennent des décisions concernant la prescription hors AMM. C'est pourquoi certains auteurs se sont employés à développer des approches pratiques et explicites visant à guider les cliniciens dans l'évaluation systématique de l'adéquation des médicaments proposés pour une utilisation hors AMM. Dès 2006, Gazarian et al. propose un algorithme qui identifie trois grandes catégories d'utilisation hors AMM appropriée :

- utilisation justifiée par des preuves de haute qualité ;
- utilisation dans le cadre d'une proposition de recherche formelle ; et
- utilisation exceptionnelle, justifiée par des circonstances cliniques individuelles.

On y retrouve la notion de preuves scientifiques, que l'on développera plus loin, mais surtout une notion de raisonnement étagé et sous tendu par des questions claires et systématiques. (96)

Par la suite, Largent et al. établissent quatre signaux d'alerte (« red flags ») de la prescription hors AMM qui doivent peser dans la balance décisionnelle du praticien. Tout d'abord, il y a l'utilisation hors indication d'un médicament nouvellement approuvé, puisque l'expérience clinique de moins de 3 à 5 ans est insuffisante pour révéler des effets indésirables peu fréquents, mais potentiellement graves. Puis, ils parlent des utilisations nouvelles et novatrices qui sont peu susceptibles d'être étayées par des preuves solides du fait de manque d'essais cliniques approfondis. Ensuite, les thérapies avec des effets indésirables graves ou fréquents connus, posent évidemment une plus grande préoccupation pour la sécurité des patients. Finalement, les médicaments à coût élevé et non remboursés par leur usage hors AMM peuvent ne pas être rentables pour les patients individuels. (135)

Plus récemment, dans le cadre de la prescription hors AMM chez les enfants, une étude de 2021 présente le cadre décisionnel dit « BRAvO » dont découle notre questionnaire d'étude. Il s'agit à nouveau d'un algorithme où se succède plusieurs questions permettant d'évaluer systématiquement les avantages et les risques de l'utilisation hors AMM chez les enfants. (136) Ceci a d'ailleurs inspiré une étude plus récente encore de 2023, elle propose ainsi « un échantillon de questions à poser avant de prescrire » qui reprend peu ou prou le cadre décisionnel BRAvO.

Elle s'emploie également à faire état de 3 catégories de prescription hors AMM en prenant en considération les signaux d'alerte établis par Lambert et al. : (137)

- utilisation étayée,

- utilisation « suppositionnelle », de l'anglais « suppositional »
- utilisation d'investigation.

Ainsi, nous voyons que de nombreux auteurs se sont employés à catégoriser, étager et standardiser le raisonnement des praticiens autour de la prescription hors AMM.

Toutefois, on peut s'interroger sur les limitations d'une telle protocolisation du jugement médical lorsque nous en avons déjà décrit la complexité à la fois éthique et pratique. Cette rationalisation de la prescription semble peut-être peu réaliste au regard notamment de la personnalisation précédemment évoquée de la prescription à chaque individu selon des facteurs infiniment variables.

(3) Niveaux de preuves

Les modèles proposés dans les études précédentes se rejoignent sur une notion d'importance. Ils mettent tous en avant une nécessité d'analyse du niveau de preuve de l'utilisation d'un médicament hors de son indication approuvée.

En 2018, A. Braillon écrit que « l'expérience est une lanterne sombre qui n'illumine même pas celui qui la porte. » (118) Il cherche ainsi à souligner la nécessité pour une prescription hors AMM d'être étayée par des preuves scientifiques et cliniques solides, dans la mesure du possible. Cela peut inclure des données issues d'études cliniques, de publications médicales, d'expériences cliniques antérieures ou de recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Les médecins doivent être en mesure de justifier leur choix thérapeutique en se référant à ces éléments de preuve. La justification de la prescription hors indication est la plus solide lorsque des recherches rigoureuses la soutiennent. (123) Parallèlement, les effets indésirables des médicaments semblent plus fréquemment associés à des prescriptions hors AMM appuyées par des niveaux de preuves plus bas. (134)

Il est donc primordial de pouvoir grader le niveau de preuve d'une recommandation. En effet, les autorités reconnaissent une hiérarchie des preuves scientifiques et cliniques pouvant justifier les interventions médicales. Elle est variablement inspirée par les recommandations de l'Agence Américaine pour la Recherche et la Qualité des Soins de Santé, en fonction des pays. Le niveau de rigueur de l'évaluation des preuves devrait être similaire à celui utilisé par l'Administration des produits thérapeutiques

pour l'évaluation clinique des médicaments soumis à l'approbation de l'AMM. (96) Typiquement, en haut de cette échelle se trouvent les grands essais cliniques randomisés (ECR), suivis par des ECR plus petits, des études de cohortes, des études cas-témoins, des études mal contrôlées ou non contrôlées, des rapports de cas et des opinions d'experts. Dans cette article écossais de 2001, le niveau de preuve est ensuite corrélé à un grade de recommandation allant de A à D en fonction du type d'études étant favorables à ces indications de prescription. (138)

En 2004, une équipe américaine met quant à elle en avant son « GRADE » système. Il s'agit ici de « de trouver un équilibre entre la simplicité et la clarté dans notre système d'évaluation de la qualité des preuves et de la force de la recommandation ». (139)

Les niveaux de preuves sont alors définis comme suit :

- Élevé = Des recherches supplémentaires sont peu susceptibles de changer notre confiance dans l'estimation de l'effet.
- Modéré = Des recherches supplémentaires sont susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent modifier l'estimation.
- Faible = Des recherches supplémentaires sont très susceptibles d'avoir un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et sont susceptibles de modifier l'estimation.
- Très faible = Toute estimation de l'effet est très incertaine.

D'après l'algorithme de Walton et al. en 2008, des preuves solides existent lorsque :

1. le médicament est efficace ou favorise l'efficacité pour une indication de traitement particulière,
2. le médicament est recommandé pour la plupart ou tous les patients présentant l'indication de traitement,
3. les études utilisées pour évaluer l'efficacité et la force des preuves comprenaient au moins un ECR. (140)

Dans le cas du « BRAVO Framework » de 2021, on considère à l'inverse un niveau d'incertitudes dit acceptable. Il indique le niveau de confiance que l'on peut placé dans le choix de l'utilisation d'un traitement hors AMM pour un cas donné. L'évaluation doit passer en revue plusieurs études à propos de l'efficacité et de la sécurité de la prescription. Puis, il est considéré la qualité de ces études, la cohérence des résultats entre les études et la pertinence avec la population d'intérêt. Cependant, il faut noter que cette appréciation prend aussi en compte les données pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques du médicament. En effet, en l'absence d'études d'efficacité clinique, les données pharmacocinétiques peuvent par exemple être utilisées pour extrapoler l'exposition et l'efficacité clinique des patients adultes aux patients pédiatriques et entre les patients pédiatriques de différents âges.(141) Pour finir, l'expérience clinique avec le médicament y est également analysée. Les auteurs justifient cette analyse du fait que « certains médicaments sont peu étudiés, mais sont utilisés hors indication depuis de nombreuses années en pratique clinique. » (136)

De plus, il est également primordial de développer et faciliter l'accès à des bases de recherche solides. Ceci permettrait alors aux cliniciens et aux chercheurs de prendre connaissance systématiquement des grades de recommandations proposés pour une prescription d'autant plus si elle est hors indication.

Il s'agirait ainsi de démocratiser l'usage de « compendia » pour Dresser et al. Un compendium (ou « répertoire » en français) est une collection de directives, de recommandations ou de références, souvent utilisée dans le domaine médical et pharmaceutique. Il peut contenir des informations sur les médicaments approuvés, leurs indications, leurs posologies recommandées, ainsi que des données sur les interactions médicamenteuses et d'autres aspects cliniques pertinents. Les compendia sont ainsi utilisés par les professionnels de la santé pour prendre des décisions éclairées en matière de traitement. On peut citer à l'échelle des États-Unis, des compendia, tels que le Service d'Information sur les Médicaments de l'« American Hospital Formulary Service » ou DrugDex, qui évaluent et notent les preuves soutenant des utilisations hors indication spécifiques. (123) Ces bases de données sont notamment utilisés par Medicare/Medicaid pour déterminer le remboursement des médicaments. Ainsi, les compendia servent actuellement en recherche clinique pour qualifier les prescriptions hors AMM reposant sur des preuves scientifiques solides. Par exemple, dans l'étude d'Egualé de 2012, le niveau de preuve soutenant l'efficacité globale du médicament est catégorisé avec le système DrugPoints, qui utilise les mêmes informations sur les médicaments que DrugDex. Ces systèmes décrivent la relation entre le médicament et l'indication de traitement en utilisant 3 dimensions selon l'algorithme de Walton et al précédemment cité. : le niveau d'efficacité, la force de recommandation et la force des preuves.(97) Dans certaines études, comme celle de Maher sur l'efficacité comparative de l'utilisation hors indication des antipsychotiques atypiques, seules la qualité des études revues est

prises en compte. Les investigateurs évaluent ici la qualité des études observationnelles à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa, qui référence la sélection, la comparabilité (des cohortes) et les résultats. La qualité globale des études est alors hiérarchisée comme étant bonne, équitable ou mauvaise en fonction du risque de biais. (142) A noter pour finir que les méthodes actuelles pour évaluer les preuves se concentrent principalement sur l'efficacité des médicaments. Cependant, pour évaluer pleinement la sécurité d'un médicament, une gamme plus large d'études est nécessaire. Souvent, seules les études observationnelles provenant de la surveillance après la commercialisation, comme les études de cohorte ou les études cas-témoins, peuvent fournir les données nécessaires. Or cela est particulièrement important pour détecter les effets indésirables rares mais graves ou ceux qui surviennent après une exposition prolongée à un médicament. (96)

Pourtant, dans leur pratique courante, les cliniciens usent trop peu de tels outils pour leur prescription courante, se reposant souvent sur leur formation initiale ou leur expérience personnelle. Mais, les connaissances dans le domaine médical sont en constante évolution. Ainsi, sans parler seulement d'innovation, les découvertes concernant certains effets indésirables ou nouvelles indications, doivent pouvoir circuler efficacement et largement dans la communauté médicale. Il est donc du devoir de chaque praticien de vérifier par tous les moyens mis à sa disposition du niveau de preuves et du grade de recommandations actuels de l'intervention qu'il met en place dans le cadre du soin pour son patient.

(4) Consentement éclairé du patient

La doctrine du consentement éclairé reflète la valeur que nous accordons à l'autonomie du patient. Jusqu'au début du XXe siècle, les médecins n'étaient pas tenus d'informer leurs patients des risques et des alternatives à un traitement prescrit. La loi supposait que les médecins savaient ce qui était le mieux pour leur patient et que les patients étaient suffisamment protégés par l'intérêt de leurs médecins pour leur bien-être. La doctrine du consentement éclairé, désormais adoptée dans tous les pays, a transformé cette compréhension et, avec elle, la relation médecin-patient.

Le consentement éclairé se rapporte en effet au « le processus par lequel un patient, après avoir reçu des informations complètes et objectives sur les avantages, les risques et les alternatives possibles à un traitement médical, donne son accord

volontaire et informé pour subir ce traitement ». (143) L'information délivrée aux patients est donc cruciale à la fois dans son fond et dans sa forme.

Dans sa forme, il est mis en avant qu'elle doit être claire et surtout compréhensible pour le patient. Ainsi les termes employés dans la communication entre un médecin et son patient devront s'adapter au niveau de compréhension du patient qui est rarement équivalent à celui de l'expert. En ce qui concerne le fond de l'information délivrée, il est mentionné qu'elle doit être à la fois complète et objective.

Cependant, il existe un débat sur la notion de complétude de l'information délivrée par les médecins à leurs patients en ce qui concerne les prescriptions hors AMM. En effet, un sondage réalisé en 2006 suggère que le public américain présente une certaine confusion et ambivalence vis-à-vis de la prescription hors indication. Environ la moitié des participants croient que les médecins sont uniquement autorisés à prescrire des médicaments pour des indications conformes à l'AMM, tandis que l'autre moitié pense que les praticiens devraient être interdits de prescrire des médicaments hors indication. Ces résultats indiquent que la clarification auprès des patients du statut réglementaire hors AMM d'un médicament et de son importance peut être une tâche complexe et peu utile au meilleur intérêt du patient dans certaines situations. Ainsi, certaines études soutiennent que les informations concernant le statut hors indication sont moins cruciales que celles sur les preuves soutenant l'utilisation d'un produit donné. En ce qui concerne les tribunaux, ceux qui ont examiné la question ont conclu que le statut réglementaire d'un produit ne fait pas partie des informations médicales que les médecins doivent nécessairement communiquer lorsqu'ils envisagent un traitement hors indication, à moins qu'il ne soit administré dans le cadre d'une recherche.(144) Pourtant, la loi oblige effectivement les médecins à noter sur leur prescription hors AMM qu'elles le sont, ce qui semble grandement contradictoire. Ainsi, plusieurs groupes professionnels recommandent la divulgation dans certaines circonstances. Dresser et al. offre, en 2010, le rationnel suivant : « Les devoirs de divulgation sont conçus pour garantir que les patients disposent d'informations suffisantes pour évaluer leurs options de traitement. » (123) Il reste encore à trancher si ce sont aux patients ou aux médecins de décider de ce que doit contenir une information « suffisante ». Deux approches s'opposent sur cette question. D'une part, la théorie de la négligence impose aux médecins le devoir de faire "ces divulgations qu'un praticien médical raisonnable ferait dans les mêmes circonstances". La négligence est alors déterminée par le fait de savoir si le médecin s'est conformé à la

norme de soins des autres médecins en bonne position. D'autre part, la théorie de l'autodétermination exige que ce soit le patient, et non le médecin, qui fixe la norme, car son droit à évaluer ses craintes subjectives par rapport aux risques divulgués est une affaire personnelle, pas une question médicale, et doit être "réservé au patient seul". (144) Dresser répond alors en ces termes : « Nous pensons que les patients raisonnables voudraient savoir quand une application hors indication manque de soutien solide dans la littérature scientifique ou médicale, lorsque l'expérience suggère que l'utilisation comporte un risque substantiel, ou lorsqu'il existe une possibilité que les assureurs refusent de couvrir une application hors indication coûteuse. » (123) En 2006, Gazarian, quant à lui, propose une différence d'information en fonction du niveau de recommandation d'une prescription hors AMM. Pour les utilisations hors indication habituelles où des preuves solides existent, le processus de consentement standard devrait être suivi. Cela implique de discuter des raisons de l'utilisation du médicament, des alternatives possibles et des effets secondaires potentiels avec le patient ou ses représentants légaux. Tandis que pour les utilisations hors indication qui présentent un risque accru ou pour lesquelles les preuves ne sont pas solides, un consentement éclairé écrit serait nécessaire. (96) Toutefois, il faudra noter que, en France, le consentement écrit n'est pas toujours considéré comme étant automatiquement opposable à une plainte de patient aux yeux de la justice. Bien que le consentement écrit puisse constituer une preuve de l'accord du patient pour un traitement ou une procédure médicale, il peut être remis en question devant les tribunaux si le patient estime qu'il n'a pas été correctement informé des risques ou des alternatives. La validité du consentement écrit dépend alors de plusieurs facteurs, notamment la qualité de l'information fournie au patient, sa capacité à comprendre les informations communiquées et la transparence du processus de consentement. Dans certains cas, un consentement écrit peut donc être invalidé si le patient peut prouver qu'il a été mal informé ou s'il existe des preuves de coercition ou de pression de la part du personnel médical.

Pour conclure, il semble donc que le consentement éclairé des patients soit une notion complexe mais primordiale dans le cadre de la prescription hors AMM. Une communication ouverte et transparente entre le médecin et le patient apparaît comme essentielle pour garantir que la balance bénéfice-risque est correctement évaluée et que la décision de traitement est prise en toute connaissance de cause.

4. Conclusion : recommandations et bonnes pratiques à l'heure actuelle

« La médecine est un art » disait Hippocrate, une idée que ce paragraphe a cherché à élaborer. Ainsi, bien que la pratique médicale soit soumise à un cadre légal, aux défis de la santé publique ou encore aux principes éthiques, elle demeure principalement une affaire humaine, avec toute la subjectivité et la marge d'erreur que cela comporte. En dépit des contraintes et des normes, les décisions médicales restent souvent influencées par des facteurs individuels et comportent une large part de jugement et d'interprétation professionnels, voire personnels. Nous citerons encore ici Vox qui avance dans la revue éthique de 2013 sa vision de la pratique clinique au quotidien : « Nous devons atteindre un niveau de confort avec une intervention (prescription) en élaborant notre théorie sur là où elle peut être utile et là où elle ne l'est pas, puis nous pratiquons la médecine avec les outils dont nous disposons pour la déployer. » (128)

Or, la prescription hors AMM fait partie de la pratique quotidienne du médecin. Cependant, elle présente des problématiques complexes à plusieurs niveaux et nécessite donc une attention particulière en termes d'encadrement et de bonnes pratiques. Il semble impératif de renforcer les réglementations et les lignes directrices entourant la prescription hors AMM afin de garantir la sécurité des patients et d'assurer une utilisation appropriée des médicaments. Cela inclut l'établissement de protocoles clairs ou algorithmes décisionnels et de procédures de surveillance pour les professionnels de santé. Une formation continue et approfondie sur les implications, les risques et les alternatives à la prescription hors AMM est essentielle pour les médecins, les pharmaciens et autres professionnels de la santé. Cela leur permettra de prendre des décisions éclairées et d'offrir les meilleurs soins possibles à leurs patients. Les autorités de santé doivent continuer à adapter leurs politiques pour répondre aux défis posés par la prescription hors AMM. Cela signifie développer la recherche dans les domaines manquant encore d'arsenal thérapeutique mais aussi mettre au point des initiatives visant à collecter des données sur l'utilisation des traitements hors AMM et promouvoir la recherche sur leur efficacité et leur sécurité. Des mesures concrètes doivent être prises pour limiter l'utilisation inappropriée des médicaments hors AMM. Cela peut passer par des campagnes de sensibilisation pour informer les patients et les professionnels de santé sur les risques et les alternatives

disponibles. On pourrait également imaginer la mise en place de comités d'évaluation indépendants pour évaluer les demandes de prescription hors AMM.

Pour conclure, nous prendrons pour exemple le cas de la prescription de Topiramate que l'ANSM a récemment cherché à réglementer. En effet, une étude a été publiée en mai 2022, mettant en évidence des risques de troubles neurodéveloppementaux, notamment de troubles autistiques et de déficience intellectuelle en plus des risques malformatifs, déjà connus, associé à l'usage du Topiramate chez les femmes en âge de procréer.(1) Ainsi, depuis le 2 mai 2023, pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes la prescription de Topiramate doit être réalisée annuellement par un neurologue ou un pédiatre. Le renouvellement est possible par tout médecin dans l'intervalle. La patiente et le médecin initiateur doivent signer tous les ans un accord de soin (voir annexe), établissant que la patiente a bien été informée des risques du traitement pour son enfant à naître en cas de grossesse.

La dispensation en pharmacie ne peut se faire que sur présentation d'une ordonnance établie par un neurologue ou un pédiatre datant de moins d'un an, associée à l'accord de soin signé par la patiente (ou par son représentant légal), ainsi que par le médecin initiateur. Ces mesures sont rentrées en vigueur le 2 novembre 2023, pour toutes les patientes en âge de procréer sous Topiramate, y compris celles qui en avaient déjà avant le 2 mai.(145) Ces nouvelles recommandations ont encore un impact incertain en ce qui concerne la prescription du Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie.

Cependant, cette modification des règles de prescriptions pose des questions très actuelles. En mettant en œuvre de telles mesures, est-il possible de garantir que la prescription hors AMM soit pratiquée de manière responsable et éthique, en respectant à la fois l'intérêt de la santé publique et du bien-être des patients ? Ou est-ce au contraire un frein à la liberté de la prescription du praticien et, par suite, à l'accès aux soins de nombreux patients dans le besoin ?

C'est dans ce contexte que nous avons imaginé une étude permettant de décrire la pratique de prescription de Topiramate dans des indications hors AMM telle qu'elle est actuellement réalisée en Psychiatrie et en Addictologie. Nous avons ainsi voulu

dresser un tableau à la fois subjectif et objectif de cette pratique afin de mieux explorer par la suite l'impact des nouvelles recommandations de l'ANSM sur celle-ci.

III. Matériel et méthodes

Nous présentons donc ici notre étude au sujet de la pratique de prescription de Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Ainsi, nous avons mené une étude descriptive, multicentrique dans les CHS Psychiatriques du GHT des Hôpitaux de Provence, ainsi qu'au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM. Les objectifs étaient donc de décrire les détails de cette pratique du point de vue des cliniciens eux-mêmes ainsi que d'exposer les caractéristiques principales des patients et des prescriptions concernés.

A. Type d'étude et objectifs

Nos objectifs étaient pluriels. De fait, la décision de prescription d'un médicament nécessite l'intervention de 3 paramètres : le prescripteur, le patient et le médicament. (97)

Nous avons donc voulu décrire au travers de ces différents aspects, la prescription de Topiramate dans une indication hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Ainsi, nos objectifs étaient :

- d'une part, la description subjective par les prescripteurs eux-mêmes de leurs habitudes de pratique concernant la prescription hors AMM du Topiramate dans des indications de Psychiatrie ou d'Addictologie ;
- d'autre part, la description de cette pratique de façon objective, c'est-à-dire en termes de nombre total de patients auxquels a été effectivement prescrit le Topiramate hors AMM au sein d'établissements pratiquant la Psychiatrie ou l'Addictologie, les caractéristiques de ces patients (âge, sexe, diagnostic) et les caractéristiques du médicament administré (initiation, posologie initiale et maximale) ; et en termes d'évolution dans le temps, entre la période pré-COVID-19 et la période post-COVID-19.

Nous avons donc élaboré une étude descriptive en 2 parties dans le but de répondre à ces objectifs distincts. Premièrement, nous avons réalisé un questionnaire anonyme

adapté du cadre décisionnel BRAvO, élaboré en 2021 par l'équipe de Van Der Zanden afin de faciliter l'évaluation de la balance bénéfico-risque dans la prescription de traitement hors AMM chez des enfants. (136) Nous avons choisi cet algorithme de prise de décisions du fait de son caractère à la fois récent, pratique et détaillé, en adaptant les questions à la situation qui nous intéressait, à savoir la prescription de Topiramate dans une indication hors AMM en Psychiatrie ou en Addictologie.

Secondairement, nous avons pratiqué un recueil de données rétrospectif auprès des DIM de plusieurs établissements spécialisés en Psychiatrie et en Addictologie. Il s'agissait de données concernant les patients, agrégées préalablement par les DIM. Elles nous sont ainsi parvenues sans aucun accès à d'éventuelles données individuelles pouvant compromettre l'anonymat des patients. Pour se faire, nous avons élaboré un tableau de caractéristiques à la fois des patients et du Topiramate qui leur était prescrit. Les DIM ont pu alors remplir directement ce tableau avec les données agrégées des patients des établissements dont ils dépendaient.

Ce type d'étude à caractère descriptif nous a semblé être le plus adapté à la problématique complexe et multifactorielle que représente la prescription hors AMM de Topiramate dans le contexte du soin en Psychiatrie et en Addictologie. En effet, l'objectif d'une étude descriptive est de décrire et d'explorer les caractéristiques d'un phénomène ou d'un groupe de sujets d'une manière purement informative. Elle se concentre principalement sur la présentation et l'interprétation des données collectées, sans chercher à tester des hypothèses ou à établir des relations causales. Cependant, elles peuvent aider à identifier les tendances ou les schémas émergents dans les données, ce qui fournit des informations précieuses pour comprendre le phénomène étudié, c'est-à-dire, dans notre étude la prescription dans des indications hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie.

B. Matériel

1. Repères spatio-temporels

Nous avons souhaité étudier la prescription de Topiramate dans des indications hors AMM concernant la Psychiatrie et l'Addictologie. Nous avons décidé de mener notre étude sur plusieurs centres hospitaliers afin d'élargir notre population de recherche,

puisque, du fait même de sa nature hors AMM, la prescription de Topiramate hors indication risquait d'être relativement peu fréquente. Parce que les indications qui nous intéressaient concernées la Psychiatrie et l'Addictologie, nous avons choisi des centres spécialisés en Psychiatrie qui disposaient tous également d'au moins un type d'offre de soins en Addictologie, que cela soit des consultations ambulatoires, hospitalisation de jour ou encore temps plein. Nous avons ensuite préféré limiter notre étude au GHT des Hôpitaux de Provence pour des raisons pragmatiques de proximité physique et de bornes temporelles.

Ainsi, nous avons recueilli nos données au sein des 4 centres hospitaliers suivants :

- Pôle psychiatrique de l'AP-HM
- CHS de Valvert
- CHS d'Edouard Toulouse
- CHS de Montperrin

Notre étude s'est déroulée entre janvier et mars 2024. Toutes les données, que ce soit auprès des prescripteurs ou bien à propos des patients, ont été recueillies au cours du premier trimestre de l'année 2024.

2. Populations étudiées

Notre population était double suivant nos objectifs.

a) Prescripteurs

D'une part, nous avons réalisé un questionnaire anonyme qui s'adressait aux prescripteurs.

Taille de l'échantillon : Le nombre de professionnels participant à cette étude n'a pas été défini à l'avance. Nous avons cependant défini, comme dit précédemment, que nous n'étendrions pas la diffusion du questionnaire au-delà des établissements suscités.

Critères d'éligibilité : Les prescripteurs visés étaient les docteurs en médecine exerçant dans les établissements de soins spécialisés en Psychiatrie et en Addictologie suscités. Ces docteurs en médecine étaient donc les médecins ayant soutenu leur thèse d'exercice. Ces médecins pouvaient être spécialisés en Psychiatrie

et/ou en Addictologie. Ainsi, les médecins généralistes, par exemple, spécialisés en Addictologie pouvaient également répondre au questionnaire.

Critères d'inclusion : Les critères d'inclusion étaient donc :

- être un docteur en médecine et donc avoir soutenue sa thèse d'exercice
- faire partie de l'équipe médicale d'un des CHS suscités

Critères d'exclusion : Il n'y avait pas de critères d'exclusion particulier qui empêchait la réalisation du questionnaire. Notamment, la spécialité médicale exercée n'entrait pas en ligne de compte. Cependant, le fait de ne pas prescrire de Topiramate (réponse « non » aux 2 questions sur la prescription de Topiramate) empêchait la réalisation de plusieurs parties du questionnaire, à l'exception de la première partie.

Mode de recrutement : Nous avons diffusé le questionnaire au travers de mailing-listes regroupant la totalité de l'équipe médicale des CHS pour Valvert, Edouard Toulouse et Montperrin ; et au travers de mailing-listes regroupant l'ensemble de l'équipe médicale par service, pour ce qui est du pôle psychiatrique de l'AP-HM.

Représentativité de l'échantillon : Notre échantillon était issu des prescripteurs exerçant au sein des CHSP du GHT des Hôpitaux de Provence et donc représentatif de la population visée par notre étude.

b) Patients

Taille de l'échantillon : Le nombre de patients inclus dans cette étude n'a pas été défini à l'avance. Nous avons cependant défini, comme dit précédemment, que nous n'étendrions pas notre recueil de données au-delà des établissements suscités.

Critères d'éligibilité : Les patients dont nous avons cherché à recueillir les données étaient des patients auxquels on avait prescrit du Topiramate dans une indication hors AMM dans une des CHS suscités entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019 ; et entre le 01/01/2023 et le 31/12/2023.

Critères d'inclusion : Les critères d'inclusion étaient donc :

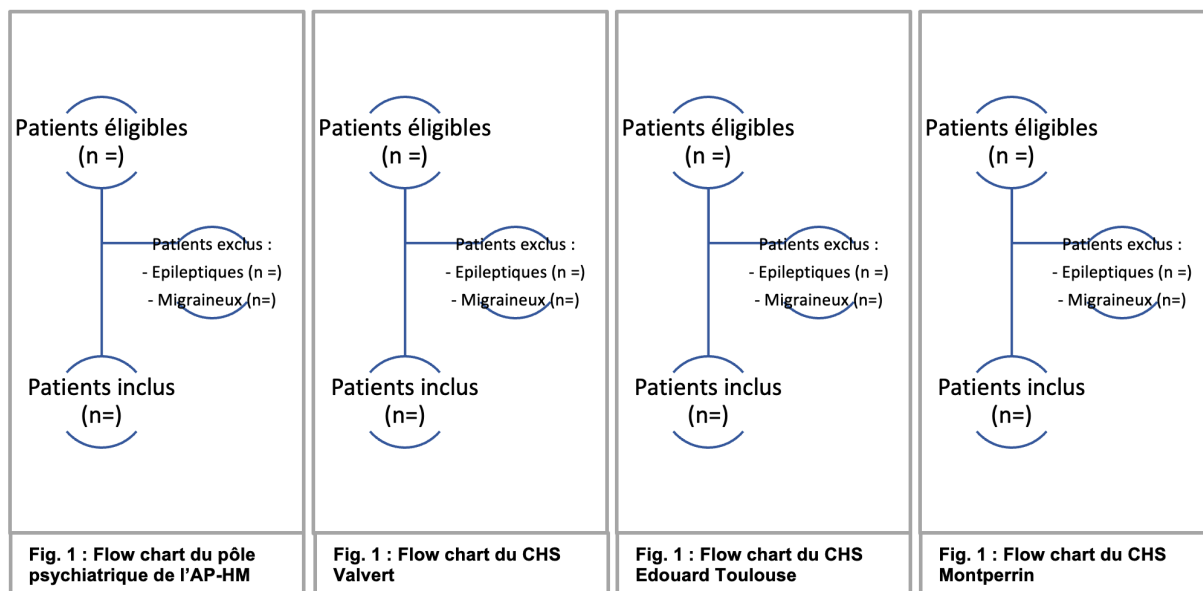
- avoir reçu au moins une prescription de Topiramate ;
- au cours d'une prise en charge au sein d'un des établissements suscités ;
- entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019 et/ou entre le 01/01/2023 et le 31/12/2023.

Critères d'exclusion : Les patients étaient exclus si parmi leurs antécédents on retrouvait un diagnostic d'épilepsie ou de migraine. Ces indications étant celles autorisées par l'AMM, nous ne n'avons pas pu considérer comme hors des indications

autorisées par l'AMM, de façon certaine, les prescriptions de Topiramate réalisées pour des patients épileptiques ou migraineux.

Mode de recrutement : Nous avons mis en place un recueil de données agrégées rétrospectif via le DIM de chacun des établissements suscités. Le DIM nous a fourni, au terme d'une recherche par des méthodes qui leur étaient propres, pour chaque caractéristique que nous avons souhaité recueillir, un nombre total de patients inclus qui présentaient cette caractéristique.

Représentativité de l'échantillon : Notre échantillon était issu des patients pris en charge au sein des CHSP du GHT des Hôpitaux de Provence et donc représentatif de la population de recherche de notre étude.



C. Méthodes

1. Description de la méthodologie

a) Création du questionnaire

Afin d'étudier notre premier objectif, nous avons réalisé un questionnaire via le site GoogleForms. (146) Ce questionnaire comportait 12 sous parties et toutes les

questions étaient sous forme de questions fermées avec des réponses unique ou multiple possibles en fonction de la question.

La première sous partie n'avait pas de titre et était composée de questions relatives aux caractéristiques des participants :

- Sexe : homme, femme ou non binaire,
- Âge en années de 25 à 75ans,
- Année de thèse de 1980 à 2022,
- Spécialité professionnelle : psychiatre, addictologue ou autre (avec plusieurs réponses possibles),
- Lieu d'exercice : AP-HM, Valvert, Edouard Toulouse, Montperrin ou Autres (plusieurs réponses possibles également).

Puis, elle comportait 2 questions relatives à la prescription de Topiramate hors AMM :

- « Avez-vous déjà prescrit du Topiramate hors des indications AMM (Épilepsie et Migraine) ? C'est-à-dire renouveler ou initier une prescription de Topiramate pour laquelle vous ne retrouviez pas d'indication AMM dans les antécédents du patient (épilepsies ou migraines) ? »
- « Si oui, avez-vous déjà initié une prescription de Topiramate chez un patient dans une indication hors AMM ? »

Ces questions étaient discriminatoires pour la suite du questionnaire. En effet, si le participant répondait non aux 2 questions, il était automatiquement redirigé vers la fin du questionnaire et les remerciements.

Pour finir, cette première sous-partie s'intéressait aux indications hors AMM retenues par les participants comme étant valables et communes à leur pratique dans le contexte des soins en Psychiatrie ou en Addictologie. Ainsi, nous avons établi une liste d'indications du Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie basée sur notre revue de la littérature. Cette question était également à choix multiples.

Les 9 parties suivantes étaient adaptées du BRAvO Framework de Van Der Zanden et contenaient successivement :

- 4 questions dans la thématique de l'étude des problèmes du patient et des alternatives disponibles pour son traitement
- 3 questions à propos de l'évaluation de l'efficacité par les praticiens de leur prescription de Topiramate

- 5 questions à propos de l'évaluation de la tolérance par les praticiens de leur prescription de Topiramate
- 1 question à propos de l'évaluation de la posologie efficace par les praticiens de leur prescription de Topiramate
- 1 question sur la thématique de la considération des conséquences de cette prescription par les praticiens
- 1 question sur la thématique de la considération du compromis bénéfice risque que représente cette prescription par les praticiens
- 1 question sur la thématique de la considération du niveau de preuve de cette prescription par les praticiens
- 1 question sur la thématique de la considération du risque toléré par les praticiens lorsqu'ils prescrivent ce traitement
- 6 questions à propos des décisions liées à la fois au cadre légal, éthique et de santé publique entourant cette prescription

Les réponses à ces questions étaient le plus souvent des réponses uniques sous forme de gradation de fréquence en 3 possibilités :

- « oui, souvent » ou « oui, plusieurs » etc...
- « oui, parfois » ou « oui, quelques un » etc...
- « non, rarement » ou « non, très peu » etc ...

Certaines réponses, cependant, étaient multiples avec des considérations de dosage en milligrammes ou de délai évalué en semaines ou en mois.

La 10^{ème} partie comportait 4 questions. Elle nous a permis d'explorer la réaction des prescripteurs aux nouvelles règles de bonnes pratiques mises en place depuis novembre 2023 encadrant la prescription de Topiramate chez les femmes en âge de procréer. Nous avons cherché ici à savoir si leur pratique courante a été impactée par ses nouvelles recommandations dans le cadre de la prescription hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Les réponses à ces 4 questions étaient binaires et à réponse unique : « oui » ou « non ».

Dans la dernière partie, nous avons laissé un encart d'expression libre destiné aux commentaires et remarques des participants.

b) Élaboration d'un tableau de données agrégées

Afin de réaliser nos seconds objectifs, nous avons élaboré un tableau de données dites agrégées. Ce tableau était destiné au DIM des établissements visés par notre étude. Il devait donc contenir uniquement des caractéristiques qui pouvait être quantifiées en nombre total de patients les remplissant. Mais, il devait répondre à nos diverses questions de la manière la plus précise possible.

Tout d'abord, pour répondre à la question du nombre de patients auxquels il avait été prescrit du Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie, nous avons réalisé une case « nombre total de patient ayant reçu au moins une prescription de Topiramate entre le 01/01/20-- au 31/12/20-- ». Puis, il était précisé « à l'exclusion de : » avec une case « Épileptiques » et une case « Migraineux ». Il était ensuite possible de remplir la case « nombre total de patients hors AMM » par une simple soustraction des cases précédentes.

Pour répondre à la question des caractéristiques des patients auxquels on avait prescrit du Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie, nous avons établi 3 caractéristiques descriptives : le sexe, l'âge et le diagnostic principal. Au regard du sexe, les patients pouvaient être catégorisés en « Homme » ou « Femme ». Au regard de l'âge, les patients pouvaient être catégorisés selon 7 tranches d'âges : les « - de 15ans », les « 15 à 24ans », les « 25 à 34ans », les « 35 à 44ans », les « 45 à 54ans », les « 55 à 64ans », les « 65ans et + ». Au regard du diagnostic principal, les patients étaient répartis selon le dernier diagnostic principal posé en date du 31/12 de l'année évaluée. Les diagnostics proposés étaient ceux de la CIM-10 entre F10 et F99 et étaient décrit de la façon suivante : « F10 et apparentés » (exemple).

Ensuite, pour répondre à la question du schéma de prescription du Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie, nous avons établi plusieurs critères. Nous avons voulu savoir s'il s'agissait d'une initiation de Topiramate au cours de l'année évaluée et si oui, si elle avait été réalisée en ambulatoire (« extra ») ou en hospitalisation (« intra »). Dans le cas d'une initiation, nous avons voulu également savoir à quelle posologie le Topiramate avait été initié (< à 25mg,

25mg, 50mg ou > à 50mg). Enfin, nous avons voulu connaître pour tous les patients (initiation ou non) la posologie maximale de Topiramate atteinte dans l'année évaluée (de « < à 100 » à « > à 500mg »).

Finalement, pour répondre à la question de l'évolution de la prescription de Topiramate au cours du temps et notamment antérieure et postérieure pandémie de COVID-19, nous avons transmis deux tableaux par établissement au DIM : un à remplir avec les patients auxquels on avait prescrit du Topiramate pour l'année 2019 (du 01/01/2019 au 31/12/2019) et un autre, identique, pour l'année 2023 (du 01/01/2023 au 31/12/2023).

2. Recueil effectif des données

a) Diffusion du questionnaire

Le questionnaire a été diffusé entre janvier et mars 2024. Pour se faire, nous avons demandé au DIM de chaque structure de faire circuler un mail explicatif rédigé par nos soins et contenant le lien vers le GoogleForm. Au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM, ce mail a été diffusé par service au travers de mailing-listes regroupant l'ensemble de l'équipe médicale des différents secteurs concernés. Au sein des CHS de Valvert, Edouard Toulouse et Montperrin, il a été diffusé au travers de mailing-listes regroupant la totalité de l'équipe médicale par établissement.

b) Remplissage des tableaux

Les tableaux de données agrégées ont été rempli également au cours du premier trimestre de 2024. Ces tableaux ont été transmis aux DIM des 4 établissements étudiés par échange de mails. Nous avons également échangé par appels téléphoniques avec les médecins responsables pour la plupart afin de pouvoir dispenser des explications claires et compréhensibles sur ce qui était attendu. Dans la plupart des cas, nous nous sommes déplacés jusque dans les CHS étudiés afin d'aider au moment du remplissage du tableau en présentiel. Les tableaux nous ont

ensuite été renvoyés par mail complétés avec les nombres totaux de patients concernés pour chaque case susmentionnée.

3. Analyse et présentation des données

Dans notre étude, l'objectif principal était de décrire et d'explorer les caractéristiques de la pratique de prescription dans une indication hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie. La phase d'analyse des données visait donc essentiellement à présenter les données de manière claire, concise et compréhensible, sans recourir à des techniques statistiques particulières. Nous avons ainsi travaillé à la réalisation d'histogrammes, de figures en secteurs et de tableaux regroupant les données recueillies de façon ordonnée et synthétique.

D'abord, pour représenter les réponses des prescripteurs au questionnaire, nous avons choisi de regrouper les réponses par parties sous forme de figures principalement, représentant les pourcentages de réponses par questions. Seule la première partie du questionnaire, regroupant les caractéristiques descriptives des participants, a été présentée sous forme de tableau résumant les résultats en nombre total et en pourcentage de patients, mais également en moyennes et quartiles pour l'âge et l'année de thèse des participants.

Ensuite, pour représenter les caractéristiques des patients et des prescriptions de Topiramate par patients dans les 4 établissements étudiés, nous avons réalisé deux tableaux distincts à double entrée avec du côté des lignes l'année de recueil et du côté des colonnes le lieu de recueil.

Ces résultats sont présentés dans la partie suivante.

IV. Résultats

A. Réponses des prescripteurs

1. Caractéristiques des participants

Nous avons eu 32 participants à notre questionnaire. Leurs caractéristiques sont réunies dans le Tableau 1 (page 87).

	<i>N total</i>	<i>Pourcent age (%)</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane (Q2)</i>	<i>Quartiles (Q1 ; Q3)</i>	<i>Min-Max</i>
Sexe						
Homme	12	38,7				
Femme	19	61,3				
Âge (en année)						
			42,8	40	(35 ; 53)	(25 ; 62)
Expérience (année de thèse)						
			2009,7	2013	(2000 ; 2018)	(1990 ; 2021)
Spécialité						
Psychiatre	27	84,4				
Addictologue	1	3,1				
Psychiatre/Addictologue	4	12,5				
Lieu d'exercice						
AP-HM	8	25				
Valvert	16	50				
CHET	1	3,1				
Montperrin	6	18,8				
Autres	1	3,1				
Prescriptions de Topiramate						
Prescripteurs	23	71,9				
Initiateurs	19	59,4				
Indications d'initiations						
Impulsivité	3	9,4				
Troubles psychotiques	0	0				
Troubles schizo-affectifs	1	3,1				
Troubles de l'humeur	8	25				
ESPT	1	3,1				
TOC	2	6,3				
Autres troubles anxieux	1	3,1				
Prise de poids après installation d'un AP	2	6,3				
Hyperphagie boulimique	3	9,4				
Autre TCA	2	6,3				
Trouble de l'usage de						
Alcool	3	9,4				
Tabac	0	0				
Cannabis	4	12,5				
Cocaïne	14	43,8				
Amphétamines	0	0				
Opiacés	0	0				
Benzodiazépines	1	3,1				
Achats compulsifs	0	0				
Jeux d'argent pathologiques	1	3,1				
Pathologie duelle	3	9,4				

Tableau 1 : Caractéristiques des participants au questionnaire portant sur les pratiques de prescription du Topiramate dans des indications hors AMM dans les établissements étudiés.

Sur ces 32 réponses, une personne n'a pas répondu aux questions sur le sexe et l'âge. Nous avons donc recensé les réponses de 12 hommes et 19 femmes. L'âge moyen de nos participants était de 42,8 ans et l'âge médian de 40ans. De plus, 27 psychiatres ont répondu dont 4 étaient psychiatres-addictologues. Nous avons obtenu la réponse d'un seul médecin addictologue non-psychiatre. La moitié de nos participants (50%) sont issus du CHS de Valvert, 25% de l'AP-HM, 6 participants du CHS de Montperrin et seulement 1 du CHS d'Edouard Toulouse. Un participant a coché « Autres » à cette question.

A propos de la prescription de Topiramate, nous avons obtenu 23 réponses positives à la question « Avez-vous déjà prescrit du Topiramate dans des indications hors AMM ? » c'est-à-dire 72% des participants. Toutefois, seuls 19 réponses, soit 59% des participants et 83% des prescripteurs, étaient positives à la question « Avez-vous déjà initié une prescription de Topiramate dans une indication hors AMM ? ».

La question relative aux indications motivant leur initiation de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie était une réponse à choix multiples. L'indication la plus rapportée était le trouble lié à l'usage de la cocaïne avec 14 participants l'ayant coché. En deuxième position, nous avons pu retrouver les troubles de l'humeur dont un quart des participants considéraient qu'il s'agissait d'une indication motivante. Les troubles les plus cochés ensuite étaient les troubles liés à l'usage du cannabis (4 participants) et de l'alcool (3 participants), l'hyperphagie boulimique (3 participants), l'impulsivité trans-diagnostique (3 participants) et les pathologies duelles (3 participants).

Enfin, 11 participants ont coché la case « non concernés », soit la plupart des participants non initiateurs de Topiramate (13 participants).

2. Questionnaire inspiré du BRAvO Framework

La suite du questionnaire était inspirée du « BRAvO Framework » et était séparée en 9 parties dont nous avons regroupé les réponses ci-dessous sous forme d'histogrammes et de diagrammes circulaires.

Les participants qui avaient répondu non aux 2 questions portant sur la prescription de Topiramate (renouvellement et initiation) étaient redirigés directement à la fin du questionnaire. Nous avons donc obtenu les réponses de 23 participants sur 32 concernant les 9 parties suivantes et la dernière.

a) Problèmes et alternatives

Cette partie s'intitulait « Problèmes et alternatives » et les questions étaient centrées sur la thématique des raisons motivants la prescription de Topiramate hors AMM par le praticien. Les résultats de cette partie apparaissent dans la figure 1 (page 90).

La question 1 portait sur l'influence de la littérature scientifique et des recommandations de bonne pratique sur les prescriptions des médecins interrogés. Or la plupart (55%) ont répondu qu'il n'avait que rarement rencontré des recommandations allant dans le sens de la prescription de Topiramate dans ces indications hors AMM. Cependant, environ 30% des participants ont rapporté avoir pris connaissance de quelques recommandations sur le sujet et 15% de nombreuses recommandations.

La question 2 portait sur les similitudes pharmacologiques entre les médicaments de la même classe qui peuvent contribuer à influencer le choix des praticiens pour telle ou telle molécule. A cette question à nouveau, plus de la moitié des participants ont rapporté ne pas (ou peu) être influencé par la classe médicamenteuse dont le médicament provient dans le choix de sa prescription ; tandis que 40% ont rapporté être influencés parfois et 7% souvent.

La question 3 cherchait à savoir si c'est l'expérience empirique personnelle d'une efficacité du Topiramate qui pousse les prescripteurs à l'utiliser hors AMM. Or, les participants se sont montrés plus mitigés pour cette question : environ 15% ont rapporté avoir souvent observé une efficacité, 40% parfois et 45% rarement.

Les questions 4 et 5 se focalisaient sur la place du Topiramate dans l'arsenal thérapeutique des praticiens (« alternatives »). Ainsi, le Topiramate était une prescription de dernière intention (parfois ou souvent) pour 50% des praticiens, tandis que l'autre moitié semblait le placer au même niveau que d'autres alternatives dans l'arsenal thérapeutique. Enfin, les participants devaient dire s'ils choisissaient d'utiliser le Topiramate car les traitements alternatifs étaient à leurs yeux moins adéquats ou s'il s'agissait d'un choix de dernière intention, après échec des autres traitements. À cette question, les participants ont répondu que les alternatives étaient moins adéquates souvent dans 8% des cas et parfois dans 46% des cas. Enfin, 46% des participants ont maintenu que le Topiramate était pour eux un usage de dernière intention.

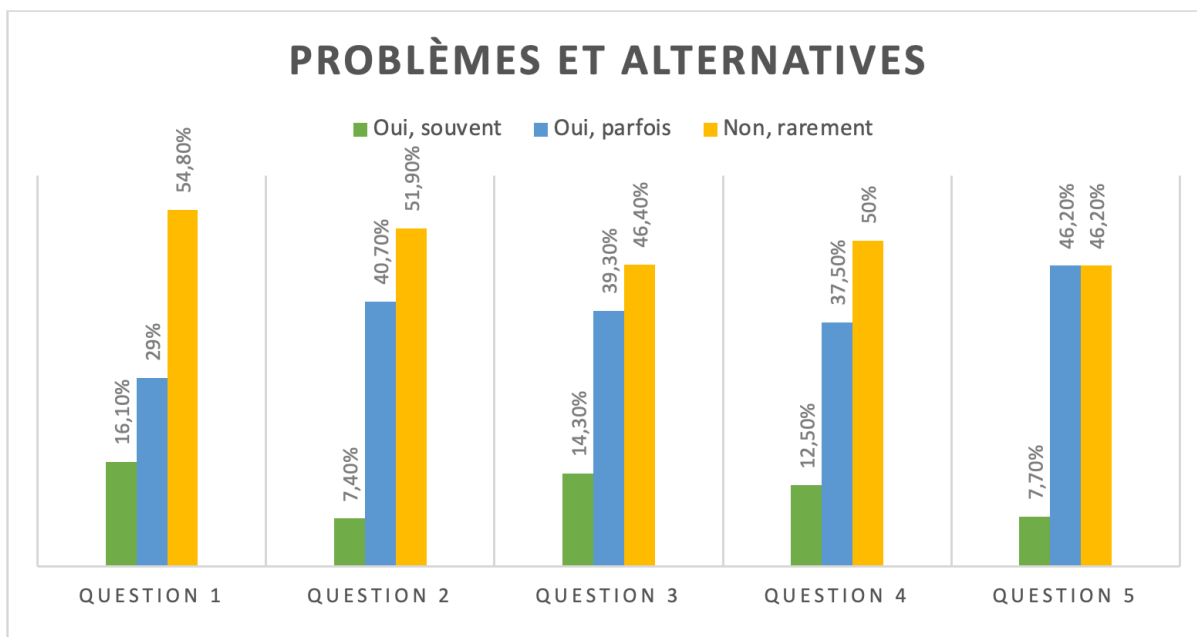


Figure 1 : Réponses aux questions de la 2^{ème} partie de notre questionnaire, intitulée : « Problèmes et Alternatives »

QUESTION 1 : Avez-vous déjà pris connaissance de manuels pharmaceutiques ou collèges d'expert qui recommandaient l'usage du Topiramate dans cette / ces indications ?

QUESTION 2 : Diriez-vous que le fait que le Topiramate soit un anti épileptique a joué un rôle dans votre décision de prescrire ce médicament dans cette/ces indications ?

QUESTION 3 : Avez-vous déjà observé empiriquement, dans votre pratique personnelle, une efficacité du Topiramate dans cette / ces indications ?

QUESTION 4 : Diriez-vous que vous prescrivez du Topiramate en dernière intention dans cette/ces indications ?

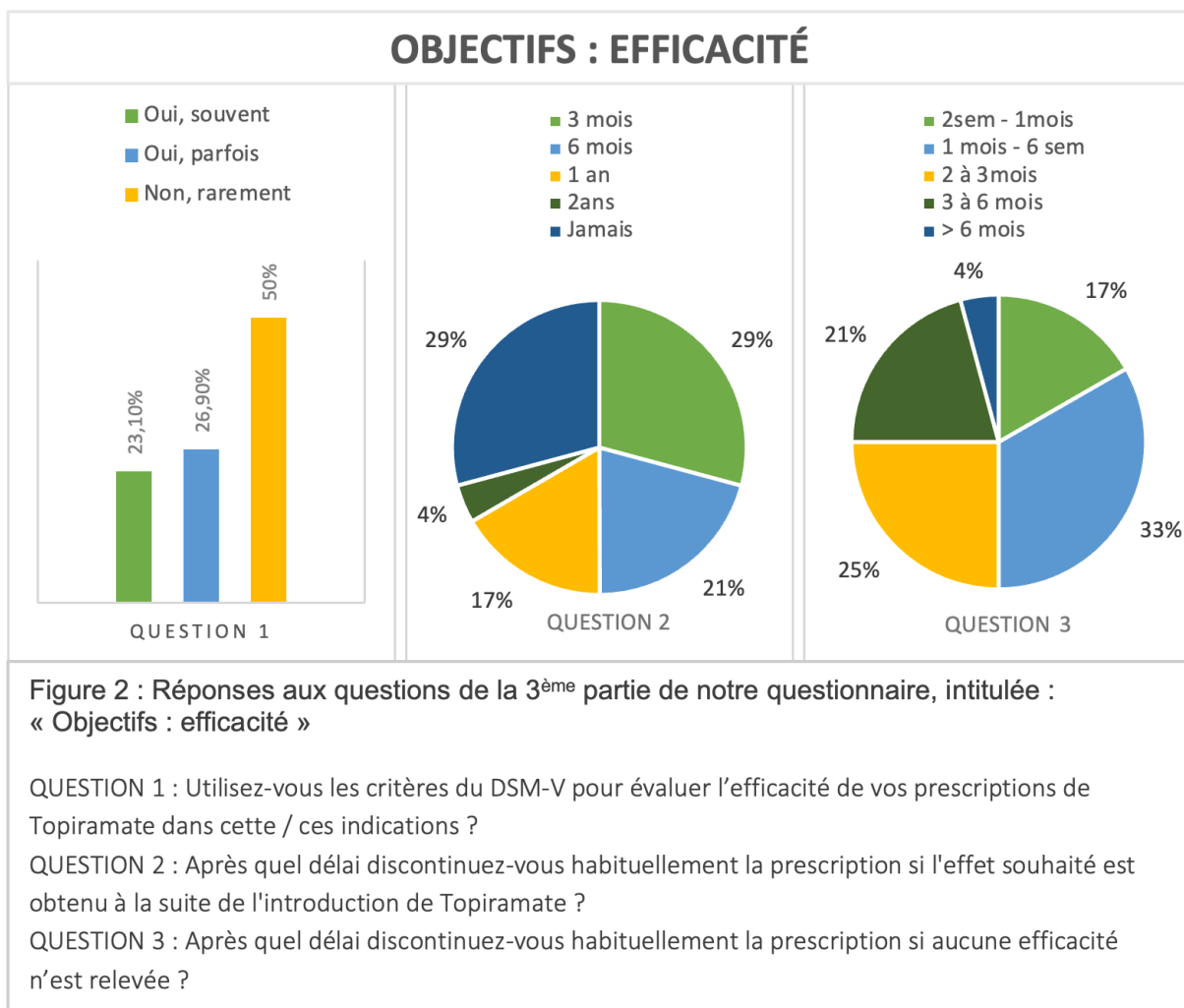
QUESTION 5 : Diriez-vous que les traitements alternatifs au Topiramate dans cette/ces indications sont moins adéquats ?

b) Objectifs : efficacité

La partie intitulée « Objectifs : efficacité » se rapportait aux bénéfices attendus de la prescription hors AMM du Topiramate dans une prise en charge et comment ils étaient évalués par les praticiens. Les réponses des participants à cette partie sont présentées dans la figure 2 (page 91).

A la première question à propos de la fréquence d'utilisation par les participants des critères du DSM-V pour évaluer l'efficacité de leur prescription de Topiramate, les avis obtenus étaient partagés : la moitié des participants a rapporté les utiliser (23% souvent et 26% parfois) tandis que l'autre moitié disait ne pas les utiliser. Ensuite, nous

avons voulu interroger les patients sur les délais qu'ils se laissaient dans leur pratique en lien avec l'effet attendu du Topiramate. Les participants étaient très divisés sur ces questions. Ils ont affirmé discontinuer leur prescription en cas d'efficacité après 3 mois, pour 30% d'entre eux, ou alors, ne jamais la discontinuer, pour également 30% d'entre eux. A l'inverse, les participants ont rapporté discontinuer leur prescription en cas d'inefficacité après 1 à 2 mois dans plus de 30% des cas. Cependant, 25% d'entre eux se laissaient 3 mois de délais et 20% d'entre eux allaient même jusqu'à laisser 6 mois de délai.

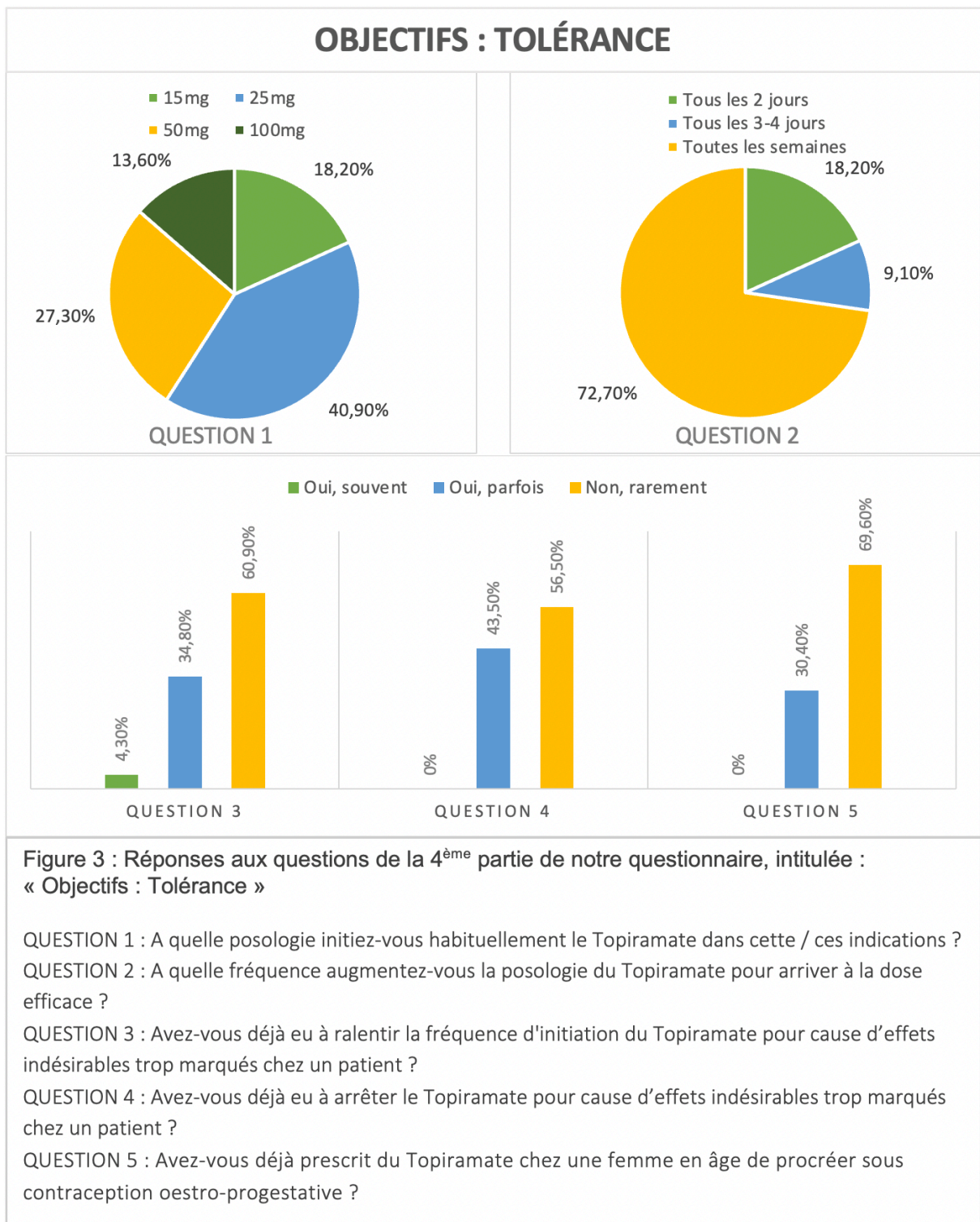


c) Objectifs : tolérance

Cette partie intitulée « Objectifs : Tolérance » portait sur les risques, notamment les effets indésirables, liés à l'utilisation du Topiramate hors AMM et leur gestion par les

praticiens dans leur pratique quotidienne. Les réponses des participants à cette partie apparaissent dans la figure 3 (page 93).

Le schéma d'initiation des traitements est un déterminant particulièrement important dans la survenue d'effets indésirables chez un patient. Ainsi, nous nous sommes intéressés tout d'abord à la posologie d'initiation du traitement. La majorité des praticiens (40%) disait initier le Topiramate à 25mg. Cependant, nous constatons que 18% choisissaient de l'initier à seulement 15mg ; tandis que 27% commençaient à 50mg et 14% à 100mg. Le schéma d'initiation comprenait pour presque les trois quarts des participants des paliers de croissance de dose d'une semaine. Or, 40% des participants rapportaient devoir encore augmenter ces paliers et ralentir l'escalade de doses du fait d'effets indésirables (dont 5% souvent et 35% parfois). De plus, presque 45% des participants disaient avoir même parfois dû arrêter l'initiation du Topiramate pour cause d'effets indésirables (mais aucun participant ne rapportait avoir eu à le faire souvent). Pour finir, nous avons cherché à interroger la connaissance des prescripteurs à propos des contre-indications et des interactions relatives au Topiramate. En effet, le Topiramate est totalement contre-indiqué en cas de grossesse pour cause de risques tératogènes importants. Or, il diminue aussi l'action des contraceptifs oestroprogestatifs. La prescription de Topiramate chez une femme en âge de procréer sous contraceptifs oestroprogestatifs comprend donc un risque tératogène notable, dont il faut avoir connaissance et informer la patiente. Ainsi, les participants ont répondu ne prescrire que parfois (30% des cas) ou rarement (70% des cas) du Topiramate dans cette population de patientes.

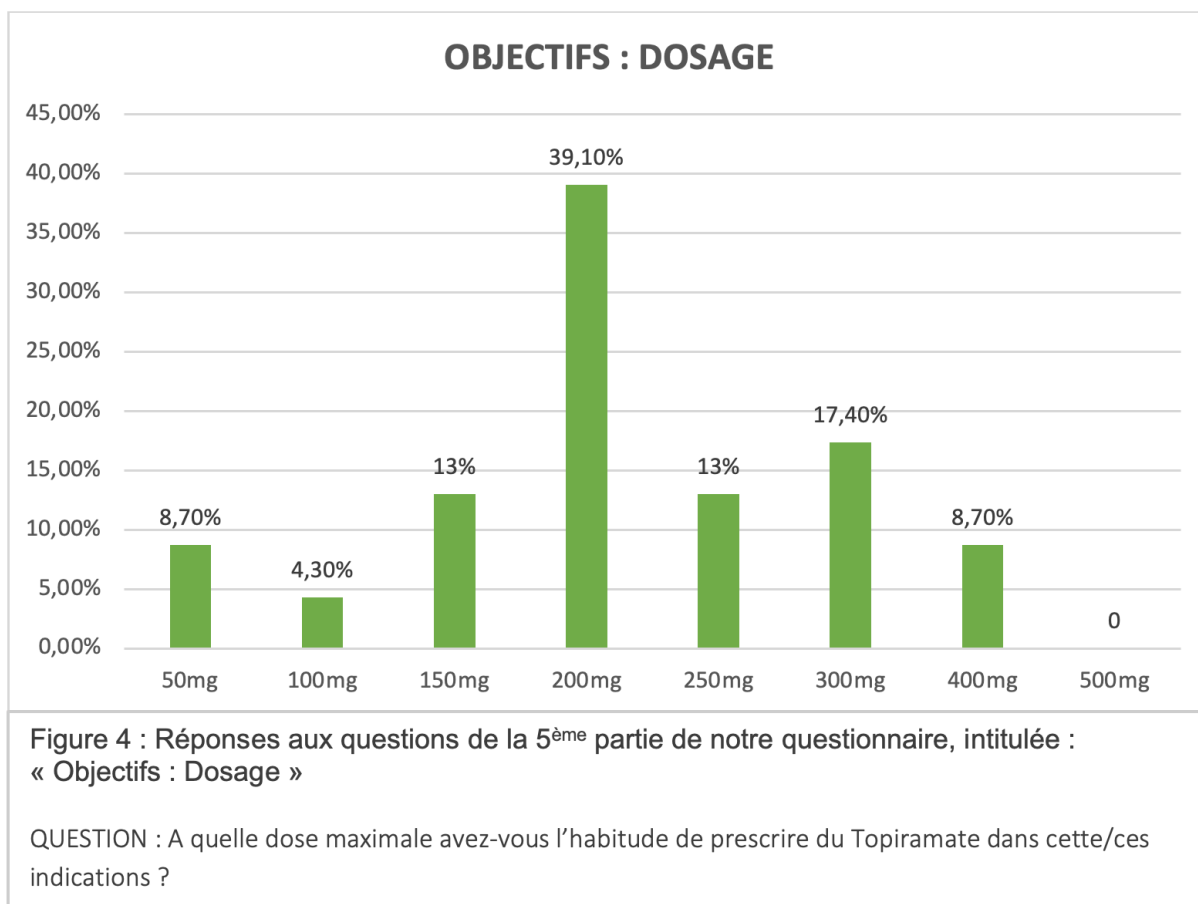


d) Objectifs : dosage

Cette partie intitulée « Objectifs : Dosage » a pour vocation dans le cadre décisionnel BRAVo de s'intéresser à l'atteinte d'une dose minimale efficace à déterminer avec le patient. Nous avons adapté cette question dans notre étude pour qu'elle concerne la

dose maximale habituellement prescrite par les participants à leurs patients. La réponse des participants est représentée dans la figure 4 (page 94).

La dose maximale la plus fréquemment atteinte lors de la prescription de Topiramate dans des indications hors AMM a paru être de loin 200mg (réponse de 40% des participants).



e) *Conséquences*

La partie « Conséquences » de notre questionnaire concernait l'atteinte des objectifs précédemment décrit. Ainsi, notre question est tournée de la façon suivante : dans le cadre de leur prescription de Topiramate hors AMM, les participants avaient-ils la charge du suivi des patients ? C'est-à-dire, ici, avaient-ils un moyen de vérifier l'atteinte de la dose minimale efficace pour obtenir les bénéfices attendus, de surveiller les risques encourus par le patient et liés à leur prescription etc ... ? Dans notre étude, nous avons ainsi retrouvé que la grande majorité des prescripteurs, soit 78%,

répondaient ne prescrire que rarement du Topiramate chez des patients qu'ils ne suivaient pas. Ce résultat est présenté dans la figure 5 (page 96).

f) *Compromis*

La partie « Compromis » du questionnaire concernait l'équilibre de la balance bénéfice-risque en faveur de la prescription du Topiramate. Pour cette question, les réponses des participants étaient particulièrement divisées. En effet, les bénéfices attendus ont paru dépasser les risques souvent seulement pour 29% des participants. Ils les dépassaient parfois pour la majorité d'entre eux soit 38% des participants. Cependant, pour 33% des participants, les bénéfices de la prescription de Topiramate hors AMM ne semblaient dépasser les risques que rarement. Ce résultat apparaît également dans la figure 5 (page 96).

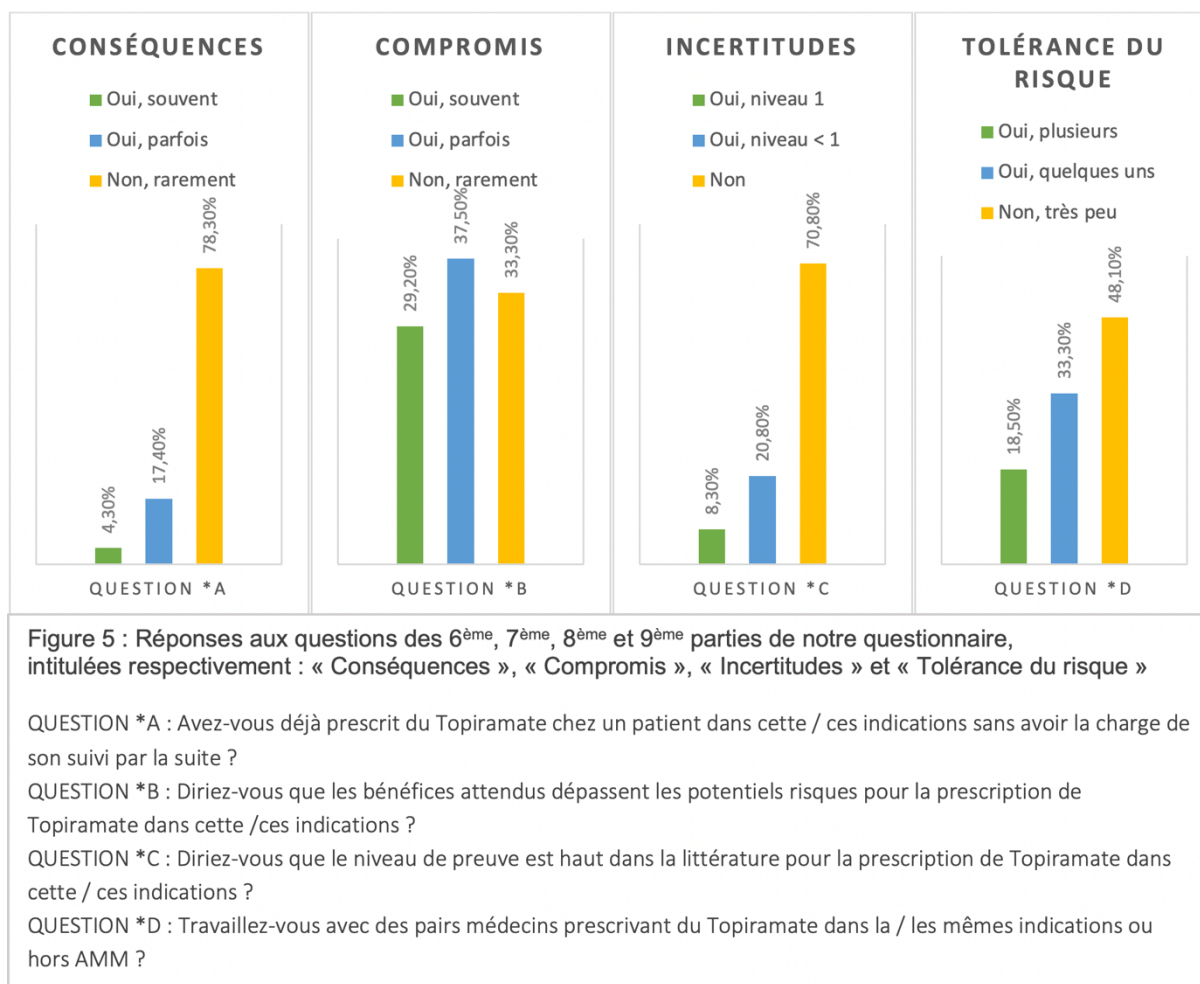
g) *Incertitudes*

La partie « Incertitudes » se rapportait au niveau de preuve de l'utilisation du Topiramate dans ces indications hors AMM et donc au degré de confiance que le prescripteur peut placer dans sa prescription. La réponse pour cette partie est présentée dans la figure 5 (page 96). Ainsi, plus de 70% des participants ont reconnu ne pas retrouver dans la littérature un niveau de preuve élevé à la prescription du Topiramate dans les indications données. Cependant, nous constatons que 8% des participants ont rapporté retrouver un niveau élevé de preuve dans la littérature. Le niveau 1 de preuve décrit en effet une preuve scientifique établie d'efficacité et de sécurité d'usage via la réalisation d'études comparatives randomisées ou de méta-analyses d'essais contrôlés randomisés.

h) *Tolérance du risque*

La partie « Tolérance du risque » s'intéressait à l'expérience clinique du prescripteur au sein de son groupe de pairs. Nous avons ainsi demandé aux participants s'ils travaillaient dans un environnement où la prescription de Topiramate dans des indications hors AMM était courante dans la pratique de leurs collègues et pairs. Or,

presque la moitié des participants (48%) ont reconnu être entouré de très peu de pairs prescrivant du Topiramate hors AMM ; tandis que 33% ont rapporté quelques pairs pratiquant les mêmes prescriptions et 19% plusieurs pairs faisant de même. Cette partie est regroupée avec les trois précédentes dans la figure 5 (page 96).



i) Décisions liées et aspects légaux

La partie intitulée « Décisions liées et aspects légaux » était la plus longue et comportait 6 questions. Ces questions avaient pour but d'établir le cadre habituel entourant la pratique de prescription de Topiramate hors AMM pour les participants. Leurs réponses sont présentées dans la figure 6 (page 98).

Nous avons ainsi abordé la cohérence de la prescription de ce traitement au sein de la prise en charge du patient, ce à quoi certains participants ont admis qu'elle n'était que parfois (30%) voire rarement (8%) cohérente.

Par la suite, les questions se portaient sur les habitudes des participants concernant les aspects légaux et éthiques de la prescription hors AMM. La majorité des participants (57%) ne recueillait que rarement le consentement écrit de leurs patients, mais 39% le faisaient souvent.

La moitié des participants informait leurs patients souvent que la prescription réalisée était hors AMM ; tandis que 23% le faisaient parfois et 27% le faisaient rarement.

Moins de la moitié des participants (48%) notait souvent dans le dossier médical informatisée que leur prescription était hors AMM et que le patient était informé. Le reste des participants le notait soit parfois (26%) soit rarement (26%).

Seuls 35% des participants notaient sur leur ordonnance que la prescription était hors AMM dont 26% souvent et 9% parfois. Mais, la majorité des participants (65%) ne le notait que rarement.

Pour finir, la quasi-totalité des participants (96%) n'incluait que rarement de patients dans des protocoles de recherche en lien avec leur prescription hors AMM de Topiramate.

DECISIONS LIÉES ET ASPECTS LÉGAUX

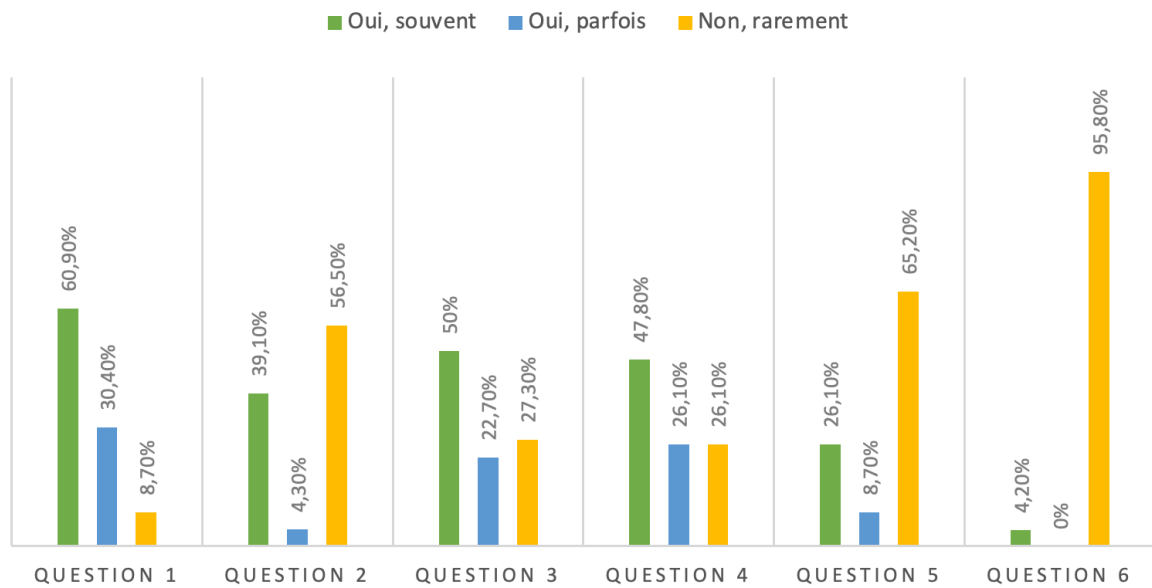


Figure 6 : Réponses aux questions de la 10^{ème} partie de notre questionnaire, intitulée : « Décisions liées et aspects légaux »

QUESTION 1 : Diriez-vous que la prescription de Topiramate dans cette / ces indications est cohérente avec le reste de la prise en charge du patient d'un point de vue pharmacologique ?

QUESTION 2 : Recueillez-vous le consentement éclairé du patient par écrit avant une prescription de Topiramate hors AMM ?

QUESTION 3 : Informez-vous le patient que la prescription de Topiramate est hors AMM dans cette / ces indications ?

QUESTION 4 : Notez-vous dans le dossier médical informatisé que la prescription de Topiramate est hors AMM dans cette indication et que vous en avez informé le patient ?

QUESTION 5 : Notez-vous sur vos prescriptions de Topiramate qu'elles sont hors AMM dans cette / ces indications ?

QUESTION 6 : Avez-vous déjà inclus des patients dans un protocole de recherche en lien avec la prescription de Topiramate en Psychiatrie ou en Addictologie ?

3. Actualités sur les bonnes pratiques

Le Topiramate a récemment fait l'objet de nouvelles recommandations de bonne pratique dans le cadre de sa prescription chez une population à risque : les femmes en âge de procréer. Dans cette partie, nous avons réalisé une évaluation de l'impact de ces nouvelles recommandations sur la pratique courante des participants en Psychiatrie et en Addictologie. Les résultats de cette partie apparaissent dans la figure 7 (page 100).

Pour commencer, la majorité des participants avait connaissance des nouvelles recommandations en vigueur depuis mai 2023. En effet, nous avons constaté que :

- 54% des participants savaient que la prescription du Topiramate doit désormais être obligatoirement initiée et annuellement renouvelée par un neurologue ou un pédiatre.
- 67% des participants savaient qu'un accord de soin doit être co-signé par la patiente et son prescripteur initial
- 70% des participants savaient que la délivrance du Topiramate en pharmacie est désormais conditionnée à la présentation de la prescription initiale par un neurologue ou pédiatre et l'accord de soins co-signé.

Enfin, plus de 90% des participants ont rapporté n'avoir pour l'instant pas vu de répercussions sur leur pratique courante. En effet il semblerait qu'aucune de leur patiente n'avait eu de difficulté à se faire délivrer en pharmacie leur prescription de Topiramate hors AMM.

NOUVELLES RÈGLES DE PRESCRIPTION POUR LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

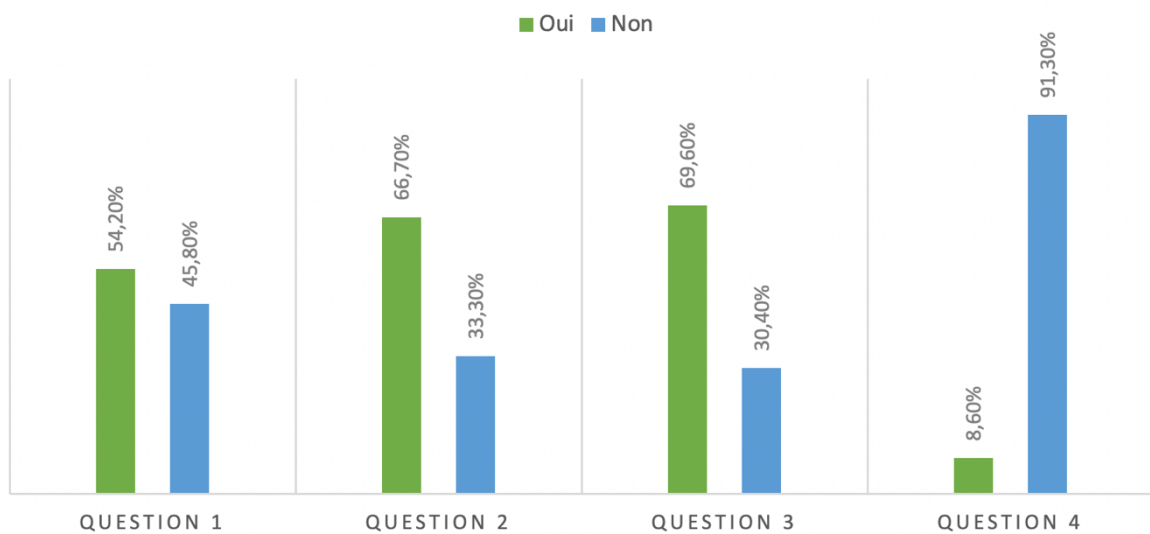


Figure 7 : Réponses aux questions de la dernière partie de notre questionnaire, intitulée : « Nouvelles règles de prescription pour les femmes en âge de procréer »

QUESTION 1 : Saviez-vous que la prescription initiale de Topiramate doit être réalisée et annuellement renouvelée par un neurologue ou un pédiatre ?

QUESTION 2 : Saviez qu'un accord de soin doit être co-signé par la patiente et le prescripteur initial ?

QUESTION 3 : Saviez-vous que la délivrance de ce médicament en pharmacie est désormais conditionnée à la présentation de cette prescription initiale et de cet accord de soin ?

QUESTION 4 : Avez-vous déjà eu des patientes (femmes en âge de procréer) qui vous ont fait remonter un refus de délivrance du traitement prescrit à la pharmacie ?

B. Caractéristiques des patients

Au total, nous avons recueilli les données de 120 patients auxquels il a été prescrit du Topiramate dans une indication hors AMM en Psychiatrie ou en Addictologie dans un des établissements étudiés, en 2019 ou en 2023. Les résultats concernant ces patients apparaissent dans le Tableau 2 (page 103).

Parmi ces 120 patients, 30 patients étaient issus du pôle Psychiatrique de l'AP-HM, 52 du CHS de Valvert, 4 du CHS d'Edouard Toulouse (appelé CHET), 34 du CHS de Montperrin (voir flow charts page 81).

Parmi les 30 patients de l'AP-HM, le nombre de patients était presque similaire entre les deux années étudiées (16 pour 2019, 14 pour 2023) :

- En 2019, nous avons identifié 7 hommes et 9 femmes. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25 à 34 ans (7 patients). Les patients traités étaient majoritairement atteints de troubles affectifs bipolaires (6 patients).
- En 2023, nous avons identifié 4 hommes pour 10 femmes traités. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 45 à 54 ans (6 patients). Les patients traités étaient atteints plus fréquemment de troubles liés à l'usage de la cocaïne, de troubles affectifs bipolaires et d'épisodes dépressifs (2 patients à chaque fois). À noter que 3 des patients de l'AP-HM étaient non codés pour un diagnostic principal en 2023.

Parmi les 52 patients issus du CHS de Valvert, le nombre de patients sous Topiramate hors AMM a triplé entre 2019 et 2023, puisqu'il est passé de 13 patients en 2019 à 39 patients en 2023 :

- En 2019, nous avons identifié 6 hommes et 7 femmes. La tranche d'âge la plus représentée était aussi celle des 25 à 34 ans (6 patients). Les patients traités étaient majoritairement atteints de schizophrénies (4 patients).
- En 2023, nous avons identifié 22 hommes pour 17 femmes traités. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 45 à 54 ans (11 patients). Les patients traités étaient atteints plus fréquemment d'épisodes dépressifs (9 patients) et de troubles liés à l'usage de l'alcool et de la cocaïne (7 patients à chaque fois).

Parmi les 4 patients issus du CHS d'Edouard Toulouse, le nombre de patients sous Topiramate a également triplé, bien qu'à une échelle moindre, avec 1 patient en 2019 pour 3 patients en 2023 :

- En 2019, nous avons identifié 1 femme qui avait entre 25 et 34 ans au moment de la prise en charge. Le diagnostic principal codé pour elle était un retard mental sans précision.
- En 2023, nous avons identifié 1 homme pour 2 femmes traités. Ils avaient entre 35 et 64 ans et étaient atteints de troubles affectifs bipolaires, de troubles de l'humeur persistants et de troubles de l'adaptation.

Parmi les 34 patients du CHS de Montperrin, le nombre de patients sous Topiramate hors AMM a plus que triplé entre les deux années puisqu'il passe de 8 patients en 2019 à 26 patients en 2023 :

- En 2019, nous avons identifié 2 hommes et 6 femmes. Les patients avaient entre 15 et 54ans sans tranche majoritaire. Les patients traités étaient majoritairement atteints de troubles affectifs bipolaires (3 patients).
- En 2023, nous avons identifié 14 hommes pour 12 femmes traités. La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25 à 44 ans (16 patients). Les patients traités étaient atteints plus fréquemment de troubles liés à l'usage de la poly consommation (9 patients).

Sur l'ensemble de notre population en 2019, nous avons donc identifié 38 patients, dont 15 hommes et 23 femmes, qui avaient le plus souvent entre 25 et 34 ans (16 patients) et présentaient majoritairement des troubles bipolaires (10 patients).

Tandis qu'en 2023, nous avons décompté 82 patients sous Topiramate hors AMM, avec la parité totale entre hommes et femmes (41 patients de chaque sexe) et majoritairement plus âgés entre 45 et 54ans (24 patients). Les troubles les plus représentés étaient alors les épisodes dépressifs (15 patients) et les troubles affectifs bipolaires (11 patients) du côté psychiatrique. Dans le cadre des addictions, les poly consommations (11 patients) étaient principalement recensées, de façon similaire aux troubles liés à l'usage de l'alcool (9 patients) et de la cocaïne (9 patients).

		<i>N total patients</i>	AP-HM	Valvert	CHET	Montperri n	Total
2019	Sexe						
	Homme	7	6		2		15
	Femme	9	7	1	6		23
	Tranches d'âge						
	- de 15ans						0
	15 à 24ans	2	1		2		5
	25 à 34ans	7	6	1	2		16
	35 à 44ans	1	2		2		5
	45 à 54ans	4	3		2		9
	55 à 64ans	2					2
	+ de 65ans		1				1
	Diagnostic principal						
	Troubles liés à l'usage de						
	Alcool (F10 et app.)	1	1		1		3
	Sédatifs ou hypnotiques (F13 et app.)						0
	Cocaïne (F14 et app.)		1		1		2
	Autres stimulants (F15 et app.)						0
	Hallucinogènes (F16 et app.)		1				1
	Poly-consommation (F19 et app.)	1					1
	Schizophrénies (F20 et app.)	4	4				8
	Troubles schizotypiques (F21 et app.)	1					1
	Troubles psychotiques aigus et transitoires (F23 et app.)						0
	Troubles schizo-affectifs (F25 et app.)	1	1				2
Troubles affectifs bipolaires (F31 et app.)	6	1		3		10	
Épisodes dépressifs (F32 et app.)		1				1	
Troubles de l'humeur persistants (F34 et app.)						0	
Autres troubles anxieux (F41 et app.)		1				1	
Troubles de l'adaptation (F43 et app.)						0	
Troubles spécifiques de la personnalité (F60 et app.)		1			2	3	
Troubles des habitudes et des impulsions (F63 et app.)					1	1	
Troubles de personnalité et comportement (F69 et app.)	1					1	
Retard mental (F79 et app.)	1	1	1			3	
Troubles des conduites (F91 et app.)						0	
Tics (F95 et app.)						0	
Total		16	13	1	8		38
2023	Sexe						
	Homme	4	22	1	14		41
	Femme	10	17	2	12		41
	Tranches d'âge						
	- de 15ans						0
	15 à 24ans	2	3				5
	25 à 34ans	3	9		8		20
	35 à 44ans	4	10	1	8		23
	45 à 54ans	5	11	1	7		24
	55 à 64ans		5	1	2		8
	+ de 65ans		1		1		2
	Diagnostic principal						
	Troubles liés à l'usage de						
	Alcool (F10 et app.)	1	7		1		9
	Sédatifs ou hypnotiques (F13 et app.)		1				1
	Cocaïne (F14 et app.)	2	7				9
	Autres stimulants (F15 et app.)		1				1
	Hallucinogènes (F16 et app.)						0
	Poly-consommation (F19 et app.)		2		9		11
	Schizophrénies (F20 et app.)		2		2		4
	Troubles schizotypiques (F21 et app.)		2				2
	Troubles psychotiques aigus et transitoires (F23 et app.)				1		1
	Troubles schizo-affectifs (F25 et app.)	1	1				2
Troubles affectifs bipolaires (F31 et app.)	2	3	1	5		11	
Épisodes dépressifs (F32 et app.)	2	9		4		15	
Troubles de l'humeur persistants (F34 et app.)			1			1	
Autres troubles anxieux (F41 et app.)		1				1	
Troubles de l'adaptation (F43 et app.)		2	1	1		4	
Troubles spécifiques de la personnalité (F60 et app.)	1			1		2	
Troubles des habitudes et des impulsions (F63 et app.)	1			1		2	
Troubles de personnalité et comportement (F69 et app.)		1				1	
Retard mental (F79 et app.)	1					1	
Troubles des conduites (F91 et app.)				1		1	
Tics (F95 et app.)	1					1	
Total		14	39	3	26		82

Tableau 2 : Caractéristiques des patients auxquels il a été prescrit du Topiramate dans une indication hors AMM en 2019 et en 2023, dans les établissements étudiés.

C. Caractéristiques des prescriptions

Nous avons donc recueilli les données de 120 patients à qui il a été prescrit du Topiramate hors AMM, dont 30 patients à l'AP-HM, 52 au CHS de Valvert, 4 au CHET et 34 au CHS de Montperrin. Les résultats concernant les caractéristiques des prescriptions du Topiramate à ces patients sont représentés dans le Tableau 3 (page 105).

En 2019, il a été initié du Topiramate pour 16 de ces patients c'est-à-dire 42% des patients ayant reçu au moins une prescription de Topiramate hors AMM sur l'année. A cette période, c'est en hospitalisation temps plein (dit « intra » dans le tableau 3) au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM que la majorité de ses initiations ont eu lieu (5 patients sur 16).

En 2023, les initiations de Topiramate ont concerné 49 patients sur 82, soit environ 60% des patients. La plus importante part des initiations de Topiramate provient cette fois-ci du CHS de Valvert dans un contexte de soins ambulatoires, dit « extra » dans le tableau 3 (18 patients sur 49). La part d'initiation en hospitalisation complète au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM apparaissait cependant toujours en seconde place (9 patients sur 49).

De manière générale, sur les deux années, nous avons retrouvé des initiations presque aussi fréquentes en hospitalisation temps plein qu'en consultations ambulatoires.

Le reste des prescriptions retrouvées étaient déjà en cours au début de l'année choisie. Les posologies d'initiation n'ont donc pas pu être décrite pour ces autres patients déjà sous Topiramate.

Sur les deux années, la posologie d'initiation la plus courante a toujours été 25mg, voire, moins fréquemment, 50mg.

De la même manière, les posologies maximales les plus souvent atteintes ont rarement dépassé 200mg, quelle que soit l'année considérée. Il semble en effet que seules 8 prescriptions dépassaient 200mg en 2019 (sur 38 patients), et seulement 5 en 2023 (sur 82 patients). Un seul patient a reçu une dose supérieure à 500mg de

Topiramate dans une indication hors AMM et cela a eu lieu en 2019 au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM.

		AP-HM	Valvert	CHET	Montper rin	Total
2019	<i>N total patients</i>					
	Initiations					
	En Extra	2	3		3	8
	En Intra	5	2	1		8
	Posologie initiale					
	< à 25mg	2				2
	25mg	3	2	1	2	8
	50mg	1	3			4
	> à 50mg	1			1	2
	Posologie maximale atteinte					
	< à 100mg	4	3		2	9
	100mg	5	5	1	2	13
	200mg	3	3		2	8
	300mg	2	2		1	5
	400mg	1			1	2
	500mg					0
> à 500mg	1				1	
Total	16	13	1	8	38	
2023	Initiations					
	En Extra	1	18		8	27
	En Intra	9	7	2	4	22
	Posologie initiale					
	< à 25mg					0
	25mg	5	23			28
	50mg	5	1	2	10	18
	> à 50mg		1		2	3
	Posologie maximale atteinte					
	< à 100mg	5	16		5	26
	100mg	6	10	1	9	26
	200mg	3	12		10	25
	300mg		1			1
	400mg			2	2	4
	500mg					0
	> à 500mg					0
Total	14	39	3	26	82	

Tableau 3 : Caractéristiques des prescriptions de Topiramate faites aux patients dans une indication hors AMM en 2019 et en 2023, dans les établissements étudiés.

V. Discussion

A. Interprétation des résultats

1. Les prescripteurs

Nous avons obtenu les réponses de 32 participants, ce qui signifie que 32 médecins se sont intéressés à la question de la prescription hors AMM de Topiramate en

Psychiatrie et en Addictologie. Parmi ces 32 médecins, seuls 23 étaient prescripteurs de Topiramate et ont donc poursuivi le questionnaire jusqu'à la fin.

a) *Caractéristiques des participants*

Sexe ratio :

Parmi les 32 participants, nous avons obtenu la réponse de 19 femmes pour 12 hommes. Nous avons donc un rapport d'environ 60% pour 40% en faveur des femmes, ce qui apparaît relativement représentatif de la population de médecins en France actuellement. En effet, le corps médical français est en 2023 constitué de 51% de femmes.

Âge :

L'âge moyen des participants semble être la quarantaine avec un minimum à 25ans et un maximum à 62ans. Ces âges apparaissent également en cohérence avec les repères épidémiologiques des dernières années de la population française de médecins.

Spécialité :

Nous avons obtenu les réponses de 31 psychiatres ce qui apparaît logique étant donné nos établissements cibles, c'est-à-dire des centres hospitaliers spécialisés en Psychiatrie. Parmi ceux-ci, seulement 4 psychiatres étaient spécialisés également en Addictologie et un seul médecin s'est défini comme spécialiste en Addictologie sans être psychiatre. De fait, en France, l'Addictologie est une sur-spécialisation à laquelle peuvent prétendre non seulement les psychiatres, mais également les médecins généralistes ou encore les gastro-entérologues. Au total, nous avons donc réuni les réponses de 5 addictologues sur 32 participants soit environ 15% des participants. Pourtant, nous verrons qu'il existe une association mentionnée par les prescripteurs entre la prescription de Topiramate et le trouble lié à l'usage de la cocaïne en termes d'indication. Cette sur-spécialité semble donc sous représentée dans notre questionnaire, étant donné cette association et l'offre de soins en Addictologie proposée par les différents établissements étudiés.

Lieu d'exercice :

Nous avons obtenu les réponses de 32 participants dont la moitié a rapporté comme lieu d'exercice le CHS Valvert. En effet, notre étude a été élaborée en collaboration avec le CHS Valvert et le directeur de ce travail de thèse fait partie de l'équipe médicale de cet établissement. Il semble donc cohérent que notre population d'étude soit principalement issue de ce centre. Nous avons également obtenu les réponses de 8 participants travaillant à l'AP-HM. Ce taux de réponse apparaît faible étant donné la taille conséquente du pôle de Psychiatrie de l'Assistance Publique. Il est cependant à mettre en perspective avec le nombre encore plus petit de réponses obtenu au CHS Montperrin (5 participants) et au CHS Edouard Toulouse (1 réponse). Toutefois, ce petit nombre de réponses doit être appréhendé en prenant en compte la faible prévalence retrouvée dans nos résultats de prescription de Topiramate hors AMM au sein des établissements étudiés. Pour rappel, nous avons compté moins de 100 patients tout établissement confondu sur l'année 2023, année la plus récente de notre étude. Enfin, un des participants a répondu « Autres » à la question sur les lieux d'exercice, malgré notre diffusion exclusive à ces 4 établissements. Nous pouvons interpréter cette réponse soit en considérant la possibilité d'un temps de travail partiel entre un de nos 4 établissements étudiés et un autre ; soit en supposant qu'il s'agit d'un ancien membre de l'équipe médicale d'un des établissements étudiés faisant encore partie de la liste de mails utilisée pour la diffusion du questionnaire.

Prescripteurs et indications :

Sur les 32 participants de l'étude, 23 participants ont répondu être prescripteurs de Topiramate dans des indications hors AMM. Il s'agissait donc d'une partie significative de notre échantillon c'est-à-dire environ 72% des répondants. Les caractéristiques précédemment citées ne sont donc qu'en partie représentatives de la population de prescripteurs de Topiramate hors AMM. En effet, 9 participants non prescripteurs ont répondu, mais nous n'avons pas de moyen de savoir lesquels parmi les participants précédemment décrits. Cependant, le questionnaire a exclu ces 9 participants par la suite, afin de pouvoir étudier uniquement les habitudes de pratique de la population de prescripteurs de Topiramate hors AMM. Ensuite, seul 19 participants ont répondu être des initiateurs de ce traitement et donc avoir déjà choisi d'introduire le Topiramate dans une indication hors AMM en Psychiatrie ou en Addictologie. Cette population est celle dont nous avons cherché à connaître la réponse à notre dernière question à savoir : « pour quelles indications prescrivez-vous du Topiramate hors AMM dans

votre pratique en Psychiatrie ou en Addictologie ? » Cette question étant à choix multiples nous avons donc obtenu plus de réponses que de participants.

Les réponses étaient largement en faveur de l'Addictologie puisque presque la moitié des réponses obtenues (44% des réponses) cite le trouble lié à l'usage de la cocaïne. Or cette indication, bien que présente dans la littérature, est moins représentée et recommandée que d'autres, par exemple, l'hyperphagie boulimique ou le trouble lié à l'usage de l'alcool, pour lesquels le Topiramate a obtenu l'AMM dans d'autres pays. Or ces deux indications sont notablement moins citées par les participants de notre étude soit environ 10% des réponses pour chacune.

La sur représentation du trouble lié à l'usage de la cocaïne dans les réponses de nos participants pourrait s'expliquer de plusieurs façons.

D'une part, nous pouvons citer le manque d'alternatives thérapeutiques valides à ce jour dans cette indication malgré un impact grandissant de cette pathologie dans notre bassin de population.

D'autre part, nous pouvons mettre en lien cette utilisation du Topiramate avec ses multiples cibles du circuit neuronale de la dopamine, qui sont plus nombreuses que la plupart des MAE. Or, il n'est pour l'instant pas identifié dans la littérature la cible exacte de la cocaïne au niveau du circuit de la récompense. Ainsi en démultipliant les cibles atteintes par un médicament, on démultiplie les chances d'agir effectivement sur une de celles de la cocaïne.

Enfin, nous pourrions supposer une implication de la potentielle propriété anti-impulsive du Topiramate que nous avons évoquée dans notre état des lieux de la littérature. Or, le « craving » à la cocaïne est un des premiers à avoir été décrit et son concept inclut en grande partie un lien avec la difficulté de gestion de leur impulsivité pour les patients. Dans ce contexte, prescrire un médicament censé réduire l'impulsivité semble pouvoir agir sur un facteur important de rechute dans le trouble lié à l'usage de la cocaïne, à savoir le « craving ».

Par ailleurs, nous remarquons que les troubles de l'humeur sont les plus cités par nos prescripteurs après le TLUC avec 25% des réponses. Ce rapport peut être expliqué assez simplement par la place importante, historiquement, que tiennent les MAE dans le traitement en général des épisodes maniaques.

Pour finir, nous soulignerons que l'impulsivité trans diagnostic, l'hyperphagie boulimique, les troubles liés à l'usage de l'alcool et du cannabis ainsi que les pathologies duelles sont légèrement plus citées par nos participants, mais de façon égale entre elles (environ 10% des réponses). Or les retrouver au même niveau semble cohérent avec notre étude de la littérature scientifique précédemment décrite, à l'exception du trouble de l'usage du cannabis. En effet, peu d'articles font cas de recherche en ce sens à notre connaissance.

b) Réponses des prescripteurs au questionnaire

Notre questionnaire est librement adapté du cadre décisionnel BRAVO (136) avec ajout d'une partie sur l'actualité des dernières recommandations de bonnes pratiques en France concernant le Topiramate. (1) Cette partie de notre étude a permis de remplir notre objectif de description des habitudes de prescription du Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Ainsi, les réponses obtenues nous donnent une idée des tendances actuelles relatives à cette pratique au sein du GHT des Hôpitaux de Provence.

Problèmes et alternatives :

Cette partie a pour but de décrire les facteurs influençant les participants à prescrire du Topiramate hors AMM et la place de ce traitement dans leur arsenal thérapeutique. Dans l'ensemble, les participants rapportent être moins influencés par la littérature, les collègues d'expert (55% de réponses négatives) ou par leurs connaissances théoriques des propriétés pharmacologiques du médicament (52% de réponses négatives) que par leur expérience empirique personnelle d'une efficacité du traitement (54% de réponses positives).

Par ailleurs, il apparaît également des divergences d'opinions sur la place qu'occupe le Topiramate dans leur arsenal thérapeutique. En effet, la moitié des participants l'utilise en dernière intention tandis que l'autre moitié semble l'utiliser avant d'autres traitements qu'ils trouvent moins adéquats. Cette différence d'utilisation rapportée peut simplement s'expliquer par la différence d'indication de la prescription réalisée. En effet, dans le cadre des troubles de l'humeur par exemple, le Topiramate représentera souvent un traitement de dernière intention dans un contexte d'impulsivité voire d'addiction comorbides ; ou encore en tant que traitement adjuvant. Tandis que dans

le cas du TLUC, comme nous l'avons vu, le Topiramate occupe une place centrale dans l'arsenal thérapeutique et pourra passer devant d'autres traitements considérés comme moins adéquats, tels que les traitements substitutifs opioïdes.

Objectifs : efficacité

Cette partie a pour but de décrire de quelle manière et avec quels délais les participants évaluent les bénéfices attendus de leur prescription de Topiramate hors AMM. Les réponses sont divisées à propos de l'utilisation des critères du DSM-V dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité de leurs prescriptions. La moitié des participants rapporte l'utiliser, dont un quart souvent et un quart parfois ; tandis que l'autre moitié ne l'utilise que rarement.

Concernant les délais habituels que se laissent les participants pour évaluer l'efficacité des traitements, ils sont variables. En effet, en cas d'inefficacité, la grande majorité des participants discontinue le Topiramate en moins de 6 mois, dont un tiers en moins de 2 mois, un quart en moins de 3 mois et un cinquième en moins de 6 mois. Ceci signifie qu'en cas de prescription hors AMM de Topiramate, les prescripteurs attendront en moyenne une efficacité de leur prescription dans les 2 mois suivant l'initiation. Dans le cas du Topiramate, l'initiation pouvant être longue, cela équivaut à moins d'un mois de traitement à dose minimale efficace. Il semble ainsi que les prescripteurs de Topiramate hors AMM aient tendance à discontinuer leur prescription relativement rapidement en cas de non atteinte des objectifs d'efficacité attendus.

A l'inverse, si le Topiramate prescrit hors AMM est efficace, les prescripteurs le discontinuent soit très rapidement (3 mois pour un tiers des participants), soit ils ne le discontinuent jamais (un tiers des participants).

Il semble donc difficile d'établir une tendance générale concernant l'évaluation de l'efficacité de leur prescription par les praticiens dans le cadre de l'utilisation hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie.

En effet, en Psychiatrie comme en Addictologie, les marqueurs d'efficacité ne sont pas objectivement définis, comme ils pourraient l'être par des résultats biologiques par exemple. De la même façon, les protocoles concernant l'introduction et le maintien des traitements sont rarement aussi stricts que dans d'autres spécialités médicales. Enfin, il faut noter que la prescription de Topiramate étant hors AMM, il n'existe pas de recommandations de bonne pratique formulées sur ce sujet, laissant ainsi une forme

de liberté aux prescripteurs. Tout ceci contribue en partie à expliquer cette divergence des pratiques.

Objectifs : tolérance

Cette partie a pour but de décrire de quelles manières les participants gèrent les risques liés à leur prescription de Topiramate hors AMM et notamment l'apparition d'effets indésirables.

La phase la plus à risque d'apparition d'effets indésirables est l'initiation du traitement. (134) Concernant la posologie d'initiation, la majorité des praticiens respectent les recommandations de bonne pratique et prescrivent initialement entre 25mg et 50mg. De même, concernant le schéma d'initiation, les participants sont dans la règle avec des prescriptions étagées sur des périodes d'une semaine dans la majorité des cas. Ainsi, il semble que les prescripteurs de Topiramate soient en général précautionneux dans leur démarche d'initiation d'un traitement hors AMM. Cependant, un nombre non négligeable de participants décrit réaliser des inductions de traitement à des doses de 100mg et avec des fréquences d'augmentation tous les 2 jours. Ces pratiques dénotent une prise de risque concernant la tolérance des patients qui peut possiblement s'expliquer par une expérience conséquente d'usage clinique du Topiramate conduisant à une certaine confiance. Une autre explication pourrait être que ces réponses concernent le cas d'initiations dans des contextes d'hospitalisations temps plein où la surveillance des effets indésirables peut être réalisée de façon beaucoup plus rapprochée, permettant des initiations plus rapides de traitements.

Les effets indésirables du Topiramate ne semble pas être en majorité à l'origine de ralentissements du schéma d'initiation ou d'arrêt tout court du traitement. De façon étonnante, les ralentissements sont rapportés comme encore moins fréquents que les arrêts. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que dans le cas d'un médicament prescrit hors AMM, en cas d'apparition d'effets indésirables, un excès de précaution chez le praticien amènerait à l'arrêt tout net du traitement, alors même qu'un ralentissement du schéma d'initiation aurait pu suffire à améliorer la tolérance du patient.

Pour finir, un tiers de nos participants a déjà été amené à prescrire du Topiramate chez des femmes en âge de procréer ayant une contraception oestro-progestative. Ce type de contraception pouvant être rendu inefficace par le Topiramate, ces prescripteurs ont donc pris le risque de survenue d'une grossesse tératogène chez leurs patientes. On peut alors s'interroger sur les raisons ayant pu pousser des prescripteurs à

considérer le risque d'une grossesse tératogène comme inférieur aux bénéfices attendus par le traitement dans une indication hors AMM. Il apparaît alors aussi primordial de savoir si les patientes concernées ont été informées et si un consentement éclairé a pu être recueilli, y compris par écrit.

Objectifs : dosage

Cette partie sert à décrire la posologie maximale la plus souvent prescrite par les participants et donc la dose minimale efficace de Topiramate habituellement prescrite dans une indication hors AMM en Psychiatrie ou en Addictologie. Ainsi, dans la plupart des cas, nos praticiens prescrivent au maximum 200mg de Topiramate. Or, dans notre revue de la littérature, nous avons vu que peu d'études testent les effets du Topiramate dans des indications concernant la Psychiatrie ou l'Addictologie à moins de 300mg. Ainsi, il semble à nouveau que les prescripteurs de Topiramate hors AMM font état d'un excès de précaution dans leur recherche d'une posologie minimale efficace. Il pourrait alors être émise l'hypothèse que la majorité des patients sous Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie sont en réalité sous traités et, par suite, qu'en augmentant les doses on pourrait observer une efficacité plus grande de ce traitement dans nos spécialités.

Conséquences :

Cette partie permet de décrire dans quelle mesure nos prescripteurs de Topiramate hors AMM sont en position de vérifier les effets de leurs prescriptions. Peu de participants semblent prescrire du Topiramate hors AMM sans avoir la charge du suivi du patient. Ceci semble cohérent dans la logique de précaution et de surveillance des effets indésirables par les prescripteurs qui font partie des recommandations de bonne pratique concernant la prescription de tout traitement hors AMM.

Compromis :

Cette partie permet de décrire de quelle façon les participants perçoivent à posteriori la balance bénéfice-risque de leurs prescriptions de Topiramate hors AMM. Nos participants semblent très divisés concernant la supériorité des bénéfices attendus sur les risques encourus. Pourtant, nos participants ont tous déjà initié ou renouvelé une prescription de Topiramate dans une indication hors AMM. Cependant, il semble que, malgré leur prescription, de nombreux participants ne soient pas persuadés que leur

évaluation de la balance bénéfico-risque était en faveur de ce choix. Ceci apparaît surprenant lorsque l'on considère que toute prescription doit être réalisée en fonction d'une évaluation de cette balance en faveur de la dite prescription. (96) Nous expliquons difficilement la disparité des réponses à cette question. Toutefois, il est possible que cette réponse ait été perçue comme une évaluation à posteriori par les participants de leur prescription de Topiramate. Ainsi, cela signifierait que, pour au moins un tiers des participants, dans leur expérience de prescription du Topiramate dans une indication hors AMM, les effets indésirables qui ont suivi l'initiation du traitement auraient été plus importants que les bénéfices attendus et auraient donc entraîné l'arrêt du traitement.

Incertitudes :

Cette partie permet de décrire de quelle façon les participants estiment le niveau de preuve de leurs prescriptions de Topiramate hors AMM.

Comme nous l'avons vu au début du questionnaire, la littérature et les collègues d'expert ne semblent pas être les principales sources d'influence de nos participants à prescrire du Topiramate hors AMM. Il semble donc cohérent que la plupart d'entre eux ait répondu que le niveau de preuve de cette prescription n'est pas bon. De fait, le niveau de preuve de l'efficacité du Topiramate dans n'importe quelle indication hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie est effectivement bas. Nos prescripteurs semblent ainsi bien conscients de cet état de fait.

Tolérance du risque :

Cette partie a pour but de décrire l'expérience clinique du prescripteur de Topiramate hors AMM au sein de son groupe de pairs.

Presque la moitié des participants rapporte ne pas travailler dans un groupe de pairs prescrivant particulièrement du Topiramate dans les mêmes indications hors AMM. Leur pratique semble donc isolée dans presque la moitié des cas. Ceci apparaît comme étonnant sachant que les pairs sont décrits dans la littérature comme l'un des principaux facteurs influençant les connaissances pharmacologiques des praticiens, notamment en santé mentale. (147) Il est possible que de nombreux prescripteurs n'en aient cependant pas conscience dans leur pratique courante ou que la prescription de Topiramate hors AMM, puisque peu fréquente, ne soit pas souvent abordée entre collègues.

Décisions liées et aspects légaux :

Cette partie permet de décrire le cadre habituel, à la fois légal et éthique, de prescription de Topiramate dans une indication hors AMM pour nos participants.

Tout d'abord, le consentement du patient est recueilli par écrit par moins de la moitié des participants. En effet, le recueil écrit du consentement n'est pas une pratique courante en Psychiatrie ou en Addictologie, à l'inverse d'autres spécialités telles que la Médecine Génétique, par exemple.

De plus, les patients ne sont pas informés de la nature hors AMM de leur prescription dans plus d'un quart des réponses. Ce manque d'information pourrait avoir des conséquences légales importantes au vu du droit des patients à toute information pouvant influencer son consentement. (123) Cependant, dans le cas précis de la Psychiatrie, il est possible que ces réponses correspondent à des soins sans consentement où l'état psychique des patients serait alors trop altéré pour permettre la dispensation d'informations sur les traitements prescrits.

Ensuite, plus d'un quart des participants rapporte ne pas noter souvent dans le dossier médical informatisé que le traitement prescrit est hors AMM et que l'information et le consentement du patient ont bien été recueillis. En effet, bien souvent dans les dossiers médicaux, il est noté qu'un traitement est introduit mais sans précision concernant l'indication, la validité de l'AMM dans cette indication, l'information donnée au patient ou le recueil de son consentement. Ces renseignements seraient pourtant essentiels à une meilleure circulation de l'information entre les équipes soignantes. Ils serviraient aussi à faciliter une revue de pratique des médecins en cas de relai de suivi ou encore de problématiques judiciaires.

Par ailleurs, le cadre légal de la prescription hors AMM impose techniquement aux médecins d'écrire sur leur ordonnance lorsqu'un traitement est prescrit hors AMM. Toutefois, il est important de noter qu'une telle annotation ne permet alors plus au patient d'être remboursé pour le dit traitement. Dans ce contexte, il apparaît cohérent que la plupart des prescripteurs ait répondu ne pas annoter leurs ordonnances en ce sens.

Enfin, comme nous l'avons vu dans une revue éthique de 2013 (128), la prescription hors AMM d'un traitement apparaît d'autant plus justifiée si elle vient enrichir l'innovation en santé par des données scientifiques quantifiables. C'est pourquoi nous avons cherché à savoir si nos participants ont pour habitude d'inclure leurs patients

sous Topiramate dans des indications hors AMM dans des protocoles de recherche. Cependant, comme le dit Vox dans ce même article, cela engendrerait une importante charge de travail supplémentaire pour les cliniciens si l'on exigeait d'eux qu'ils pratiquent également de manière routinière la recherche en santé. Ainsi, il ne paraît pas étonnant qu'une écrasante majorité de participants ait répondu par la négative à cette question.

Nouvelles règles de prescriptions :

Cette partie décrit la prise de connaissance par les praticiens des recommandations récentes concernant un médicament qu'ils prescrivent dans des indications hors AMM, et les conséquences de ces recommandations sur leur pratique courante.

Nos premières questions abordent ainsi les 3 nouvelles réglementations de la prescription du Topiramate chez les femmes en âge de procréer à savoir :

- la prescription initiale et le renouvellement annuelle du Topiramate par un neurologue ou un pédiatre ;
- la cosignature d'un accord de soins par la patiente et le prescripteur initial ;
- la restriction de la délivrance du Topiramate aux seules patientes pouvant justifier annuellement d'une prescription par un neurologue ou un pédiatre et de cet accord de soin co-signé.

Or nos participants ne connaissent pas tous ces mesures de manière équivalente. Dans l'ensemble, plus de deux tiers ont connaissance de l'accord de soins à faire signer et de la restriction de la délivrance pour les femmes en âge de procréer. Mais seulement la moitié de nos participants sait que la prescription initiale et le renouvellement annuel sont désormais limités aux neurologues et aux pédiatres.

Toutefois, pour une grande majorité de prescripteurs, ces nouvelles recommandations n'ont pas encore impacté leur pratique. Ces règles de prescription sont entrées en vigueur au 2 mai 2023, avec une tolérance de 6 mois pour les femmes en âge de procréer déjà sous Topiramate à ce moment-là. Ainsi, depuis le 2 novembre 2023, ces règles devraient concerner la délivrance du Topiramate sur le territoire français pour la totalité des femmes en âge de procréer. Au moment du début de la diffusion de notre questionnaire en janvier 2024, elles étaient donc applicables depuis 2 à 8 mois. Ce délai semble relativement court au regard de la faible incidence de prescription du Topiramate pour que les effets soient déjà visibles par les prescripteurs. Il n'apparaît

donc pas surprenant que ceux-ci ne décrivent que peu d'impact sur leur pratique au moment de notre étude (moins de 10% des participants).

2. Les patients

Nous avons recueilli les données de 120 patients auxquels il a été prescrit du Topiramate dans une indication hors AMM.

Évolution des prescriptions :

Tout d'abord, il faut noter que nous avons choisi de réaliser notre recueil de données sur 2 années différentes : une antérieure à la pandémie de COVID-19 de 2020 et l'autre après la résolution complète de ses nombreuses vagues.

Ce choix a permis de mettre en évidence une tendance à l'augmentation. En effet, nous retrouvons 38 patients sous Topiramate dans les établissements étudiés en 2019, pour 82 patients en 2023. Le nombre de patients sous Topiramate dans une indication hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie a donc doublé suite à la pandémie de COVID-19.

Or, nous avons vu dans notre revue de la littérature que le Topiramate n'a pas fait l'objet de particulièrement plus d'études depuis 2020. De fait, il est étudié dans des indications en Psychiatrie tout comme en Addictologie depuis les années 2000 de façon relativement constante au cours du temps. Par ailleurs, il est indiqué depuis 2009 en Europe pour l'hyperphagie boulimique et depuis 2011 au Canada pour le TLUA. Il ne semble donc pas s'agir de l'influence d'autres pays ou encore de publications récentes qui participeraient à cette augmentation de prescription hors AMM du Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie depuis 2020.

On pourrait alors supposer que cette tendance à l'augmentation de prescription soit en lien simplement avec l'augmentation de la demande de soin en santé mentale depuis la pandémie de coronavirus. En effet, plusieurs publications peuvent être retrouvées sur l'impact qu'a eu la pandémie de COVID-19 sur les affections psychiatriques en général (148,149), mais aussi les addictions. (150,151) On y explore plus précisément en réalité, les conséquences, globalement négatives, du vécu de plusieurs confinements pour la population générale.

Ainsi, il paraît possible de conclure à un lien entre la pandémie et l'augmentation de la demande de soins en Psychiatrie et en Addictologie. La tendance à l'augmentation de prescription du Topiramate hors AMM pourrait alors être contextualiser sous cet angle.

Ensuite, nous pouvons nous intéresser à l'évolution par site de ces prescriptions.

En 2019, le site comportant le plus de patients traités par Topiramate est l'AP-HM. Cette avance de l'AP-HM sur les autres sites pourrait s'expliquer par sa nature d'établissement hospitalo-universitaire, pratiquant une médecine à la pointe des innovations en santé et s'investissant également dans la recherche. Or la prescription de traitements dans des indications hors AMM peut s'apparenter à l'une ou l'autre de ces pratiques.

Toutefois, le nombre de patients traités par Topiramate au sein du pôle psychiatrique de l'AP-HM est resté constant en 4ans, tandis que pour tous les autres CHS, ce chiffre a triplé entre 2019 et 2023.

En effet, en 2023, le nombre le plus élevé de patients auxquels il a été prescrit du Topiramate est retrouvé au sein du CHS de Valvert. Ce bond de prescriptions peut s'expliquer notamment par la création d'un service d'Addictologie, exclusivement ambulatoire, à Valvert depuis début 2022. L'offre en Addictologie du pôle psychiatrique de l'AP-HM est quant à lui en place depuis bien avant nos relevés de données de 2019.

Sexe ratio :

En 2019, le sexe ratio des prescriptions hors AMM de Topiramate semble en faveur des femmes, alors qu'elle s'équilibre en 2023 avec une parité parfaite tout site confondu. Cependant, on note que les hommes sont sur-représentés notamment au CHS de Valvert ce que l'on peut mettre en perspective à nouveau avec la création d'une unité d'addictologie ambulatoire. En effet, on sait que la patientèle masculine est la population la plus souvent prise en charge dans les soins en addictologie comparée aux femmes qui accèdent moins facilement à ces soins.

Âge :

La plupart des patients ayant reçu du Topiramate hors AMM en 2019 tout comme en 2023 se trouve dans la tranche d'âge 24-54ans. Aucun patient recevant du Topiramate au sein des établissements étudiés n'a moins de 15 ans et seuls 3 patients ont 65ans

ou plus. De fait, peu de traitements sont utilisés en Pédopsychiatrie et d'autant moins des MAE hors AMM. De même, peu de patients de moins de 15ans sont en demande ou consommateurs de soins en addictologie. Par ailleurs, les MAE, et plus particulièrement le Topiramate, ont un profil de tolérance qui les rendent peu attractifs dans le domaine de la Gériopsychiatrie. Cela est d'autant plus vrai sachant que l'efficacité du Topiramate est encore peu démontrée dans le cadre d'indications en Psychiatrie et en Addictologie. L'évaluation de la balance bénéfico-risque penche donc rarement en faveur de la prescription dans des contextes de soins à la personne âgée.

Diagnostic principal :

Le diagnostic principal le plus couramment retrouvé dans notre recueil de données est le trouble affectif bipolaire, toute année et tout site confondu. De fait, ce trouble constitue une des pathologies les plus représentées dans le contexte des soins de secteur et publique en Psychiatrie. Notre population étant issue de CHS psychiatriques publiques, il semble logique qu'il apparaisse au premier plan. De plus, il paraît assez cohérent que cette indication soit l'une des plus retrouvées dans le cas de l'utilisation du Topiramate qui fait partie de la classe des MAE. Historiquement, nous avons vu que les premiers effets découverts en Psychiatrie de ces traitements sont effectivement sur l'humeur. Pour finir, le trouble bipolaire est largement associé à la fois à l'impulsivité trans-diagnostic et aux troubles liés à l'usage des substances, toutes substances confondues. Or, ces comorbidités sont, comme nous l'avons vu, des indications majeures étudiées dans la littérature pour l'usage hors AMM du Topiramate.

Il est intéressant de noter qu'en ce qui concerne les troubles liés à l'usage des substances psychoactives, la cocaïne ne ressort pas plus souvent que l'alcool ou encore la poly consommation comme diagnostic principal. Ainsi, malgré une majorité de réponses dans notre questionnaire mettant en avant le TLUC comme principale indication de prescription hors AMM du Topiramate aux yeux des prescripteurs, cette catégorie nosographique n'est pas majoritaire parmi les patients effectivement pris en charge. Toutefois, il faut prendre en compte que bien souvent, même si un patient psychiatrique est consommateur de SPA, le diagnostic principal codé par les CHS en Psychiatrie reste celui de la pathologie de fond et non celui en lien avec ses addictions. Pour conclure, nous remarquons que les épisodes dépressifs représentent le second diagnostic principal le plus fréquemment retrouvé chez les patients auxquels il a été

prescrit du Topiramate en 2023. Cette prévalence surprenante pourrait contribuer à ouvrir une réflexion sur le lien entre TUS et épisodes dépressifs.

3. Les prescriptions

Le nombre de patients auxquels il a été prescrit du Topiramate a globalement augmenté entre 2019 et 2023. Mais, il faut souligner que le pourcentage d'initiation de prescription a également augmenté.

Ainsi, en 2019, on retrouve 42% d'initiation dans l'année sur le total des patients étudiés, tandis qu'en 2023, c'est 60% des patients qui ont reçu pour la première fois du Topiramate dans l'année. Ces chiffres viennent souligner l'existence d'une tendance à l'augmentation des prescriptions au cours du temps. En effet, si le Topiramate est non seulement plus prescrit en 2023 qu'en 2019, et que le taux de nouveaux patients sous Topiramate augmente également, la tendance semble être en faveur d'une croissance linéaire.

Initiation :

Dans l'ensemble, le Topiramate ne semble pas être un traitement réservé à une initiation en hospitalisation temps plein. En effet, les patients pour lesquels le traitement a été initié dans l'année, l'ont reçu aussi bien en consultation ambulatoire qu'en service intra-hospitalier. Ceci peut s'expliquer, en partie, par l'offre essentiellement ambulatoire de soins en addictologie proposée par les différents établissements étudiés. On peut également souligner que le Topiramate est un traitement demandant peu de surveillance à l'initiation. De fait, il n'est pas nécessaire de réaliser de bilan pré thérapeutique à l'initiation ; ou encore de bilans réguliers pour ajuster la dose prescrite comme cela peut être le cas pour le Lithium ou la Clozapine. La fréquence d'augmentation pour atteindre la dose efficace est également compatible avec des rendez-vous rapprochés en ambulatoire à raison d'un par semaine ou toutes les deux semaines.

Posologie d'initiation :

En ce qui concerne la posologie d'initiation, la littérature et la pratique dans les établissements étudiés semblent de nouveau en accord. De fait, le Topiramate s'initie habituellement chez l'adulte à la posologie de 25 mg, puis une augmentation

progressive par palier de 25mg est la plus recommandée. Or, plus de la moitié des initiations se sont fait à 25mg ou moins en 2019 ainsi qu'en 2023. Le respect des bonnes pratiques concernant la sécurité des patients, l'initiation étant le moment le plus à risque de survenue d'effets secondaires, apparaît donc primordial au sein des établissements étudiés.

Posologie maximale :

Cependant, la posologie maximale atteinte pour les patients auxquels du Topiramate a été prescrit en 2019 tout comme 2023 ne reflète pas les posologies étudiées dans la littérature. En effet, la plupart des études qui rapportent une efficacité même non significative du traitement par Topiramate dans des indications psychiatriques ou addictologiques font usage de doses minimales de 300mg. Dans notre étude, nous observons au contraire que moins d'un quart des patients reçoit une dose supérieure à 200mg.

Bien entendu, un biais existe en cela que les doses maximales ont été étudiées sur chacune des deux années isolément. Ainsi, si la dose maximale pour un traitement initié en 2019 n'était atteinte qu'en 2020, nous n'avons pas eu accès à ces informations. Pourtant, il semble peu probable que tous les patients étudiés soient dans ce cas.

Nous pouvons ainsi nous demander quels sont les raisons amenant les praticiens à prescrire du Topiramate à une dose minimale non rapportée comme efficace dans la littérature. L'intolérance des patients à des doses plus élevées peut apparaître comme un frein à l'escalade de doses. L'apparition d'une efficacité rapportée par des patients à des doses inférieures à 300mg pourrait également expliquer cette stagnation à des doses basses. Pour finir, un arrêt du médicament pour intolérance ou inefficacité est également envisageable.

En effet, nous n'avons pas étudié le nombre de patient qui ont arrêté le Topiramate au cours de l'année, ni les schémas de décroissance. Cependant, le nombre de patient brut ayant arrêté le Topiramate au cours de l'année aurait été de peu d'intérêt dans l'interprétation des posologies maximales atteintes puisque l'agrégation des données ne permet pas de lier un événement à un autre. Par exemple, nous n'aurions pas pu faire correspondre l'arrêt du médicament et une dose maximale atteinte de moins de 100mg comme étant le fait d'un même patient. Pour conclure, notre étude a donc mis

en évidence une utilisation, pour la plupart des patients, du Topiramate à doses infra-efficaces par rapport aux doses efficaces décrites dans la littérature.

B. Forces et faiblesses de l'étude

1. Limites

Notre étude présente certaines limites, dont plusieurs sont en lien avec sa qualité même d'étude descriptive et certaines autres en rapport avec nos méthodes de recueil de données.

a) Type d'étude

Étude descriptive versus étude qualitative :

Tout d'abord, pour réaliser notre objectif premier, une étude qualitative aurait pu être intéressante afin d'expliquer les représentations des prescripteurs à propos de la prescription hors AMM de Topiramate. Les études qualitatives sont souvent menées à partir d'entretiens ouverts ou semi dirigés qui favorisent l'expression libre. Elles se concentrent alors sur la compréhension en profondeur des phénomènes sociaux et humains à travers des données non numériques.

Cependant, la prescription hors AMM est marquée par une grande diversité de pratiques, mettant en lumière les défis rencontrés par les cliniciens dans la gestion de situations complexes. Cette pluralité des approches aurait rendu l'analyse qualitative d'autant plus compliquée que le nombre de prescripteurs visés était grand. En effet, nous avons cherché à obtenir les réponses de prescripteurs de plusieurs centres différents, et avons posé peu de critères d'exclusion nous permettant de trier les participants.

L'étude qualitative se réalise habituellement à partir d'un petit nombre d'entretiens, rarement plus de 20, or nous visons un public plus large. Il nous a donc semblé qu'une étude descriptive se prêtait tout aussi bien à nos objectifs de description d'un phénomène comportemental, tout en augmentant notre capacité de participants.

Étude descriptive versus étude quantitative :

Ensuite, aucune analyse statistique complexe n'a été réalisée sur nos données. De fait, les études descriptives n'ont pas vocation à recourir à des techniques statistiques avancées d'habitude utilisées dans les études quantitatives. Notre étude ne permet donc pas d'établir de liens causaux statistiquement significatifs entre les caractéristiques observées et le phénomène étudié. Seules des associations et des grandes tendances ont donc pu être démontrées.

Notamment, dans le cadre de l'étude de l'évolution de la prescription de Topiramate entre 2019 et 2023, un test comparatif statistique aurait pu être réalisé afin de mettre en perspective les caractéristiques recueillies entre les 2 années. Ce test nous aurait permis d'établir avec une certitude statistique les tendances mises en évidence. Par exemple, il semble que notre étude révèle une augmentation des prescriptions de Topiramate hors AMM en période post-COVID-19. Toutefois, cette tendance n'a pas été confirmée par un test statistique qui permettrait d'établir une différence significative entre les patients de 2019 et de 2023. Par « significative », on entend qui indique qu'il est improbable que l'effet retrouvé se soit produit simplement en raison de la variabilité aléatoire des données, c'est-à-dire par hasard. En l'état, notre étude ne permet pas de dire que l'augmentation des prescriptions de Topiramate dans une indication hors AMM entre 2019 et 2023 n'ait pas été observée que par hasard.

b) Méthodes de recueil de données

Élaboration du questionnaire :

Une de nos limites pourrait résider dans notre choix du cadre décisionnel BRAvO comme modèle de notre questionnaire. En effet, ce cadre est extrait d'une étude à propos de l'évaluation par les praticiens de la balance bénéfice-risque de la prescription hors AMM de traitement chez les enfants. Notre étude s'intéressait quant à elle à la description de leur pratique par les professionnels de santé dans le cas de la prescription d'un traitement plus largement utilisé pour les adultes. Nous voyons 2 inadéquations entre les deux cadres de travail : d'une part la différence d'âge des patients visés et, d'autre part, la temporalité dans la prise en charge.

Si le « BRAvO Framework » a été mis au point pour l'évaluation de la balance bénéfice-risque, son utilisation doit donc intervenir en amont de la prescription et au cas par cas. Or ici, notre questionnaire intervient à la suite de la prescription du Topiramate par le praticien à au moins un patient, c'est-à-dire qu'il s'adresse à la revue

à posteriori de la pratique du praticien dans sa globalité. Il existe donc une transposition du cadre décisionnel choisi hors de son usage primordial qui explique que nous ayons dû adapter la plupart des questions initiales posées par le questionnaire BRAVo.

Méthode de diffusion du questionnaire :

Par ailleurs, la méthode de diffusion de notre questionnaire pourrait également être critiquée. De fait, nous avons essentiellement diffusé notre questionnaire par mail. Ce choix a été favorisé, plutôt que celui d'entretiens présentiels, afin de tendre à augmenter la taille de l'échantillon ; mais aussi, dans le but de maintenir une forme de neutralité dans les réponses obtenues.

De plus, nous avons pris contact avec les médecins au travers des DIM dans le cas des CHS Montperrin et d'Edouard Toulouse ; tandis que nous avons eu un contact plus direct avec les médecins du CHS Valvert et de l'AP-HM au travers de listes de mails directement accessible pour nous. Or le fait de passer par un intermédiaire ne nous a pas permis de renouveler l'envoi du questionnaire aux médecins autant de fois que nous l'aurions voulu.

Agrégation des données-patients :

Enfin, notre recueil de données patients par établissements a été réalisé en cumulant les données de chaque patient pour obtenir uniquement un nombre total de patients pour chaque caractéristique. Ce type de recueil était nécessaire à l'obtention de données pour des raisons légales de protection des données des patients. Cependant, il est limitant pour de nombreuses raisons, notamment sur la difficulté à mettre en évidence des liens entre les données, par exemple, celui entre l'âge ou le sexe et la posologie maximale atteinte. D'autre part, nous n'avons pas recueilli l'âge exact des patients. Pour des raisons de praticité et de facilité de recueil, il nous a fallu séparer les âges par tranches ce qui en a fait une variable discontinue, non analysable de la même façon que les variables continues. De même, nous n'avons recueilli que le diagnostic principal des patients et non tous les diagnostics associés. Notre crainte était de retrouver une inégalité de nombre de diagnostics posés entre les patients qui aurait rendu l'analyse de données plus complexe avec un nombre de diagnostic supérieur au nombre de patients. Or, le diagnostic principal n'est que partiellement

informatif, notamment dans le cadre des pathologies d'elles qui concernent la prescription de Topiramate.

Pour finir, comme nous l'avons déjà dit, nous n'avons pas recueilli le nombre de patients pour lequel le Topiramate avait été arrêté dans l'année. Ainsi, notre recueil de données reste non exhaustif, bien qu'important.

2. Intérêts

Toutefois, nous pouvons souligner plusieurs points forts dans notre étude qui résident à la fois dans le sujet choisi, mais aussi dans notre type d'étude, nos méthodes de recueil de données et nos résultats obtenus.

a) Sujet

Tout d'abord, comme nous l'avons souligné dans notre introduction, notre étude aborde un sujet tout à fait inédit. En effet, à notre connaissance, aucune étude ne s'est déjà intéressée à la prescription dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie du Topiramate. De même, notre façon d'aborder le sujet à la fois du point de vue des prescripteurs et de celui des données-patients est tout aussi originale. De fait, si nous pouvons citer plusieurs études s'intéressant à la prévalence de la prescription hors AMM en intra-hospitalier (152) ou en libéral (95,97), peu d'études ont permis de recueillir, de façon concomitante, l'avis des prescripteurs sur leur propre pratique. Enfin, de ce que nous savons, peu d'étude se sont intéressées spécialement au comportement de prescription hors AMM d'un seul médicament, et particulièrement, du Topiramate.

Notre sujet est donc inédit, mais il est aussi double, puisque notre revue de la littérature comprend un état des lieux des connaissances de la science à la fois à propos du Topiramate et de la prescription hors AMM en général.

Notre étude apporte ainsi des informations nouvelles sur plusieurs axes de recherche.

b) Type d'étude

Étude de type descriptive :

Notre étude, du fait même de son type descriptif, a rendu possible l'atteinte de nos objectifs de la manière la plus efficace possible. En effet, nous avons recueilli des données factuelles dans un échantillon de population assez important. Ainsi, notre étude a pu fournir une vue d'ensemble large et objective du phénomène étudié, à savoir la prescription de Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. De plus, notre sujet d'étude étant relativement novateur, cela a rendu difficile la formulation d'un postulat a priori. Or le but d'une étude descriptive est justement d'explorer de nouvelles questions de recherche afin de générer des hypothèses pour des études ultérieures plus ciblées. Le modèle descriptif de l'étude apparaît donc tout à fait adapté aux besoins de notre étude, tout en apportant une certaine flexibilité méthodologique.

Étude à caractère multicentrique :

Par ailleurs, le caractère multicentrique du recueil de données est central dans notre étude.

D'une part, il permet de réunir des points de vue différents sur une même pratique. Or on sait que le lieu d'exercice peut grandement influencer la pratique des professionnels de santé. Ceci peut s'expliquer par le mimétisme avec les pairs, les règles internes à certains établissements, mais aussi par la différence de population prise en charge, notamment en termes de niveau de vie. Par exemple, entre Aix-en-Provence, où se situe l'hôpital Montperrin, et les quartiers Nords de Marseille, où se situe le CHS d'Edouard Toulouse, il semble évident que le niveau social des patients ne sera pas le même et, par suite, les prises de décisions médicales devront en tenir compte. Nous avons ainsi obtenu une vue d'ensemble à la fois nuancée et représentative des habitudes de pratique de médecins exerçant dans les différents centres du GHT des Hôpitaux de Provence.

D'autre part, le fait de recueillir les données dans 4 centres au lieu d'un seul a, tout simplement, permis d'agrandir considérablement la taille de notre échantillon. Nos données sont ainsi d'autant plus représentatives qu'elles sont nombreuses.

c) Méthodes de recueil de données

Notre recueil de données a eu lieu en 2 parties distinctes : d'un côté, le questionnaire diffusé aux prescripteurs et, de l'autre, les données agrégées de patients des établissements étudiés transmises par le DIM.

Élaboration du questionnaire :

D'abord, le questionnaire que nous avons créé pour notre étude était adapté du cadre décisionnel BRAvO. Or cet algorithme a été élaboré de façon relativement récente en 2021, ce qui en fait une source non biaisée par l'épreuve du temps. Mais il est, en plus, le fruit d'un travail d'étude qui se base lui-même sur un projet de l'agence européenne du médicament datant de 2009 nommé le « EMA Benefit-Risk Methodology Review Project ». (153) Ces méthodologies sont toutes deux adaptées du guide de prise de décision "Problème, Objectifs, Alternatives, Conséquences, Compromis, Incertitude, Attitudes face au risque et Décisions liées" (PrOACT-URL). (154) Ce cadre adopte une approche générique et qualitative de la prise de décision, qui peut être utilisée pour structurer des décisions équilibrées de toute nature. Le projet de révision de la méthodologie d'évaluation des bénéfices et des risques de l'EMA a ainsi ajusté le cadre PrOACT-URL pour l'évaluation des bénéfices et des risques des médicaments. Ainsi, le « BRAvO Framework » l'a, à son tour, remodelé afin de convenir également à l'évaluation de la balance bénéfice-risque dans le cadre de la prescription hors AMM : « Benefits and Risks Assessment for Off-label use (BRAvO) ». (136)

Notre adaptation relève donc de la même logique et fait suite au travail de plusieurs comités de chercheurs et d'experts en sciences médicales.

Agrégation des données-patients :

Ensuite, nous avons recueilli nos données de patients au sein des CHS de Psychiatrie du GHT des Hôpitaux de Provence. Ce recueil a été réalisé par agrégation des données patients directement par le DIM de chaque établissement. Le résultat de cette agrégation nous a été ensuite transmis sous la forme d'un tableau final comprenant pour chaque catégorie uniquement le nombre total de patients concernés. Certes, cette méthode de recueil a pu nous faire perdre l'accès à certaines subtilités des données qu'un recueil individuel ; cependant, il nous a permis de respecter intégralement l'anonymat des patients étudiés et d'accélérer le recueil de façon considérable. Par ailleurs, il semble important de souligner que ce recueil a été le fruit du travail des services de DIM de chaque établissement avec lesquels nous avons pris

contact directement. Ceci nous permet donc d'affirmer une certaine qualité de notre recueil puisque prélevé à la source et par les services spécialisés de chaque établissement.

Recueil des données patients sur 2 années différentes :

Enfin, le fait de recueillir nos données sur 2 années différentes espacées de 3ans a permis de révéler une tendance évolutive dans les prescriptions de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. En effet, à l'inverse, le recueil sur une seule année isolée n'aurait pas permis de révéler une quelconque évolution. Par ailleurs, ces années ont été choisies afin de montrer une différence en lien avec la pandémie de COVID-19 : nous avons donc réalisé un recueil pour l'année 2019, c'est-à-dire la plus récente antérieure au COVID-19, et un recueil en 2023, année la plus récente et terminée postérieure au COVID-19. Ceci nous a ainsi permis de démontrer une évolution au plus proche dans le temps de l'événement mis en cause.

De plus, avec ce recueil sur 2 années, nous avons pu augmenter la taille de notre échantillon de façon conséquente, ce qui du fait de la fréquence faible de prescription de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie, avait son importance.

d) Résultats

Nous avons pu récupérer les données d'un large échantillon grâce au caractère multicentrique de notre étude. Ainsi, notre questionnaire a permis de recueillir les réponses de 32 participants sur 4 établissements ; tandis que notre recueil de données-patients fait cas de 120 patients auxquels il a été prescrit du Topiramate hors AMM sur 2 ans. Nos résultats sont donc conséquents.

Ils sont également informatifs. En effet, ils révèlent les grandes tendances concernant les habitudes de prescription hors AMM du Topiramate de médecins psychiatres et addictologues mais aussi les caractéristiques des patients ayant reçu du Topiramate hors AMM et des prescriptions effectivement réalisées sur 2 ans. Nos résultats nous ont donc permis de remplir nos objectifs d'étude avec suffisamment de clarté.

C. Perspectives

1. Concernant la prescription effective de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie

Nous avons vu dans notre étude une tendance à l'augmentation de ces prescriptions hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie en moins d'une demi-décennie. Or cette tendance pourrait expliquer l'intérêt récent des autorités sanitaires pour le Topiramate et la publication de nouvelles recommandations pour mieux l'encadrer. Mais pourquoi le Topiramate attire-t-il ainsi l'attention à la fois des grandes instances et des prescripteurs ?

Au sein du GHT des Hôpitaux de Provence, il semble qu'il soit largement prescrit en lien avec les troubles liés à l'usage de la cocaïne. Et pour cause, il fait partie du peu de thérapeutiques étudiées dans le cadre de ce trouble.

Dans une étude de 2019, une équipe américaine a cherché à trouver des traitements potentiellement prometteurs pour la recherche future sur ce trouble qui a historiquement toujours été difficile à traiter. Ils y rapportent que le Topiramate serait « potentiellement efficace pour l'abstinence » et mériterait de plus amples explorations. (78) Les autres thérapeutiques prometteuses citées sont le Bupropion et les psychostimulants (des dérivés amphétaminiques pour la plupart). Or, le Bupropion est contre-indiqué avec la prise d'alcool, pourtant souvent concomitante aux prises de cocaïne. De plus, l'usage thérapeutique de psychostimulants en Addictologie présente un risque non négligeable de transfert d'addiction.

En 2021, un article a été publié également sur la N-acétylcystéine (NAC) dans le TLUC, molécule modulatrice du circuit glutamatergique, tout comme le Topiramate, et présentant très peu de risques d'effets indésirables. (155) Cette étude conclut à une efficacité dans les comportements de recherche de cocaïne et décrit que la NAC interviendrait alors pour "court-circuiter" les rechutes et ainsi prolonger l'abstinence de la cocaïne. Cependant, la NAC ne semble pas présenter d'efficacité pour l'initiation de l'abstinence.

Ainsi, le Topiramate apparaît effectivement comme une des alternatives thérapeutiques les plus cohérentes à l'heure actuelle dans le cadre du TLUC. Cependant, aucune étude n'a pour l'instant pu assurer de son efficacité significative, comme nous l'avons présenté dans notre revue de la littérature.

En effet, une douzaine d'études contrôlées randomisées et quatre métaanalyses s'égrènent des années 2000 à aujourd'hui. Dans l'ensemble, les résultats de ces articles se contredisent tous sur un ou l'autre des paramètres étudiés (abstinence cumulée, pourcentage de périodes d'abstinence, diminution du craving ...). (156) Il apparaît donc que la recherche scientifique peine à mettre en évidence des résultats significatifs concernant le Topiramate. Or toutes ces études souffrent de la même problématique : un échantillon de patients réduit. Ceci peut s'expliquer de deux façons :

- soit par la difficulté à recruter ou maintenir des patients addicts à la cocaïne dans des protocoles de recherche ce qui serait compréhensible étant donné la nature même de la pathologie, encline à rendre les individus moins fiables et inconstants dans leur décision ;
- soit que la promotion de la recherche en santé dans le TLUC ne présente pas un assez grand intérêt pour inciter les investisseurs à financer des études d'une ampleur suffisante pour fournir une réponse.

Dans les deux cas, il semble primordial que l'information et l'éducation de la population à la pathologie addictive soient renforcées afin de permettre une meilleure compréhension par le grand public de ses symptômes, trop stigmatisés à l'heure actuelle. Ceci permettrait non seulement d'éduquer les addicts et leurs aidants à l'intérêt de la recherche en santé dans le cadre de leur trouble ; mais aussi de motiver les investisseurs.

2. Concernant les prescripteurs de Topiramate hors AMM et leurs habitudes de pratique

Dans notre étude, nous avons pu mettre en évidence plusieurs tendances dans les habitudes de pratique des prescripteurs de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie.

Tout d'abord, nous avons vu que le facteur le plus influant sur leur pratique pour les prescripteurs est leur propre expérience empirique. Or, cet état de fait semble cohérent dans notre pratique quotidienne. En effet, il paraît impossible pour un médecin donné de connaître l'intégralité des traitements existants. Notre choix de spécialité, puis nos orientations professionnelles au sein de cette spécialité et enfin notre expérience personnelle avec plusieurs médicaments déterminent nos prescriptions quotidiennes.

Cependant, si comme le suggère Alain Braillon « l'expérience est une lanterne bien sombre qui n'éclaire même pas son porteur » alors cet état de fait n'est-il pas questionnant ? une de nos prérogatives en tant que prescripteur n'est-elle pas de rester formés et informés continuellement sur nos outils de travail que sont les médicaments ?

Cette formation continue passe en effet par la consultation de diverses sources d'informations variées telles que nos pairs, la littérature scientifique, les collègues d'experts, les recommandations de bonne pratique ou encore faire usage de nos connaissances pharmacologiques théoriques concernant le fonctionnement des molécules. Les prescripteurs étudiés ici rapportent d'ailleurs tous utilisés ces diverses sources dans leurs habitudes de pratique concernant le Topiramate, mais de façon moins importante que leur expérience empirique.

Il serait alors primordial de pouvoir porter un œil critique sur sa propre expérience clinique et de la faire avancer en la nourrissant aussi des méthodes de formation continue dont nous disposons. Ceci nous permettrait finalement d'apprendre à connaître et reconnaître nos défaillances professionnelles afin de les améliorer au mieux et d'évoluer en tant que prescripteur.

Par ailleurs, nous avons vu que les prescripteurs de Topiramate étudiés ici sont particulièrement précautionneux dans leur usage de ce traitement dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Les schémas d'initiations prescrits sont lents et progressifs tout comme les posologies employées qui sont relativement faibles, y compris au terme de l'initiation.

En effet, les posologies maximales atteintes dépassent rarement les 200mg dans notre étude (autant dans nos réponses aux questionnaires que dans notre recueil de données patients). Or, dans la plupart des études recensées par notre revue de la littérature scientifique, les patients reçoivent des posologies de Topiramate avoisinant plus souvent les 300mg pour tester son efficacité. Ceci revient à questionner la balance bénéfice-risque évaluée par les prescripteurs cette fois-ci non pas simplement de l'usage de Topiramate dans telle ou telle indication ; mais aussi de son usage à telle ou telle posologie.

Il pourrait être avancé qu'une prescription inférieure à la dose minimale efficace testée dans la littérature serait finalement de peu d'utilité dans le contexte d'un traitement dont on peine à démontrer l'efficacité même. Cependant, les risques relatifs à sa

prescription en dehors des approbations réglementaires commandent une certaine prudence dont découle probablement cette frilosité à augmenter les posologies de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie.

L'évaluation de la balance bénéfice-risque des posologies d'un traitement se révèle ainsi tout aussi complexe que celle de l'indication.

De plus, cette évaluation des risques et des bénéfices attendus de la prescription du Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie semble susciter de nombreuses divergences d'opinions parmi nos prescripteurs.

Il semble qu'aucune méthode d'évaluation standardisée n'existe, que cela soit celle de l'efficacité ou bien de la tolérance ou encore du schéma de doses à employer. Que cela soit pour le Topiramate ou pour d'autres médicaments, nous ne disposons dans notre spécialité que rarement de protocoles permettant d'affirmer l'efficacité d'une molécule de façon certaine. Le soin que nous exerçons étant celui de l'esprit, il apparaît effectivement comme peu quantifiable et donc difficilement « protocolisable ». Tout comme, il apparaît compliqué de systématiser une méthode de réflexion dans l'évaluation de la balance bénéfice-risque dans un contexte de prescription hors AMM qu'elle que soit la spécialité puisqu'elle relève du domaine du cas par cas.

Cependant, nous avons vu dans notre revue de la littérature sur la prescription hors AMM que plusieurs équipes de recherche ont tenté de réaliser différents cadres décisionnels à cet effet.

Au-delà de protocoles d'évaluation et d'algorithme de prise de décisions, il nous paraît essentiel que la réalisation de ces évaluations et prises de décision soient claires et compréhensibles de tous. La méthode et le fond de la réflexion d'un médecin ne peut pas, de nos jours, rester hermétique. Elle doit être accessible pour toute personne cherchant à la connaître, qu'il s'agisse des patients ou des autorités ou encore de nos pairs. C'est dans la communication transparente de nos raisonnements médicaux que doit se baser à l'heure actuelle la bonne pratique de notre art.

Enfin, les considérations de type éthique, telle que l'information des patients, ou de type légal, telles que la mention « hors AMM » à faire paraître sur toute ordonnance hors AMM, sont prises en compte de façon non systématique par nos prescripteurs. Or ces considérations, comme nous l'avons détaillé dans notre revue de la littérature sur la prescription hors AMM, font partie des obligations opposables aux médecins.

La surveillance du respect de ces législations par les instances gouvernementales s'est d'ailleurs considérablement accentuée au cours de ces dernières années, par exemple au travers de certifications régulières des établissements de santé. De plus, les autorités sanitaires mettent aussi en place de nouvelles recommandations, comme celle concernant le Topiramate, limitant progressivement la liberté de prescription. Ainsi, la pratique médicale tend vers un encadrement relativement strict, laissant de moins en moins d'espace à la liberté de prescription du praticien. Pourtant, les écarts aux recommandations étatiques s'avèrent bien souvent inévitables au quotidien, d'autant plus en Psychiatrie ou en Addictologie, où la médecine se pratique de façon personnalisée. A nouveau, la transparence dans notre pratique courante revient alors au centre du débat. La traçabilité de nos décisions doit contribuer à justifier notre liberté de prescription, dans le meilleur intérêt du patient toujours. Finalement, elle permettra de répondre de nos actions, posées en tant que professionnels de santé en charge de prescrire.

3. Concernant les nouvelles recommandations sur la prescription de Topiramate

Dans notre étude, les praticiens interrogés ne rapportent pour l'instant dans leur grande majorité aucun impact des récentes recommandations concernant la prescription de Topiramate chez les femmes en âge de procréer. Pourtant, elles devraient avoir un impact sur les habitudes de pratiques des prescripteurs en Psychiatrie et en Addictologie. En effet, si cette prescription doit être annuellement renouvelée par un neurologue ou un pédiatre, comment nos patientes pourront-elles encore avoir accès à ce traitement ? La mention « hors AMM » portée sur l'ordonnance suffira-t-elle à assurer la délivrance du traitement par les pharmaciens ? Le non-remboursement du médicament délivré en « hors AMM » limiterait-il son accès pour les populations les plus précaires ?

Si la rédaction d'un accord de soins entre la patiente et son prescripteur semble pertinente dans l'idée avancée précédemment de contraindre les praticiens à respecter leur obligation d'information au patient ; on peut se demander finalement quels étaient les buts poursuivis par les autorités sanitaires en exigeant un renouvellement annuel par un spécialiste uniquement des indications approuvées par l'AMM (à savoir épilepsie chez l'adulte et l'enfants / migraines chez l'adulte).

Les bénéfices attendus en termes de santé publique sont bien sûr en lien avec la limitation de l'apparition de troubles neurodéveloppementaux iatrogéniques dans les générations futures. Mais seront-ils obtenus au détriment de l'accès aux soins pour certaines patientes ?

Autant de questions pour l'instant sans réponse du fait, probablement, de notre recueil trop précoce après la parution de ces nouvelles directives. Ainsi, il semblerait intéressant de diffuser à nouveau notre questionnaire dans les années à venir pour pouvoir décrire plus justement l'impact à terme de ces nouvelles recommandations sur la prescription de Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie.

VI. Conclusion

L'objectif principal de notre étude était la description de la pratique de prescription de Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Nous avons cherché plus particulièrement à décrire les habitudes de pratique des prescripteurs de leur propre point de vue. Cependant, nous avons aussi voulu rapporter de manière objective, la prévalence et l'évolution de cette pratique ainsi que les caractéristiques des patients et des prescriptions de Topiramate hors AMM.

Cette étude sur le Topiramate s'intègre dans le contexte actuel de modifications récentes des recommandations concernant sa prescription aux femmes en âge de procréer. Ainsi, nous avons cherché à savoir comment ce médicament était prescrit à l'heure actuelle en Psychiatrie et en Addictologie pour mieux comprendre quel serait l'impact de ces nouvelles recommandations. Ce travail nous a alors permis d'approfondir nos connaissances sur la recherche concernant le Topiramate, ses mécanismes d'action et les indications dans lesquelles il est étudié en Psychiatrie et en Addictologie. Notre étude s'est également portée sur la prescription hors AMM en général, en s'intéressant aux considérations légales, éthiques, de santé publique et cliniques qu'elle sous-tend.

C'est en introduisant ce contexte global autour du Topiramate et de la prescription hors AMM, tout en tenant compte des récentes évolutions dictées par les autorités sanitaires, que nous avons pu élaborer notre étude.

Une étude descriptive multicentrique a donc été réalisée dans les centres et pôles hospitaliers spécialisés en Psychiatrie du GHT des Hôpitaux de Provence entre janvier et mars 2024. D'une part, un questionnaire adapté d'un algorithme décisionnel d'évaluation de la balance bénéfico-risque d'une prescription hors AMM a été diffusé, ce qui a permis aux prescripteurs de rapporter leurs habitudes de pratique. D'autre part, les données agrégées des patients auxquels il avait été prescrit du Topiramate hors AMM en 2019 et en 2023, ont été recueillies au sein des établissements étudiés.

Au total, nous avons collecté les habitudes de pratique de plus d'une vingtaine de prescripteurs de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie ; mais aussi, les caractéristiques de 120 patients auxquels il avait été prescrit du Topiramate dans les établissements étudiés, dont 38 en 2019 et 82 en 2023.

L'étude a donc permis de répondre aux objectifs énoncés initialement.

Ainsi, les réponses apportées par cette étude sont purement descriptives. Seules de grandes tendances concernant cette pratique ont donc pu être mises en évidence. Par ailleurs, notre travail n'a pas relevé d'impact notable sur le premier trimestre 2024 des nouvelles recommandations datant de mai 2023 concernant la prescription de Topiramate chez les femmes en âge de procréer.

Toutefois, ce travail aborde de façon assez exhaustive la place que le Topiramate peut prendre dans notre arsenal thérapeutique en Psychiatrie et en Addictologie. Il ouvre également à une réflexion plus globale et très actuelle sur le rôle du prescripteur dans la médecine moderne. Dans notre spécialité, les considérations éthiques autour de la condition de patient et du positionnement de médecin sont récurrentes et toujours complexes. Apporter une meilleure connaissance de nos fonctionnements et habitudes de pratique concernant la prescription de médicaments, l'information des patients ou encore la traçabilité des décisions médicales semble de plus en plus nécessaire. Le rôle de médecin est en constante évolution en harmonie avec la société qui l'entoure. Ainsi, dans un monde en mutation permanente, les médecins doivent

s'adapter pour répondre aux nouveaux défis de la santé publique, tout en maintenant leur engagement envers le soin et le bien-être de leurs patients.

VII. Références bibliographiques

1. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 1 juill 2022;79(7):672-81.
2. ANSM [Internet]. [cité 8 avr 2024]. Information de sécurité - Médicaments contenant du topiramate (. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-contenant-du-topiramate-epitomax-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>
3. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. *Therapie.* 1963;18:435-8.
4. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carbel S. [Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide]. *Ann Med Psychol (Paris).* mai 1966;124(5):707-10.
5. Privitera MD. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother.* oct 1997;31(10):1164-73.
6. Bourgeois BF. Pharmacokinetics and metabolism of topiramate. *Drugs Today Barc Spain* 1998. janv 1999;35(1):43-8.
7. Edwards KR, Potter DL, Wu SC, Kamin M, Hulihan J. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* juin 2003;8(6):428-32.
8. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* déc 2006;2(4):475-88.
9. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry.* nov 2001;158(11):1783-93.
10. Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, Kent TA. The effects of phenytoin on impulsive and premeditated aggression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* oct 1997;17(5):341-9.
11. Fhager B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: a retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr.* sept 2003;15(3):307-9.
12. Mowla A, Pani A. Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2010;30(1):40-3.
13. Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* févr 2006;26(1):61-6.
14. Nickel M. Topiramate reduced aggression in female patients with borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* oct 2007;257(7):432-3.

15. Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. *Eur Psychiatry*. mars 2008;23(2):115-7.
16. Kuo SH, Jimenez-Shahed J. Topiramate in treatment of tourette syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(1):32-4.
17. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2010;81(1):70-3.
18. Consoli A, Çabal Berthoumieu S, Raffin M, Thuilleaux D, Poitou C, Coupaye M, et al. Effect of topiramate on eating behaviours in Prader-Willi syndrome: TOPRADER double-blind randomised placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*. 4 nov 2019;9(1):274.
19. McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR, et al. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2007;61(9):1039-48.
20. Chapron SA, Nourredine M, Dondé C, Haesebaert F, Micoulaud-Franchi JA, Geoffroy PA, et al. Efficacy and safety of topiramate for reducing impulsivity: A transdiagnostic systematic review and meta-analysis of a common clinical use. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2022;36(1):4-15.
21. Postel J. Nouvelle histoire de la Psychiatrie. 2004.
22. Johannessen Landmark C. Antiepileptic Drugs in Non-Epilepsy Disorders: Relations between Mechanisms of Action and Clinical Efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22(1):27-47.
23. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*. juill 2004;10(7):685-92.
24. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. sept 1998;50(2-3):245-51.
25. Chengappa KNR, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-term effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and glycemic control: A case-series. *Eur Psychiatry*. avr 2001;16(3):186-90.
26. Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. oct 2001;3(5):215-32.
27. Rosa AR, Fountoulakis K, Siamouli M, Gonda X, Vieta E. Is anticonvulsant treatment of mania a class effect? Data from randomized clinical trials. *CNS Neurosci Ther*. juin 2011;17(3):167-77.
28. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 8 oct 2011;378(9799):1306-15.
29. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. févr 2022;27(2):1136-44.
30. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, Repo-Tiihonen E, Hyvärinen S, Eronen M, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry*. août 2005;66(8):1012-5.
31. Roy Chengappa K, Kupfer DJ, Parepally H, John V, Basu R, Battenfield J, et al. A placebo-controlled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. *Bipolar Disord*. sept 2007;9(6):609-17.
 32. Cates ME, Feldman JM, Boggs AA, Woolley TW, Whaley NP. Efficacy of add-on topiramate therapy in psychiatric patients with weight gain. *Ann Pharmacother*. avr 2008;42(4):505-10.
 33. Narula PK, Rehan HS, Unni KES, Gupta N. Topiramate for prevention of olanzapine associated weight gain and metabolic dysfunction in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. mai 2010;118(1-3):218-23.
 34. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. janv 2002;63(1):15-20.
 35. Berlant JL. Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 18 août 2004;4:24.
 36. Tucker P, Trautman RP, Wyatt DB, Thompson J, Wu SC, Capece JA, et al. Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. févr 2007;68(2):201-6.
 37. Lindley SE, Carlson EB, Hill K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation topiramate for chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol*. déc 2007;27(6):677-81.
 38. Shiner B, Leonard CE, Gui J, Cornelius SL, Schnurr PP, Hoyt JE, et al. Comparing Medications for DSM-5 PTSD in Routine VA Practice. *J Clin Psychiatry*. 13 oct 2020;81(6):20m13244.
 39. de Moraes Costa G, Zanatta FB, Ziegelmann PK, Soares Barros AJ, Mello CF. Pharmacological treatments for adults with post-traumatic stress disorder: A network meta-analysis of comparative efficacy and acceptability. *J Psychiatr Res*. nov 2020;130:412-20.
 40. Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet Lond Engl*. 3 août 2002;360(9330):397-405.
 41. Berlin HA, Braun A, Simeon D, Koran LM, Potenza MN, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for pathological gambling. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. mars 2013;14(2):121-8.
 42. Sahraian A, Bigdeli M, Ghanizadeh A, Akhondzadeh S. Topiramate as an adjuvant treatment for obsessive compulsive symptoms in patients with bipolar disorder: a randomized double blind placebo controlled clinical trial. *J Affect Disord*. sept 2014;166:201-5.
 43. Zhou DD, Zhou XX, Li Y, Zhang KF, Lv Z, Chen XR, et al. Augmentation agents to serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2 mars 2019;90:277-87.

44. Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry*. sept 2007;68(9):1324-32.
45. Safer DL, Adler S, Dalai SS, Bentley JP, Toyama H, Pajarito S, et al. A randomized, placebo-controlled crossover trial of phentermine-topiramate ER in patients with binge-eating disorder and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord*. févr 2020;53(2):266-77.
46. Winkelman JW, Wipperfurth B, Purks J, Mei L, Schoerning L. Topiramate reduces nocturnal eating in sleep-related eating disorder. *Sleep*. 14 sept 2020;43(9):zsaa060.
47. Nourredine M, Jurek L, Auffret M, Iceta S, Grenet G, Kassai B, et al. Efficacy and safety of topiramate in binge eating disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Spectr*. oct 2021;26(5):459-67.
48. Kalant H. What neurobiology cannot tell us about addiction. *Addict Abingdon Engl*. mai 2010;105(5):780-9.
49. Feltenstein MW, See RE, Fuchs RA. Neural Substrates and Circuits of Drug Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 avr 2021;11(4):a039628.
50. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. déc 1954;47(6):419-27.
51. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell*. 13 août 2015;162(4):712-25.
52. Koob GF, Nestler EJ. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(3):482-97.
53. Tassin JP. Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse. *Biochem Pharmacol*. 1 janv 2008;75(1):85-97.
54. Dannon PN, Lowengrub K, Gonopolski Y, Musin E, Kotler M. Topiramate versus fluvoxamine in the treatment of pathological gambling: a randomized, blind-rater comparison study. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(1):6-10.
55. Nicoli de Mattos C, Kim HS, Marasaldi RF, Requião MG, de Oliveira EC, Zambrano Filomensky T, et al. A 12-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Topiramate for the Treatment of Compulsive Buying Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2):186-90.
56. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 févr 2024]. Addictions : des recommandations pour outiller les professionnels des structures sociales et médico-sociales. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3405749/fr/addictions-des-recommandations-pour-outiller-les-professionnels-des-structures-sociales-et-medico-sociales
57. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17 mai 2003;361(9370):1677-85.
58. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 10

oct 2007;298(14):1641-51.

59. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 9 juin 2008;168(11):1188-99.
60. Arbaizar B, Diersen-Sotos T, Gómez-Acebo I, Llorca J. Topiramate in the treatment of alcohol dependence: a meta-analysis. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(1):8-12.
61. Flórez G, Saiz PA, García-Portilla P, Alvarez S, Nogueiras L, Bobes J. Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. *Eur Addict Res.* 2011;17(1):29-36.
62. Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2014;34(6):709-15.
63. Kranzler HR, Hartwell EE, Feinn R, Pond T, Witkiewitz K, Gelernter J, et al. Combined analysis of the moderating effect of a GRIK1 polymorphism on the effects of topiramate for treating alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 1 août 2021;225:108762.
64. Kranzler HR, Feinn R, Pond T, Hartwell E, Gelernter J, Crist RC, et al. Post-treatment effects of topiramate on alcohol-related outcomes: A combined analysis of two placebo-controlled trials. *Addict Biol.* mars 2022;27(2):e13130.
65. Fluyau D, Kailasam VK, Pierre CG. A Bayesian meta-analysis of topiramate's effectiveness for individuals with alcohol use disorder. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* févr 2023;37(2):155-63.
66. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 25 juill 2005;165(14):1600-5.
67. Khazaal Y, Cornuz J, Bilancioni R, Zullino DF. Topiramate for smoking cessation. *Psychiatry Clin Neurosci.* juin 2006;60(3):384-8.
68. Anthenelli RM, Blom TJ, McElroy SL, Keck PE. Preliminary evidence for gender-specific effects of topiramate as a potential aid to smoking cessation. *Addict Abingdon Engl.* avr 2008;103(4):687-94.
69. Reid MS, Palamar J, Raghavan S, Flammio F. Effects of topiramate on cue-induced cigarette craving and the response to a smoked cigarette in briefly abstinent smokers. *Psychopharmacology (Berl).* mai 2007;192(1):147-58.
70. Oncken C, Arias AJ, Feinn R, Litt M, Covault J, Sofuoglu M, et al. Topiramate for smoking cessation: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* mars 2014;16(3):288-96.
71. R M, H T, A B, A J, Pm M, T C, et al. Topiramate and motivational enhancement therapy for cannabis use among youth: a randomized placebo-controlled pilot study. *Addict Biol* [Internet]. mai 2017 [cité 24 août 2023];22(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752416/>
72. Emery NN, Carpenter RW, Meisel SN, Miranda R. Effects of topiramate on the association between affect, cannabis craving, and cannabis use in the daily life of youth

- during a randomized clinical trial. *Psychopharmacology (Berl)*. nov 2021;238(11):3095-106.
73. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 6 sept 2004;75(3):233-40.
74. Johnson BA, Ait-Daoud N, Wang XQ, Penberthy JK, Javors MA, Seneviratne C, et al. Topiramate for the treatment of cocaine addiction: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. déc 2013;70(12):1338-46.
75. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2013;133(1):94-9.
76. Siniscalchi A, Bonci A, Biagio Mercuri N, Pirritano D, Squillace A, De Sarro G, et al. The Role of Topiramate in the Management of Cocaine Addiction: a Possible Therapeutic Option. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(6):815-8.
77. Singh M, Keer D, Klimas J, Wood E, Werb D. Topiramate for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Addict Abingdon Engl*. août 2016;111(8):1337-46.
78. Chan B, Kondo K, Freeman M, Ayers C, Montgomery J, Kansagara D. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder-a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. déc 2019;34(12):2858-73.
79. Elkashef A, Kahn R, Yu E, Iturriaga E, Li SH, Anderson A, et al. Topiramate for the treatment of methamphetamine addiction: a multi-center placebo-controlled trial. *Addict Abingdon Engl*. juill 2012;107(7):1297-306.
80. Ma JZ, Johnson BA, Yu E, Weiss D, McSherry F, Saadvandi J, et al. Fine-grain analysis of the treatment effect of topiramate on methamphetamine addiction with latent variable analysis. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2013;130(1-3):45-51.
81. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:3-13.
82. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 25 juill 2005;165(14):1600-5.
83. Anthenelli RM, Heffner JL, Wong E, Tibbs J, Russell K, Isgro M, et al. A Randomized Trial Evaluating Whether Topiramate Aids Smoking Cessation and Prevents Alcohol Relapse in Recovering Alcohol-Dependent Men. *Alcohol Clin Exp Res*. janv 2017;41(1):197-206.
84. Guo K, Li J, Li J, Chen N, Li Y, Yang K, et al. The effects of pharmacological interventions on smoking cessation in people with alcohol dependence: A systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Int J Clin Pract*. nov 2021;75(11):e14594.
85. Robinson JD, Cui Y, Karam-Hage M, Kyriotakis G, Versace F, Ait-Daoud Tiouririne N, et al. Topiramate decreases the salience of motivationally relevant visual cues among smokers with alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. mars 2022;46(3):384-95.

86. Ralevski E, Olivera-Figueroa LA, Petrakis I. PTSD and comorbid AUD: a review of pharmacological and alternative treatment options. *Subst Abuse Rehabil.* 2014;5:25-36.
87. Sofuoglu M, Rosenheck R, Petrakis I. Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: recent progress. *Addict Behav.* févr 2014;39(2):428-33.
88. Salloum IM, Brown ES. Management of comorbid bipolar disorder and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse.* juill 2017;43(4):366-76.
89. Iqbal MN, Levin CJ, Levin FR. Treatment for Substance Use Disorder With Co-Occurring Mental Illness. *Focus Am Psychiatr Publ.* avr 2019;17(2):88-97.
90. Murthy P, Mahadevan J, Chand PK. Treatment of substance use disorders with co-occurring severe mental health disorders. *Curr Opin Psychiatry.* juill 2019;32(4):293-9.
91. Andréoli L, Gaudoneix M, Beauverie P, De Beaurepaire R. Prescriptions hors autorisation de mise sur le marché en psychiatrie publique hospitalière. *Therapies.* nov 2013;68(6):347-59.
92. [fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf) [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/fiche_memo_prescription_et_delivrance_hors_amm.pdf
93. Bégué D. La prescription de médicaments hors AMM. *Médecine Droit.* 1 mai 2003;2003(60):85-94.
94. G. Rebecq, La prescription médicale. *Rev Int Droit Comparé.* 1999;51(3):713-5.
95. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med.* 8 mai 2006;166(9):1021-6.
96. Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 20 nov 2006;185(10):544-8.
97. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, Patient, and Physician Characteristics Associated With Off-label Prescribing in Primary Care. *Arch Intern Med* [Internet]. 28 mai 2012 [cité 28 juill 2023];172(10). Disponible sur: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2012.340>
98. Chen H, Deshpande AD, Jiang R, Martin BC. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2005;14(9):629-38.
99. Bret P, Bret MC, Queuille E. Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *L'Encéphale.* avr 2009;35(2):129-38.
100. Martin-Latry K, Ricard C, Verdoux H. A One-Day Survey of Characteristics of Off-Label Hospital Prescription of Psychotropic Drugs. *Pharmacopsychiatry.* mai 2007;40(3):116-20.
101. Hefner G, Wolff J, Toto S, Reißner P, Klimke A. Off-label use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *J Neural Transm.* nov

2022;129(11):1353-65.

102. Auffret M, Rolland B, Béhal H, Labreuche J, Jouanjus E, Bordet R, et al. A capture-recapture method for estimating the incidence of off-label prescriptions: the example of baclofen for alcohol use disorder in France. *Thérapies*. 1 déc 2019;74(6):645-50.

103. T B. Uneasy alliance--clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* [Internet]. 18 mai 2000 [cité 2 mars 2024];342(20). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10816196/>

104. Braüner JV, Johansen LM, Roesbjerg T, Pagsberg AK. Off-Label Prescription of Psychopharmacological Drugs in Child and Adolescent Psychiatry. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2016;36(5):500-7.

105. Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM, Kaminska A, Chiron C, Nabbout R. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. *Epilepsy Behav*. 1 mai 2018;82:133-9.

106. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 31 mai 2003;326(7400):1167-70.

107. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use. *Mayo Clin Proc*. 1 oct 2012;87(10):982-90.

108. Meier B. Pain killer: A "wonder" drug's trail of addiction and death [Internet]. Rodale; 2003 [cité 2 mars 2024]. Disponible sur: https://books.google.com/books?hl=fr&lr=&id=c4sqrn5WAwYC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Meier+B+Pain+killer.+A+%E2%80%9Cwonder%E2%80%9D+drug%E2%80%99s+trail+of+addiction+and+death+2003+Emmaus,+PA+Rodale+Inc+&ots=voqvMoqr83&sig=h6Rtodeemmh2hgLKNm9yY_XSRu4

109. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 22 janv 2003;289(4):454-65.

110. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet Lond Engl*. 12 mars 2011;377(9769):890-2.

111. Van Norman GA. Off-Label Use vs Off-Label Marketing: Part 2: Off-Label Marketing—Consequences for Patients, Clinicians, and Researchers. *JACC Basic Transl Sci*. 1 mars 2023;8(3):359-70.

112. Moliner J, Mozota J, Abad JM, Casaña L, Júdez D, Rabanaque MJ. [Is it pertinent to investigate the relations between physicians and the drug industry]. *Rev Calid Asist Organo Soc Espanola Calid Asist*. avr 2009;24(2):72-9.

113. Austad KE, Avorn J, Kesselheim AS. Medical students' exposure to and attitudes about the pharmaceutical industry: a systematic review. *PLoS Med*. mai 2011;8(5):e1001037.

114. @NatGeoFrance. National Geographic. 2021 [cité 3 mars 2024]. L'OxyContin, l'anti-douleur qui a rendu l'Amérique accro. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2021/11/loxycontin-lanti-douleur-qui-a-rendu-lamerique-accro>

115. Hadland SE, Rivera-Aguirre A, Marshall BDL, Cerdá M. Association of Pharmaceutical Industry Marketing of Opioid Products With Mortality From Opioid-

Related Overdoses. *JAMA Netw Open*. 4 janv 2019;2(1):e186007.

116. Le Jeune C, Billon N, Dandon A, Berdaï D, Adgibi Y, Bergmann JF, et al. Off-label Prescriptions: how to Identify Them, Frame Them, Announce Them and Monitor Them in Practice? *Therapies*. juill 2013;68(4):233-9.

117. Demonaco HJ, Ali A, Hippel E von. The major role of clinicians in the discovery of off-label drug therapies. *Pharmacotherapy*. mars 2006;26(3):323-32.

118. Braillon A. Off-label prescription: experience is a gloomy lantern that does not even illuminate its bearer. *J Clin Epidemiol*. 1 sept 2018;101:126-7.

119. Wilkes M. Informed consent and shared decision-making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions - PubMed [Internet]. [cité 3 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18998769/>

120. Pignon B, Rolland B, Tebeka S, Zouitina-Lietaert N, Cottencin O, Vaiva G. [Clinical criteria of involuntary psychiatric treatment: a literature review and a synthesis of recommendations]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. nov 2014;43(11):1195-205.

121. Digé S, Jakubiec LA, Auriacombe M. [Is involuntary commitment to treatment applicable in case of an addictive disorder in the French context? A critical review of available evidence]. *L'Encephale*. déc 2020;46(6):471-81.

122. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*. sept 1992;47(9):1102-14.

123. Dresser R, Frader J. Off-Label Prescribing: A Call for Heightened Professional and Government Oversight. *J Law Med Ethics*. 2009;37(3):476-86.

124. Bester JC. Beneficence, Interests, and Wellbeing in Medicine: What It Means to Provide Benefit to Patients. *Am J Bioeth AJOB*. mars 2020;20(3):53-62.

125. The Lancet Oncology. Off-label prescriptions: patient safety first. *Lancet Oncol*. 1 sept 2011;12(9):825.

126. Whitehead M. The concepts and principles of equity and health. *Int J Health Serv Plan Adm Eval*. 1992;22(3):429-45.

127. Braveman P, Gruskin S. Defining equity in health. *J Epidemiol Community Health*. avr 2003;57(4):254-8.

128. Vox F, Capron AM, Kraus MF, Alexander GC, Kirschner KL. Balancing Burdens and Benefits: Ethical Issues of Off-Label Prescription Pharmaceutical Use. *PM&R*. 1 oct 2013;5(10):882-9.

129. Berdkan S, Rabbaa L, Hajj A, Eid B, Jabbour H, Osta NE, et al. Comparative Assessment of Off-label and Unlicensed Drug Prescriptions in Children: FDA Versus ANSM Guidelines. *Clin Ther*. 1 août 2016;38(8):1833-44.

130. Gastfriend DR. A pharmaceutical industry perspective on the economics of treatments for alcohol and opioid use disorders. *Ann N Y Acad Sci*. oct 2014;1327(1):112-30.

131. Tayeb BO, Winegarden JA, Alashari RA, Alasmari M, Winegarden J, Boker F, et al. Scoping Review of Off-Label Topical Analgesia in Palliative, Hospice and Cancer Care: Towards Flexibility in Evidence-Based Medicine. *J Pain Res*. 2021;14:3003-9.

132. Remi C, Weingärtner K, Hagemann V, Bausewein C, Hodiament F. Off-label drugs in palliative care: a Group Delphi treatment recommendation process. *BMJ*

Support Palliat Care. juin 2021;11(2):180-7.

133. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol*. août 2005;60(2):145-9.

134. Eguale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population. *JAMA Intern Med*. 1 janv 2016;176(1):55-63.

135. Largent EA, Miller FG, Pearson SD. Going Off-label Without Venturing Off-Course: Evidence and Ethical Off-label Prescribing. *Arch Intern Med*. 26 oct 2009;169(19):1745-7.

136. Van Der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, et al. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2021;110(4):952-65.

137. Van Norman GA. Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use—Patient Harms and Prescriber Responsibilities. *JACC Basic Transl Sci*. 1 févr 2023;8(2):224-33.

138. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 11 août 2001;323(7308):334-6.

139. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 juin 2004;328(7454):1490.

140. Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy*. déc 2008;28(12):1443-52.

141. Gastine S, Rashed AN, Hsia Y, Jackson C, Barker CIS, Mathur S, et al. GAPPS (Grading and Assessment of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Studies) a critical appraisal system for antimicrobial PKPD studies - development and application in pediatric antibiotic studies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. déc 2019;12(12):1091-8.

142. Maher AR, Theodore G. Summary of the Comparative Effectiveness Review on Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. *J Manag Care Pharm*. juin 2012;18(5 Supp B):1-20.

143. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. *Am J Bioeth AJOB*. nov 2019;19(11):9-12.

144. Johns MZ. Informed Consent: Requiring Doctors to Disclose Off-Label Prescriptions and Conflicts of Interest. *Hastings LAW J*.

145. ANSM [Internet]. [cité 13 mars 2024]. Actualité - Topiramate et risques chez les enfants exposés pendant la grossesse : modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes concernées. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernees-5>

146. Google Forms [Internet]. [cité 19 mars 2024]. Disponible sur: <https://docs.google.com/forms/u/0/?tjif=d&ec=asw-forms-hero-goto>

147. Donohue JM, Guclu H, Gellad WF, Chang CCH, Huskamp HA, Choudhry NK,

- et al. Influence of peer networks on physician adoption of new drugs. *PloS One*. 2018;13(10):e0204826.
148. Jin Y, Sun T, Zheng P, An J. Mass quarantine and mental health during COVID-19: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 déc 2021;295:1335-46.
149. Pj C, Y P, D S, I P, Ep D. An overview of mental health during the COVID-19 pandemic. *Diagn Berl Ger* [Internet]. 7 févr 2021 [cité 29 avr 2024];8(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214386/>
150. Varela A, Flórez G. Addictions and COVID-19, the pandemic impact. *Adicciones*. 1 juill 2022;34(3):183-8.
151. Egorov AY. [Behavioral (non-chemical) addictions and COVID-19]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2023;123(1):41-6.
152. Andréoli L, Gaudoneix M, Beauverie P, de Beaurepaire R. [Off-label prescriptions in public psychiatric hospital practice]. *Thérapie*. 2013;68(6):347-59.
153. Benefit-Risk Methodology Project.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/benefit-risk-methodology-project_en.pdf
154. Smart Choices: A Practical Guide to Making Better Decisions - Book - Faculty & Research - Harvard Business School [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hbs.edu/faculty/Pages/item.aspx?num=14579>
155. Woodcock EA, Lundahl LH, Khatib D, Stanley JA, Greenwald MK. N-acetylcysteine reduces cocaine-seeking behavior and anterior cingulate glutamate/glutamine levels among cocaine-dependent individuals. *Addict Biol*. mars 2021;26(2):e12900.
156. Nourredine M, Jurek L, Angerville B, Longuet Y, de Ternay J, Derveaux A, et al. Use of Topiramate in the Spectrum of Addictive and Eating Disorders: A Systematic Review Comparing Treatment Schemes, Efficacy, and Safety Features. *CNS Drugs*. févr 2021;35(2):177-213.

VIII. Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu - SMR : Service Médical Rendu
BED : binge-eating disorder
BIS-11 : The Barratt Impulsivness Scale
BRAvO : Benefits and Risks Assessment for Off-label use
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CHET : centre hospitalier Edouard Toulouse
CHS : centre hospitalier spécialisé
CIM : Classification Internationale des Maladies
CNPV : Centre National de Pharmacovigilance
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA : European Medicines Agency
ESPT : état de stress post-traumatique
FDA : Food and Drug Administration
GHT : groupe hospitalier territorial
HAS : Haute Autorité de Santé
MAE : médicament antiépileptique
NAC : N-acétylcystéine
OMS : organisation mondiale de la santé
PrOACT-URL : Problème, Objectifs, Alternatives, Conséquences, Compromis, Incertitude, Attitudes face au risque et Décisions liées
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMO : références médicales opposables
SOC : symptômes obsessions - compulsions
SPA : substances psychoactives
TCA : trouble du comportement alimentaire
TLUA : trouble lié à l'usage de l'alcool
TLUC : trouble lié à l'usage de la cocaïne
TOC : Trouble obsessionnel et compulsif
TUS : troubles liés à l'usage des substances

IX. Annexes

- Questionnaire Google Forms

Voir les 4 pages suivantes

- Tableau Excel de données agrégées

Voir les 2 dernières pages

Prescription de Topiramate hors AMM

Questionnaire a posteriori portant sur les comportements de prescription du Topiramate (Epitomax®) pour une indication hors AMM dans un contexte de soins de secteur, dans le publique, en Psychiatrie et en Addictologie.

Adapté du questionnaire BRAvO = benefits and risks assessment for off-label use utilisant la méthode PrOACT -URL (Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Tradeoffs, Uncertainty, Risk attitudes and linked decisions) *

* Van Norman, Gail A. 2023. « Off-Label Use vs Off-Label Marketing of Drugs: Part 1: Off-Label Use—Patient Harms and Prescriber Responsibilities ». *JACC: Basic to Translational Science* 8 (2): 224–33. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.011>.

* Indique une question obligatoire

1. Vous êtes : *

Une seule réponse possible.

- Un homme
- Une femme
- Non-binaire

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

1/16

2. Vous avez (en nombre d'années) : *

Une seule réponse possible.

- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54

01/05/2024 17:26

Prescription de Topiramate hors AMM

- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65
- 66
- 67
- 68
- 69
- 70
- 71
- 72
- 73
- 74
- 75

3. Vous exercez le métier de : *

Plusieurs réponses possibles.

- Psychiatre
- Addictologue
- Autre spécialité médicale

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

3/16

01/05/2024 17:26

Prescription de Topiramate hors AMM

4. Année de thèse : *

Une seule réponse possible.

- 1980
- 1981
- 1982
- 1983
- 1984
- 1985
- 1986
- 1987
- 1988
- 1989
- 1990
- 1991
- 1992
- 1993
- 1994
- 1995
- 1996
- 1997
- 1998
- 1999
- 2000
- 2001
- 2002
- 2003
- 2004
- 2005
- 2006
- 2007
- 2008
- 2009

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

3/16

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

4/16

- 2010
- 2011
- 2012
- 2013
- 2014
- 2015
- 2016
- 2017
- 2018
- 2019
- 2020
- 2021
- 2022

5. Vous travaillez actuellement à : *

Plusieurs réponses possibles.

- AP-HM
- CHS Valvert
- CHS Edouard Toulouse
- CHS Montperrin
- Autres

6. Avez-vous déjà prescrit du Topiramate hors des indications AMM (Epilepsie et Migraine *) ?

C'est-à-dire renouveler ou initier une prescription de Topiramate pour laquelle vous ne retrouviez pas d'indication AMM dans les ATCD du patient (épilepsies ou migraines) ?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non *Passer à la section 13 ()*.

7. Si oui, avez-vous déjà **initié** une prescription de Topiramate chez un patient dans une indication hors AMM ? *

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non

8. Si oui, pour quelle(s) indication(s) ? *

Plusieurs réponses possibles.

- Impulsivité
- Troubles psychotiques
- Troubles Shinzo-affectifs
- Troubles de l'humeur
- PTSD
- TOC
- Autre trouble anxieux
- Prise de poids suite à installation d'un anti psychotique
- Binge Eating Disorder
- Autre TCA
- Trouble de l'usage de l'alcool
- Trouble de l'usage du tabac
- Trouble de l'usage du cannabis
- Trouble de l'usage de la cocaïne
- Trouble de l'usage des amphétamines
- Trouble de l'usage aux opiacés
- Trouble de l'usage des benzodiazépines
- Achats compulsifs
- Jeux d'argent pathologiques
- Pathologie duelle
- Non concerné

Problèmes et alternatives

9. 1. Avez-vous déjà pris connaissance de manuels pharmaceutiques ou collèges d'expert qui recommandaient l'usage du Topiramate dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, plusieurs
- Oui, quelques uns
- Non, très peu

10. 2. Diriez-vous que le fait que le Topiramate soit un anti épileptique a joué un rôle dans votre décision de prescrire ce médicament dans cette/ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, beaucoup
- Oui, un peu
- Non

11. 3. Avez-vous déjà observé empiriquement, dans votre pratique personnelle, une efficacité du Topiramate dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
- Oui, parfois
- Non, rarement

12. 4. Diriez-vous que vous prescrivez du Topiramate en dernière intention dans cette/ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
- Oui, parfois
- Non, plutôt en première intention

13. 5. Diriez-vous que les traitements alternatifs au Topiramate dans cette/ces indications sont moins adéquats ?

Une seule réponse possible.

- Oui, tous
- Oui, certains
- Non, le Topiramate vient après l'échec des autres traitements

Objectifs : Efficacité

14. 1. Utilisez-vous les critères du DSM-V pour évaluer l'efficacité de vos prescriptions de Topiramate dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
- Oui, parfois
- Non, rarement

15. 2. Après quel délai interrompez-vous habituellement la prescription si l'effet souhaité est obtenu suite à l'introduction de Topiramate ?

Une seule réponse possible.

- 3 mois
- 6 mois
- 1 an
- 2 ans
- Jamais

16. 3. Après quel délai discontinuez-vous habituellement la prescription si aucune efficacité n'est relevée ?

Une seule réponse possible.

- 2 semaines - 1 mois
 1 mois - 6 semaines
 2 mois à 3 mois
 3 à 6 mois
 6 mois ou plus

Objectifs : Tolérance

17. 1. A quelle posologie initiez-vous habituellement le Topiramate dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- 15mg
 25 mg
 50mg
 75mg
 100mg

18. 2. A quelle fréquence augmentez-vous la posologie du Topiramate pour arriver à la dose efficace ?

Une seule réponse possible.

- Tous les jours
 Tous les 2 jours
 Tous les 3-4 jours
 Toutes les semaines

19. 3. Avez-vous déjà eu à ralentir la fréquence d'initiation du Topiramate pour cause d'effets indésirables trop marqués chez un patient ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

20. 4. Avez-vous déjà eu à arrêter le Topiramate pour cause d'effets indésirables trop marqués chez un patient ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

21. 5. Avez-vous déjà prescrit du Topiramate chez une femme en âge de procréer sous contraception oestro-progestative ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

Objectifs : Dosage

22. A quelle dose maximale avez-vous l'habitude de prescrire du Topiramate dans cette/ces indications ?

Plusieurs réponses possibles.

- 50mg
 100mg
 150mg
 200mg
 250mg
 300mg
 400mg
 500mg

Conséquences

23. Avez-vous déjà prescrit du Topiramate chez un patient dans cette / ces indications sans avoir la charge de son suivi par la suite ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

Compromis

24. Diriez-vous que les bénéfices attendus dépassent les potentiels risques pour la prescription de Topiramate dans cette /ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

Incertitudes

25. Diriez-vous que le niveau de preuve est haut dans la littérature pour la prescription de Topiramate dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, niveau 1
 Oui, niveaux < 1
 Non

Tolérance du risque

26. Travaillez-vous avec des pairs médecins prescrivant du Topiramate dans la / les mêmes indications ou hors AMM ?

Une seule réponse possible.

- Oui, plusieurs
 Oui, quelques un
 Non, très peu

Décisions liées et aspects légaux

27. 1. Diriez-vous que la prescription de Topiramate dans cette / ces indications est cohérente avec le reste de la prise en charge du patient d'un point de vue pharmacologique ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

28. 2. Recueillez-vous le consentement éclairé du patient par écrit avant une prescription de Topiramate hors AMM ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

29. 3. Informez-vous le patient que la prescription de Topiramate est hors AMM dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

30. 4. Notez-vous dans le dossier médical informatisé que la prescription de Topiramate est hors AMM dans cette indication et que vous en avez informé le patient ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

31. 5. Notez-vous sur vos prescriptions de Topiramate qu'elles sont hors AMM dans cette / ces indications ?

Une seule réponse possible.

- Oui, souvent
 Oui, parfois
 Non, rarement

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

13/16

32. 6. Avez-vous déjà inclus des patients dans un protocole de recherche en lien avec la prescription de Topiramate en Psychiatrie ou en Addictologie ?

Une seule réponse possible.

- Oui, plusieurs
 Oui, quelques un
 Non, très peu

Nouvelles règles de prescription pour les femmes en âge de procréer

Depuis le 2 novembre 2022, de nouvelles règles de prescription s'appliquent à l'initiation d'un traitement par Topiramate chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer. Depuis le 2 mai 2023, ces nouvelles règles s'appliquent également chez les femmes déjà en cours de traitement avant le 2 novembre 2022.

33. 1. Saviez-vous que la prescription initiale de Topiramate doit être réalisée et annuellement renouvelée par un neurologue ou un pédiatre ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

34. 2. Saviez qu'un accord de soin doit être co-signé par la patiente et le prescripteur initiale?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

<https://docs.google.com/forms/d/1R3fhwqFQKxyBB0Y9d15tPHp7KxHseFUNpwZvmKlck/edit>

14/16

35. 3. Saviez-vous que la délivrance de ce médicament en pharmacie est désormais conditionnée à la présentation de cette prescription initiale et de cet accord de soin ?

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

36. 4. Avez-vous déjà eu des patientes (femmes en âge de procréer) qui vous ont fait remonter un refus de délivrance du traitement prescrit à la pharmacie ?

Une seule réponse possible.

- Oui, plusieurs
 Oui, quelques unes
 Non, très peu

Remarques

37. Pour toute remarque, n'hésitez pas à remplir l'espace ci-dessous :



Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

Données agrégées sur 1an =

Parmi les personnes à =

**Nombre total de patients ayant eu au moins 1
prescription de Topiramate entre le 01/01/20-- au
31/12/20--**

Excluant

EPILEPTIQUES

MIGRAINEUX

Total Hors AMM

Caractéristiques Patients

Sexe Ratio

Nombre Homme

Nombre Femme

Age

Nombre de - de 15ans

Nombre entre 15 et 24ans

Nombre entre 25 et 34ans

Nombre entre 35 et 44ans

Nombre entre 45 et 54ans

Nombre entre 55 et 64ans

Nombre de + de 65ans

Diagnostic principal patients

Nombre de patients codés en date du 31/12/20--

F10 et apparentés

F11 et apparentés

F12 et apparentés

F13 et apparentés

F14 et apparentés

F15 et apparentés

F16 et apparentés

F17 et apparentés

F18 et apparentés

F19 et apparentés

F20 et apparentés

F21 et apparentés

F23 et apparentés

F25 et apparentés

F29 et apparentés

F30 et apparentés
F31 et apparentés
F32 et apparentés
F34 et apparentés
F39 et apparentés
F40 et apparentés
F41 et apparentés
F42 et apparentés
F43 et apparentés
F50 et apparentés
F51 et apparentés
F52 et apparentés
F60 et apparentés
F63 et apparentés
F69 et apparentés
F70 et apparentés
F71 et apparentés
F72 et apparentés
F73 et apparentés

Caractéristiques Topiramate

Initiation de Topiramate

Nombre d'initiation en extra

Nombre d'initiation en intra

Nombre de patients entrant dans l'année avec TPM

Sur ceux là (lignes 44 et 45)

Posologie d'initiation

Nombre de patients débutants a 25mg

Nombre de patients débutants a 50mg

Nombre de patients débutants a + de 50mg

Posologie maximale

Nombre de patients n'atteignant pas 100mg

Nombre de patients atteignant 100mg

Nombre de patients atteignants 200mg

Nombre de patients atteignants 300mg

Nombre de patients atteignants 400mg

Nombre de patients atteignants 500mg

Nombre de patients dépassants 500mg

X. Résumé

En Français

Titre : Prescription hors Autorisation de Mise sur le Marché de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie.

Introduction et contexte :

La prescription est à la fois un droit et un devoir pour le médecin. Dans le cas des prescriptions hors AMM, le rôle de prescripteur est d'autant plus complexe. Le Topiramate est un médicament anti épileptique prescrit hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie pour ses potentielles propriétés anti-impulsives. Récemment, de nouvelles recommandations ont été publiées concernant la prescription du Topiramate chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, nous nous sommes intéressés à la pratique de prescription hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie et à l'impact qu'auront les récentes recommandations publiées sur cette pratique.

Objectifs :

Décrire, de leur point de vue, les habitudes de pratique des médecins concernant la prescription hors AMM de Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie.

Décrire, en nombre total de patients, l'évolution et la fréquence de cette pratique ainsi que les caractéristiques des patients concernés et des prescriptions réalisées.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique, entre janvier et mars 2024, au sein de 4 établissements spécialisés en Psychiatrie et disposant d'offre de soins en Addictologie, appartenant au GHT des Hôpitaux de Provence. D'une part, nous avons diffusé un questionnaire adapté du cadre décisionnel « BRAvO » auprès des prescripteurs des établissements étudiés. D'autre part, nous avons rempli un tableau de données patients agrégées en collaboration avec les DIM des centres étudiés.

Résultats :

Nous avons obtenu les réponses de 32 médecins dont 23 prescripteurs de Topiramate. Elles nous ont permis de décrire les habitudes de pratiques des prescripteurs de Topiramate hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. L'impact des nouvelles recommandations est apparu comme faible sur leur pratique pour le moment.

Nous avons recueilli les caractéristiques de 120 patients, dont 38 en 2019 et 82 en 2023. Ceci a montré une tendance à l'augmentation des prescriptions de Topiramate entre la période antérieure à la pandémie de COVID-19 et la période postérieure. Les caractéristiques principales des patients concernés ont mis en évidence qu'il s'agit presque autant d'hommes que de femmes, souvent entre 25 et 55ans et atteints en majorité de trouble de l'humeur. Les posologies de Topiramate employées dépassent rarement 200mg.

Discussion :

Notre étude présente un sujet inédit et actuel. Elle possède certaines limites méthodologiques qui sont contrebalancées par l'intérêt des informations recueillies. Pour mieux décrire l'impact des dernières recommandations de mai 2023 sur la

prescription hors AMM du Topiramate en Psychiatrie et en Addictologie, il serait intéressant de rediffuser notre questionnaire dans quelques temps.

Conclusion :

Notre étude a permis de décrire la pratique de prescription de Topiramate dans des indications hors AMM en Psychiatrie et en Addictologie. Ce travail ouvre à une réflexion plus globale sur le rôle du prescripteur dans la médecine moderne.

Mots clés : Topiramate ; Prescription ; hors AMM ; Psychiatrie ; Addictologie

En Anglais

Title: Off-Label Prescription of Topiramate in Psychiatry and Addiction Medicine

Introduction and Background:

Prescription is both a right and a duty for physicians. In the case of off-label prescriptions, the role of the prescriber becomes even more complex. Topiramate is an antiepileptic medication prescribed off-label in Psychiatry and Addiction Medicine for its potential anti-impulsive properties. Recently, new recommendations have been published regarding the prescription of Topiramate in women of childbearing age. Therefore, we aimed to investigate the practice of off-label prescription of Topiramate in Psychiatry and Addiction Medicine and the impact of recent recommendations on this practice.

Objectives:

To describe, from their perspective, the practice habits of physicians regarding the off-label prescription of Topiramate in Psychiatry and Addiction Medicine.

To describe, in terms of total number of patients, the evolution and frequency of this practice as well as the characteristics of the patients and prescriptions involved.

Materials and Methods:

We conducted a multicenter descriptive study, between January and March 2024, in 4 specialized Psychiatry and Addiction Medicine institutions within the Hospitals of Provence Group. Firstly, we distributed a questionnaire adapted from the "BRAVO" decision-making framework to prescribers in the studied institutions. Secondly, we filled out a table of aggregated patient data in collaboration with the Medical Information Departments of the studied centers.

Results:

We obtained responses from 32 physicians, including 23 prescribers of Topiramate. These results allowed us to describe the practice habits of Topiramate prescribers off-label in Psychiatry and Addiction Medicine. The impact of the new recommendations appeared to be low on their practice for now. We collected the characteristics of 120 patients, including 38 in 2019 and 82 in 2023. This showed a trend towards an increase in Topiramate prescriptions between the period before the COVID-19 pandemic and the period after. The main characteristics of the patients involved highlighted that they

were almost equally men and women, often between 25 and 55 years old, and mostly affected by mood disorders. Topiramate dosages used rarely exceeded 200mg.

Discussion:

Our study addresses a novel and current topic. It has some methodological limitations that are balanced by the interest of the collected information. To better describe the impact of the latest recommendations from May 2023 on the off-label prescription of Topiramate in Psychiatry and Addiction Medicine, it would be interesting to redistribute our questionnaire in the future.

Conclusion:

Our study described the practice of prescribing Topiramate for off-label indications in Psychiatry and Addiction Medicine. This work opens up to a broader reflection on the role of the prescriber in modern medicine.

Keywords: Topiramate; Prescription; Off-Label; Psychiatry; Addiction Medicine

“ Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque. ”



