

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année.....

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

.....

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

.....

.....

.....

JURY

Président :

Membres :

.....

.....

.....

.....

.....

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAULT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 30 septembre 2022

*L'étudiant
Priscille LAUDE*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Aux membres du jury :

Tout d'abord je tiens à remercier Mme Marie-Claude VIAUD-MASSUARD d'avoir accepté de présider ma thèse, j'espère qu'elle vous sera riche d'enseignement. Merci pour votre temps et votre gentillesse.

Merci à Donjeta KRASNIQI pour ta lumière et ta bonne humeur. Je te remercie encore pour nos échanges et ton enseignement de la vie, tant professionnelle que personnelle. C'est un plaisir de conclure ma vie étudiante avec un dernier travail commun et un honneur de te garder en tant qu'amie.

Un grand merci à ma partenaire de pharmacie Solène MONTEILLER. Voilà mes 7 ans d'études qui se terminent avec cette thèse et tu es toujours à mes côtés. Merci pour tes conseils et ton éternel soutien, tant dans la rédaction de cette thèse que dans mon quotidien.

Enfin un immense merci à Joanna BENCHAYA qui a accepté de diriger cette thèse. Ce fut un grand plaisir de ranimer notre collaboration. Je te remercie encore pour ton enseignement, nos échanges et ta bienveillance dès notre rencontre. Je te souhaite le meilleur pour la suite ainsi qu'un grand bonheur dans ta nouvelle vie de maman.

J'ajoute également mes remerciements à Mme Nathalie TRIGNOL-VIGUIER pour sa disponibilité et sa relecture concernant l'usage du misoprostol dans l'IVG. Nos échanges ont été très enrichissants et ont facilité la rédaction de cette partie. Merci également pour votre accueil et votre hospitalité lors de la soutenance orale.

A ma famille :

Je remercie en tout premier ma plus grande supportrice : ma petite maman. Quelle bonne idée d'être restées à la présentation des études de pharmacie il y a de ça 8 ans. Tu as toujours cru en moi et même dans les moments difficiles tu as voulu faire passer ma réussite avant le reste. Cette thèse est pour toi.

Je remercie également mon père et Anne, pour votre implication dans mes études et dans mon entrée dans la vie professionnelle. J'ai pu obtenir des postes épanouissants qui font qui je suis et où j'en suis aujourd'hui.

Un merci particulièrement chaleureux pour ma sœur Domitille, ma sœur Lucille et mon frère Matthis. Je prends un malin plaisir à rédiger des pages que vous ne comprenez pas et pourtant je sais qu'au fond vous en êtes fiers. Je place ici pour vous le mot "totipotence". Une pensée également pour Hélène et Sophie.

A Mr Thibault VIGUIER :

Je commencerai étonnement par te remercier pour ta tolérance. Tu as fait preuve de patience avec moi et tu n'as jamais cessé de m'encourager. J'espère que tu es fier de ce que je rends ici et de la pharmacienne que je suis. J'ai très hâte de découvrir tes talents de thésard le moment venu.

Et bien d'autres :

Je tiens à remercier toutes les personnes qui font le déplacement pour assister à ma soutenance de thèse. Je suis ravie de partager ce moment avec vous. Enfin merci à ceux qui ont marqué mes études et mes stages, ces personnes que je prends plaisir à qualifier aujourd'hui "d'ami". Je souhaite le meilleur à chacun et pour les concernés bon courage pour votre thèse.

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	7
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures et des tableaux	12
Introduction.....	14
I. Mise sur le marché d'un médicament.....	15
a. Autorisation de Mise sur le Marché	15
b. Les limites des études cliniques.....	16
c. Le post-AMM	20
d. Les usages non-conformes	22
II. Les directives des signalements des usages non-conformes	22
a. L'identification des signaux	23
i. Par la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie	23
ii. Par le recueil des signalements d'usages médicamenteux non-conformes	24
b. Le signalement des usages non-conformes	24
c. L'analyse de risque	26
d. La prise de mesures	26
i. Limiter l'usage non-conforme	26
ii. Rendre l'usage conforme	29
iii. L'accès précoce aux médicaments	29
Cas pratiques de signalements.....	31
I. L'affaire du Médiator®	31
a. Contexte.....	31
b. Signalement	37
c. Mesures prises.....	40

d. Evaluation / Discussion.....	41
II. Le baclofène dans l'alcoolodépendance	42
a. Contexte.....	42
b. Signalement	43
c. Mesures prises.....	44
d. Résultats	48
e. Evaluation / Discussion.....	51
III. La prégabaline et ses abus.....	54
a. Contexte.....	54
b. Signalement	55
c. Mesures prises.....	58
d. Résultats	59
e. Evaluation / Discussion.....	59
IV. Le misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse	61
a. Contexte.....	61
b. Signalement et mesures prises.....	65
c. Evaluation / Discussion.....	70
CONCLUSION	72
Bibliographie	76
Liste des annexes.....	86
Annexe 1 : Modèle de formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site internet de l'ANSM.	87
Annexe 2 : Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non-conforme de médicament _ Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques disponible sur le site de l'ANSM.	91
Annexe 3 : Pages 28-29 extraites de la revue Prescrire numéro 13.	97

Annexe 4 : Protocole de la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants _ version 3 du juillet 217.	99
Annexe 5 : Lettre aux professionnels de santé concernant les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques) distribuée par l'ANSM le 5 mai 2021.	103
Annexe 6 : Mémo pratique sur l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse à domicile.	105

Liste des abréviations

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation collective

ATUei : Autorisation Temporaire d'Utilisation d'extension d'indication

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BPV : Bonnes Pratiques de pharmacoVigilance

CAPTV : Centre AntiPoison et Toxicovigilance

CCTV : Comité de Coordination de Toxicovigilance

CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CMDh : *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de la Santé Publique

CSST : Comité Scientifique Spécialisé Temporaire

DCI : Dénomination Commune Internationale

DHPC : *Direct Healthcare Professional Communications*

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

EMA : *European Medicines Agency*

GABA : Acide Gamma AminoButyrique
GVP : *Good Vigilance Practice*
HAS : Haute Autorité de Santé
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IPPHS : *International Primary Pulmonary Hypertension Study*
IVG : Interruption Volontaire de Grossesse
MARR : Mesure Additionnelle de Réduction du Risque
MMR : Mesure de Minimisation du Risque
OCDS : *Obsessive Compulsive Drinking Scale*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSIAP : Ordonnances Suspectes – Indicateurs d’Abus Possible
PECT : Prise En Charge Temporaire
PGR : Plan de Gestion de Risque
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d’Information
PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PUI : Pharmacie à Usage Interne
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RR : Risque Relatif
RTU : Recommandation Temporaire d’Utilisation
SA : Semaine d’Aménorrhée
SMR : Service Médical Rendu
SNIRAM : Système National Inter-Régime de l’Assurance Maladie
URCAM : Union Nationale des Caisses d’Assurance Maladie

Liste des figures et des tableaux

Tableau 1 : Les différents niveaux et leurs interprétations du SMR et de l'ASMR.

Figure 1 : Schéma illustrant les différentes phases des essais cliniques et leurs spécificités.

Figure 2 : Augmentation des risques d'effets indésirables lors des utilisations d'un médicaments hors-AMM selon l'ANSM.

Figure 3 : Exemple de carte patient dans le cadre de la prévention des erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate per os.

Figure 4 : Exemple de pictogramme présent sur le conditionnement du médicament en cas de contre-indication ou mise en garde en cas de grossesse.

Figure 5 : Réforme des accès dérogatoires aux médicaments

Figure 6 : Photo de la spécialité Mediator® 150 mg.

Figure 7 : Schéma illustrant l'analogie des structures chimiques entre les différentes substances de la famille des fenfluramines.

Figure 8 : Frise chronologique de l'évolution des indications autorisées pour le Médiator et des événements importants liés.

Figure 9 : Boîte de Lioresal® 10 mg.

Figure 10 : Boîtes de Baclocur®, différents dosages.

Figure 11 : Évolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre.

Figure 12 : Boîte de Lyrica® 75 mg boîte de 56 comprimés.

Figure 13 : Illustration de l'augmentation du nombre de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné selon les données de l'ANSM ainsi que l'augmentation de la part que prennent les cas concernant la prégabaline parmi les notifications au CEIP-A.

Figure 14 : Schéma et rappel de prise des médicaments et de suivi dans le protocole de l'IVG médicamenteuse disponible dans le guide de l'IVG à l'attention des femmes.

Figure 15 : Boîte de Mifégyne® 600 mg.

Figure 16 : Boîte de Cytotec® 200 µg.

Figure 17 : Boîte de MisoOne® 400 µg.

Figure 18 : Schéma des recommandations de mars 2021 de la HAS sur la prise en charge de l'IVG.

Figure 19 : Tableau des recommandations nationales et internationales sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses en ville jusqu'à 9 SA.

Introduction

La pharmacovigilance a pour objet la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré [1]. La surveillance concerne en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits, conformément aux termes de leur autorisation de mise sur le marché ou toute autre utilisation (de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de perte d'efficacité, d'exposition durant la grossesse et l'allaitement, de suspicion de transmission d'agent infectieux, de contrefaçons, d'interaction médicamenteuse et les expositions professionnelles). La pharmacovigilance repose sur le signalement des professionnels de santé, des industriels, des patients et des associations de patients, sur la réalisation d'études concernant la sécurité d'emploi des médicaments et sur la prise de mesures correctives et préventives.

Cette discipline s'exerce sur tous les médicaments à usage humain, obtenus avec ou sans ordonnance. Certains produits peuvent faire l'objet d'une surveillance spécifique lorsque des données complémentaires sur leur utilisation à long terme sont demandées. La pharmacovigilance constitue une garantie qui s'exerce tout au long de la vie du médicament, dès les essais cliniques et après la mise sur le marché. Elle est dirigée à l'échelle européenne par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) coordonne la surveillance au niveau national, secondée par des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Enfin les professionnels de santé, les entreprises du médicament et les patients sont les acteurs majeurs du système de pharmacovigilance.

Tout effet indésirable ou situation particulière telle que l'utilisation des produits en dehors des termes de leur autorisation, d'une exposition au cours de la grossesse ou de mésusage, fait l'objet d'un cas de pharmacovigilance. La déclaration de ces cas est obligatoire pour certains professionnels de santé (médecins, sage-femmes, chirurgiens-dentistes et pharmaciens) et possible pour les autres professions médicales ou paramédicales ainsi que pour les patients ou associations agréées de patients. Cette déclaration se fait auprès du CRPV auquel l'individu est rattaché, auprès du laboratoire exploitant ou directement à l'ANSM. Ces déclarations sont essentielles pour faire progresser les connaissances sur les médicaments et

ainsi maintenir la sécurité des patients. Ces derniers sont au cœur de toutes les décisions prises par le système de pharmacovigilance.

Nous analyserons les réflexions autour du bon usage du médicament, à savoir une utilisation conforme ou non à son autorisation de mise sur le marché. Nous commencerons par expliquer le contexte réglementaire qui encadre la mise sur le marché d'une spécialité, par définir la notion d'usage non-conforme et expliciter le déroulement d'un signalement. Ensuite nous verrons à travers quatre exemples distincts, quels sont les apports des signalements des usages non-conformes.

I. Mise sur le marché d'un médicament

a. Autorisation de Mise sur le Marché

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) constitue un prérequis nécessaire à la commercialisation de toute spécialité pharmaceutique. En France elle est délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé à la suite d'un examen de la balance bénéfice/risque du produit. Cette analyse intègre trois critères :

- La démonstration de l'efficacité du produit au regard des indications visées, du profil des patients auxquels il est destiné et de la posologie recommandée ;
- La tolérance du produit c'est-à-dire les effets indésirables prévisibles et leurs fréquences respectives, recueillis au moment des essais cliniques et non cliniques ;
- La qualité chimique, biologique et microbiologique du médicament ainsi que la qualité des procédés de fabrication.

L'AMM est délivrée pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée. Des modifications peuvent être réalisées par le laboratoire (changement de composition, extension d'indication) ou être imposées par les autorités compétentes (introduction d'un nouvel effet indésirable). Une autorisation de l'ANSM est nécessaire avant leur application.

Des mesures sont prises pour encadrer le bon usage du médicament (c'est-à-dire en accord avec l'AMM) dès sa mise sur le marché. Il s'agit des informations relatives aux

conditions de prescription et de délivrance que l'on retrouve dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice et le conditionnement.

La Haute Autorité de Santé (HAS) est chargée d'évaluer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). L'évaluation du SMR est basée sur la gravité de la pathologie, l'efficacité et la tolérance du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt pour la santé publique. Quatre niveaux se distinguent et justifient le remboursement ou non par la collectivité. Le niveau d'ASMR définit le progrès thérapeutique apporté par un médicament et permet au laboratoire de négocier le prix de sa spécialité remboursable [2].

Niveaux de SMR	Interprétations	Niveaux d'ASMR	Interprétations
Majeur ou Important	Remboursement à 65%	Niveau I	Progrès thérapeutique majeur
Modéré	Remboursement à 30%	Niveau II	Progrès thérapeutique important
Faible	Remboursement à 15%	Niveau III	Progrès thérapeutique modéré
Insuffisant	Absence de remboursement	Niveau IV	Progrès thérapeutique mineur
		Niveau V	Absence de progrès thérapeutique

Tableau 1 : Les différents niveaux et leurs interprétations du SMR et de l'ASMR. Source : has.fr

b. Les limites des études cliniques

Pour toutes les spécialités pharmaceutiques, la réalisation d'études cliniques est indispensable pour déterminer les critères précédemment cités (efficacité, tolérance et

qualité). Elles sont précédées des études pré-cliniques réalisées in-vitro puis chez l'animal afin de déterminer le mécanisme d'action et tester l'efficacité avant les essais sur l'Homme d'une nouvelle spécialité. Ainsi grâce aux connaissances acquises sur les organes cibles et des doses toxiques, ces études permettent de définir la dose non toxique à essayer chez l'Homme.

QUEL EST LE RÔLE DE LA RECHERCHE CLINIQUE ?

Les trois phases d'essais sont des étapes incontournables car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament.

Elles sont complétées d'études dites « post-AMM » (phase IV), car intervenant après la mise sur le marché du médicament. Elles évaluent le médicament dans la vraie vie, c'est-à-dire lorsqu'il est prescrit à grande échelle.



	OBJECTIFS	DURÉE	EFFECTIFS	RÉSULTATS
PHASE I	<ul style="list-style-type: none"> • Sécurité du médicament • Etude du devenir dans l'organisme 	De quelques jours à quelques mois	Petit nombre de volontaires	70 % des produits expérimentés franchissent le cap des essais de phase I
PHASE II	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité du produit • Détermination de la posologie optimale 	De quelques mois à 2 ans	Petits groupes homogènes de patients (de 10 à 40)	1/3 des produits testés franchissent le cap des essais de phases I et II
PHASE III	<ul style="list-style-type: none"> • Etude du rapport bénéfice/risque • Comparaison avec les traitements existants s'ils existent 	1 an ou plus	Plusieurs centaines de malades	De 70 à 90 % des médicaments entrant en phase III sont retenus pour une demande d'AMM
PHASE IV	<ul style="list-style-type: none"> • Essais réalisés une fois le médicament autorisé • Meilleure tolérance du médicament 		Nombre de patients souvent important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes)	Evaluation de la tolérance à grande échelle : détection d'effets indésirables très rares, non détectés en phase d'essais

Source : Leem

Figure 1 : Schéma illustrant les différentes phases des essais cliniques et leurs spécificités.

Source : leem.org

Les études cliniques s'organisent en quatre phase avec des objectifs et des méthodes bien définis. La phase I est la première administration à l'Homme. Elle ne concerne qu'un petit nombre de volontaires sains et est de courte durée. Les objectifs sont d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique de la molécule - l'étude du devenir du médicament dans l'organisme - et sa pharmacodynamie - l'étude de son mécanisme d'action pharmacologique et les relations

effets-doses et effets-concentrations plasmatiques. A la fin de cette phase I, le mode d'administration est validé, les potentiels métabolites sont identifiés et la gamme de doses tolérées est établie. Ni la présence d'un effet thérapeutique ni une interaction de la cinétique ou de la tolérance avec la pathologie ne sont alors connue. La phase II étudie l'efficacité thérapeutique chez un petit groupe malade. La durée des études est plus ou moins longue selon les pathologies étudiées. Un premier rapport bénéfice/risque est estimé à l'aide du seuil d'efficacité (la dose minimale active) et du seuil d'intolérance (la dose maximale tolérée sans effet indésirable). La phase III s'étend à un plus grand nombre de malades et a de multiples objectifs. Elle étudie l'efficacité et la tolérance du médicament à plus long terme et le compare à un médicament de référence s'il en existe sinon à un placebo. La balance bénéfice/risque est définitivement évaluée, la ou les indication(s) et la ou les posologie(s) sont également fixées. La finalité de la phase III est d'obtenir l'AMM. Enfin la phase IV aussi appelée phase post-AMM est basée sur des études pharmaco-épidémiologiques pour analyser les conditions habituelles de prise en charge et développer les connaissances sur le médicament. Le suivi à long terme d'un très grand nombre de patients permet d'étudier les effets secondaires rares et les complications tardives [3].

Le recours aux études cliniques est nécessaire mais présente diverses limites.

Tout d'abord la population étudiée est sélectionnée et standardisée. Par conséquent, les connaissances sont limitées pour les populations spécifiques (les âges extrêmes, les femmes enceintes et allaitantes ou les patients à certains stades de la maladie). Les situations particulières comme les interactions médicamenteuses potentielles sont également peu décrites.

La durée des études cliniques, relativement courte, est une autre limite. Ainsi, les effets indésirables les moins fréquents ou survenant tardivement risquent de ne pas être détectés. De plus, lors d'un usage prolongé, des informations supplémentaires sont recueillies. La durée des essais cliniques ne permet donc pas toujours de détecter un phénomène de dépendance au traitement ou des effets sur le long terme comme les risques tératogènes ou cancérogènes.

D'autre part, lors d'un essai clinique, les patients et les prescripteurs sont encadrés ; cela renforce l'observance et le bon usage du médicament. En vie réelle, sans ce cadre strict, il est courant d'observer une moins forte adhésion du patient à son traitement. De grandes

différences entre les effets observés lors du développement clinique et ceux retrouvés lors de l'usage réel peuvent alors être retrouvées.

Certaines pathologies sont peu ou mal connues. Pour ces patients la prise en charge est difficile car il n'existe souvent aucun traitement spécifique et la mise en place d'essais cliniques est longue et exigeante. Les prescripteurs se trouvent parfois dans l'obligation de prescrire des produits en dehors de leur AMM afin de ne pas laisser un patient sans prise en charge. Il en est de même face à un patient en échec thérapeutique. Même si la maladie est connue, une fois toutes les lignes thérapeutiques essayées, il arrive que le patient ne présente pas d'amélioration. Le professionnel de santé est parfois dans l'obligation de sortir de la réglementation pour proposer des produits de dernière chance. Dans ces deux cas le prescripteur s'appuie sur les alternatives thérapeutiques utilisées dans d'autres pays, sur des données de la littérature, des molécules encore en cours de développement ou des médicaments approuvées dans d'autres indications.

Enfin, certaines formes pharmaceutiques ne sont pas étudiées lors des essais cliniques. Ainsi les données concernant les formes pharmaceutiques destinées à la population pédiatrique notamment ne sont pas disponibles car cette population est exclue des études cliniques pour des raisons éthiques essentiellement et donc du développement galénique. Par ailleurs, dans l'utilisation en vie réelle, certains patients ayant des difficultés à avaler coupent ou broient les comprimés ou ouvrent les gélules. Des interactions avec des boissons ou de la nourriture peuvent également avoir lieu. Ces usages n'ayant pas été étudiés dans l'AMM, l'efficacité du produit et la sécurité du patient ne peuvent être assurées. En effet, certains principes actifs sont sensibles à l'oxygène, à la lumière ou au contact avec de la nourriture. Le broyage peut diminuer leur activité et donc leur efficacité, c'est le cas par exemple de la rosuvastatine qui est sensible à la lumière et à l'oxygène [4]. Les comprimés ou gélules gastro-résistants sont enrobés d'un pelliculage protecteur, dont l'objectif est de protéger la substance des dégradations par les enzymes gastriques et permettre une libération plus progressive. Un écrasement de ce type de médicament dégrade l'enrobage rendant possible la métabolisation rapide du principe actif par les enzymes de l'estomac. Deux conséquences sont possibles : la substance active n'atteint pas sa cible induisant une inefficacité thérapeutique ou la métabolisation rapide mène à un surdosage et une possible toxicité liée. Il en est de même pour les gélules dont le contenu est protégé par l'enveloppe. A l'inverse, la

gélule ou le pelliculage permettent parfois de protéger les muqueuses des parois buccales ou de l'œsophage des substances médicamenteuses irritantes. Le broyage ou l'ouverture de l'enveloppe entraîne un risque d'irritation des muqueuses. Ces scénarios peuvent représenter une perte de chance pour le patient voire même un danger [5].

c. Le post-AMM

Une fois la spécialité mise sur le marché, le laboratoire exploitant doit assurer une surveillance de ses effets dans les conditions d'usage réel (à différencier du cadre contrôlé des essais cliniques). Il s'assure du bon usage du médicament et de la sécurité du patient. Cette surveillance obligatoire tout au long de la vie du médicament permet un recueil important de données manquantes. L'usage sur des périodes prolongées (des années pour certains traitements) peut alors être étudié, de nouveaux effets indésirables peuvent être observés et des interactions médicamenteuses ou alimentaires peuvent survenir.

De plus certaines spécialités sont mises sur le marché précocement (avant l'obtention des données complètes de tolérance ou d'efficacité si les résultats des analyses intermédiaires sont satisfaisants par exemple) dans le but de couvrir un besoin thérapeutique urgent. Il s'agit essentiellement de la prise en charge de pathologies peu répandues dont l'arsenal thérapeutique est restreint ou de maladies émergentes comme c'est le cas pour le COVID-19. Les essais cliniques peuvent mettre en évidence des effets indésirables imprévisibles et il est nécessaire de déterminer le lien de causalité ou la fréquence lors d'un usage en vie réelle avec un plus grand nombre de patients. Ces traitements obtiennent une AMM afin d'être disponible pour le patient, mais l'ANSM impose au laboratoire de mettre en place des mesures spécifiques inscrites dans le Plan de Gestion des Risques (PGR). Ce dernier est défini dans le module V des *Good Pharmacovigilance Practice* [6] (GVP, soit les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance à l'échelle européenne). Le PGR est un outil participant à la surveillance d'un médicament. Il aide à prévenir ou diminuer le risque de survenue d'un effet indésirable. Le PGR doit être validé par l'autorité nationale. Il comporte :

- La spécification du risque : l'identification ou la caractérisation du profil de sécurité du médicament, en accentuant sur les risques importants identifiés, les risques

importants potentiels ou les informations manquantes ; mais aussi en accentuant sur les risques qui doivent être gérés de manière proactive ou davantage étudiés.

- Le plan de pharmacovigilance : la planification des activités de pharmacovigilance pour caractériser et quantifier les risques cliniques observés et pour identifier de nouvelles réactions indésirables.
- Le plan de minimisation du risque : la planification et l'implémentation des Mesures de Minimisation du Risque (MMR), incluant l'évaluation de l'efficacité de ces activités. Les MMR seront revues plus tard dans une autre partie.

Les données recueillies grâce au PGR sont analysées régulièrement. Le PGR est susceptible d'évoluer en conséquence tout au long de la vie du médicament et peut impacter sa balance bénéfice/risque ainsi que sa place sur le marché.

Le post-AMM repose essentiellement sur la détection de signaux rendu possible par la déclaration des cas de pharmacovigilance par les professionnels de santé ou les patients. Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) est le comité européen responsable de l'évaluation et de la surveillance de la sécurité des médicaments à usage humain. Il est chargé d'évaluer tous les aspects de la gestion des risques notamment la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication du risque d'effets indésirables, de la conception et de l'évaluation des études de sécurité post-AMM et enfin de l'audit de pharmacovigilance. Ainsi le PRAC fournit des recommandations sur les questions relatives aux systèmes de pharmacovigilance et de gestion des risques, y compris le contrôle de leur efficacité [7]. C'est sur la base des recommandations du PRAC que le *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) et le *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) s'appuient pour élaborer leurs avis sur le maintien, la modification ou la suspension d'une autorisation de mise sur le marché [8]. L'ANSM ainsi que les laboratoires pharmaceutiques exploitant des spécialités, ont également leur rôle à jouer dans la détection des signaux de pharmacovigilance. Des portails de déclaration sont mis à disposition des patients et des professionnelles de santé sur les sites internet des laboratoires ainsi que sur le site de l'ANSM. Les remontées d'information peuvent se faire en remplissant le formulaire type, par mail ou par téléphone [Annexe 1]. Les contacts se retrouvent facilement sur les sites internet, les notices et les boîtes de médicament.

Ainsi la phase IV ou phase post-AMM (une fois la spécialité commercialisée) est importante dans la vie du médicament. Elle permet le recueil de nombreuses données bénéfiques au bon usage de la spécialité et à la sécurité du patient. Les textes réglementaires sont régulièrement mis à jour et la balance bénéfice/risque est constamment réévaluée, guidant les autorités sanitaires sur le maintien ou non d'un médicament sur le marché.

d. Les usages non-conformes

L'usage non-conforme est une utilisation du produit en dehors des informations validées dans l'AMM. Cela peut concerner l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration ou la posologie etc.

Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPV) [9] distinguent deux types d'usage, jugés appropriés ou non :

- Le mésusage est un usage non-conforme aux termes de l'autorisation, de l'enregistrement ou d'une recommandation temporaire d'utilisation ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques, intentionnel dans un but médical et inapproprié (sans données justifiant la pertinence de l'usage ou détourné à usage récréatif).
- L'usage hors-AMM est un usage non-conforme à une autorisation ou une recommandation temporaire d'utilisation ou un enregistrement, intentionnel dans un but médical et approprié au regard des données acquises de la science (lié au mécanisme d'action, à des données bibliographiques ou des indications dans d'autres pays).

II. Les directives des signalements des usages non-conformes

Tout usage non-conforme expose le patient à un surrisque potentiel. C'est pourquoi l'ANSM porte une attention particulière à leurs signalements.

D'après le Code de la Santé Publique (CSP) « L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son AMM et, le cas échéant, de ses autorisations ou cadres de prescription compassionnelles, de son enregistrement ou de son autorisation d'importation parallèle. Elle

prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions non-conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'ANSM. » [10]

Les usages non-conformes entrent dans le scope de la pharmacovigilance. Ils doivent être déclarés obligatoirement par tous les professionnels de santé concernés (médecin, pharmacien, sage-femme, chirurgien-dentiste) dès qu'ils en ont connaissance. Les patients ou associations de patients ont la possibilité de déclarer les cas via un portail publique accessible via le site signalement-sante.gouv.fr [11]. Dans les deux cas la déclaration peut se faire auprès du laboratoire exploitant ou auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance dont le déclarant dépend.

a. L'identification des signaux

L'ANSM estime qu'une utilisation hors-AMM entraîne une augmentation de 50 % des risques d'effet indésirable [12]. Une surveillance apparaît donc primordiale pour assurer la sécurité du patient. Cette veille a pour objet de connaître l'utilisation des médicaments en vie réelle, à différencier du cadre strict et sélectif lors des études cliniques. Elle permet de détecter, quantifier et évaluer les possibles conséquences des usages non-conformes.

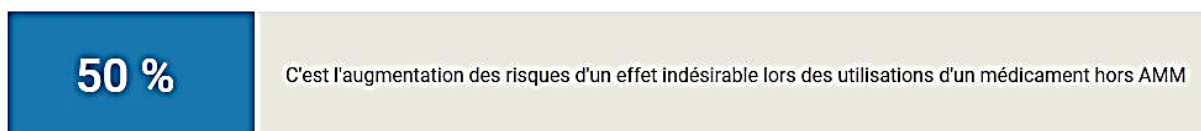


Figure 2 : Augmentation des risques d'effets indésirables lors des utilisations d'un médicaments hors-AMM selon l'ANSM. Source : ansm.sante.fr

i. Par la réalisation d'études de pharmaco-épidémiologie

Le groupement d'intérêt scientifique EPI-PHARE est une structure publique indépendante en épidémiologie des produits de santé. Il réalise, pilote et coordonne les études de pharmaco-épidémiologie c'est-à-dire l'étude sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et des risques des médicaments. Ces études permettent également d'identifier précocement et précisément les risques liés aux produits de santé, de confirmer un signal d'alerte, de le quantifier et ainsi éclairer les décisions des autorités compétentes en matière de sécurité sanitaire.

ii. Par le recueil des signalements d'usages médicamenteux non-conformes

Cette surveillance - via le recueil de signalement d'usage médicamenteux non-conforme - permet d'identifier les situations de mésusage et de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation de leur impact sur la santé publique. L'objectif est de mettre en place des mesures adaptées pour prévenir ou réduire le risque lié à cet usage.

Les signalements recueillis par l'ANSM proviennent de sources multiples :

- Le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance qui recueille les notifications d'usage non-conforme avec effets indésirables ;
- Les associations de patients ou d'usagers du système de santé ainsi que les organisations représentatives de professionnels de santé ;
- Les échanges que l'ANSM entretient avec ses partenaires institutionnels et notamment l'Assurance Maladie ;
- Les activités de surveillance et d'évaluation de l'ANSM ;
- Les industriels, qui doivent surveiller et collecter des informations sur l'usage des médicaments dont ils sont responsables et en informer l'ANSM.

b. Le signalement des usages non-conformes

Le CSP mentionne qu'une entreprise qui exploite une spécialité « fournit au directeur de l'ANSM toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment [...] les données concernant toute utilisation du médicament non-conforme aux termes de l'AMM et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné » [10]. Ce signalement s'additionne aux autres dispositions prévoyant la transmission d'informations sur l'usage réel des médicaments par exemple dans le cadre d'un PGR ou d'un rapport périodique de sécurité.

Le signalement ne concerne que les usages médicamenteux non-conformes intentionnels et dans un but médical constatés sur le territoire national, non préalablement identifiés et ne faisant pas déjà l'objet de mesures spécifiques. Le guide à l'intention des entreprises [13] [Annexe 2] rédigé par l'ANSM distingue trois catégories :

- L'usage médicamenteux non justifié, pour lequel le rapport bénéfice/risque n'est pas connu ou n'est pas jugé positif, et qui présente un risque pour la santé des patients en termes de sécurité d'emploi ou de perte de chance ;
- L'usage faisant l'objet d'un développement mais qui n'est pas encore autorisé sur la base d'un rapport bénéfice/risque démontré positif, même si des études sont encore en cours à cette fin ;
- La situation où l'usage répond à un besoin médical et pour lequel un développement complémentaire (par la mise en place d'études ou des recherches bibliographiques) susceptible d'aboutir à une nouvelle AMM ou à une modification de l'AMM existante devrait être envisagé.

Depuis le 14 mars 2022, la déclaration d'usage non-conforme doit être réalisée uniquement avec l'application Démarches Simplifiées [13]. Lors du signalement, le laboratoire doit fournir de multiples informations. Tout d'abord des informations administratives concernant le laboratoire, la (les) substance(s) active(s), la (les) spécialité(s) et le statut réglementaire. Ensuite une description de l'usage non-conforme (s'il s'agit d'un usage hors indication ou hors modalités d'utilisation), le contexte clinique (indication, s'il s'agit d'une situation particulière ou d'une maladie rare), les caractéristiques des patients, le profil des prescripteurs, les modalités d'utilisation du médicament, les sources et le contexte de la remontée de l'information (par un professionnel de santé, un particulier, veille bibliographique, information médicale) et enfin le fondement éventuel de l'usage non-conforme (recommandations, publications scientifiques, autorisations à l'étranger).

Un signalement spécifique est requis pour chaque pratique identifiée, et non pour chaque cas individuel. Par conséquent une même molécule peut être à l'origine de plusieurs usages non-conformes et un même usage peut être retrouvé avec plusieurs molécules. Le signalement réalisé par les entreprises comporte la description de l'usage non-conforme, les conclusions de l'analyse de risque et les mesures correctives déjà entreprises ou envisagées. L'ANSM va par la suite analyser et valider ces propositions ou demander des mesures complémentaires si elles sont jugées insuffisantes. En recoupant les rapports reçus des différents laboratoires, l'ANSM peut envisager de prendre des mesures pour limiter ces usages à une plus grande échelle en élargissant la cible des mesures correctives (médecins

généralistes ou spécialistes, pharmaciens, patients) ou en augmentant le nombre de spécialités concernées (une famille dont la chimie ou le mécanisme d'action est similaire).

c. L'analyse de risque

L'identification d'un usage non-conforme redondant, concernant des patients à risque, une population fragile ou impliquant une maladie rare, mène à une analyse de risque. Cela consiste en une estimation du nombre de patients concernés (les patients exposés ou à défaut les patients cibles) ainsi que la part qu'ils représentent dans la population totale traitée par le médicament. Une synthèse des données existantes est réalisée à partir des informations disponibles dans la littérature, lors de congrès, dans les bases de pharmacovigilance, ainsi que les expériences à l'étranger. Un autre critère à prendre en compte est l'impact de cet usage sur la santé publique. L'ensemble de ces informations permet de conclure sur une balance bénéfice/risque estimée et décider de la nécessité ou non de prendre des mesures adéquates.

d. La prise de mesures

À la suite de l'analyse de risque, deux options sont envisageables. Si la balance bénéfice/risque est négative cela constitue un signal de pharmacovigilance et il faudra prendre des mesures pour limiter l'usage non-conforme. A l'inverse si la balance apparaît positive, l'usage est potentiellement approprié et des démarches pourront être entamées pour rendre l'usage conforme.

i. Limiter l'usage non-conforme

Lorsque l'usage non-conforme apparaît comme risqué pour le patient ou que son impact est négatif sur la santé publique, des mesures doivent être prises afin de limiter voire éliminer la déviation de l'AMM. De nombreux outils appelés Mesures Additionnelles de Réduction du Risque (MARR) sont mis à disposition des laboratoires pour encadrer et diminuer ces risques. Le module XVI des GVP [14] définit les MARR comme des activités supplémentaires de minimisation des risques appliquées lorsqu'elles sont jugées essentielles pour une utilisation sûre et efficace du médicament. Elles ont pour finalité d'aider à la sélection des patients ainsi qu'à l'exclusion des personnes dont l'utilisation est contre-indiquée, elles appuient la surveillance des risques importants et conseillent sur la prise en charge des effets indésirables.

Elles peuvent également vouloir réduire le risque d'erreur médicamenteuse ou assurer la bonne administration du produit lorsque les informations du RCP ou de la notice ne suffisent pas. Les outils supplémentaires de MARR sont décrits ci-après.

Si la déviation a lieu lors de la prescription de la spécialité, une communication est faite auprès des prescripteurs concernés. Les *Direct Healthcare Professional Communications* (DHPC) sont des lettres aux prescripteurs au sujet d'un médicament, rédigées par le(s) laboratoire(s) exploitant(s) et validées par l'ANSM. Parfois il s'agit seulement d'un rappel sur les conditions de prescription (la posologie, la population cible) mais il est également possible d'informer sur de nouvelles données recueillies lors de l'analyse de risque. A cela peuvent s'ajouter des guides pour les professionnels de santé. Ils peuvent contenir une liste d'éléments à vérifier lors de la prescription afin de s'assurer que celle-ci est appropriée, une sensibilisation aux symptômes spécifiques signalant un effet indésirable surveillé (informations à transmettre au patient) ou des spécificités lors de la prescription ou l'administration du médicament.

Le patient, en tant qu'acteur majeur dans l'utilisation du médicament, est également impliqué dans les outils de minimisation des risques. Les laboratoires peuvent mettre en place des guides pour les patients permettant de les sensibiliser sur des signes et symptômes spécifiques d'un effet indésirable et de la conduite à tenir s'ils surviennent. Cela peut être un rappel sur la bonne administration de son médicament tel qu'un journal de dose ou des illustrations pour l'utilisation d'un dispositif médical. Une carte-patient peut être développée. Elle contient les informations clés sur le bon usage du médicament (les interactions possibles mettant la vie du patient en danger, la conduite à tenir en cas d'urgence) et doit être détenue continuellement par le patient. Elle se présente sous un format de poche et peut être transmise aux professionnels de santé à tout moment.

<p>Nom :</p> <p>Prénom :</p> <p>Présentation de méthotrexate :</p> <p>Jour de la semaine pour administration :</p> <p>Cachet médecin/pharmacien :</p>	<h2>CARTE PATIENT</h2> <p>CETTE CARTE PATIENT EST EXCLUSIVEMENT DESTINÉE AUX PATIENTS QUI UTILISENT UN MÉDICAMENT À BASE DE MÉTHOTREXATE POUR :</p> <ul style="list-style-type: none"> LE PSORIASIS DE L'ADULTE ET POUR LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ACTIVE. <p style="text-align: right;">2019-0014185a</p>
<p>SI VOUS UTILISEZ DU MÉTHOTREXATE POUR L'UNE DES INDICATIONS MENTIONNÉES CI-CONTRE, VOUS DEVEZ PRENDRE LE MÉTHOTREXATE UNE FOIS PAR SEMAINE SEULEMENT.</p> <p>Inscrire ici en toutes lettres le jour de la semaine de la prise : _____</p> <p>Ne pas prendre plus que la dose prescrite.</p>	<p>Un surdosage peut entraîner des effets indésirables graves, voire être mortel. Les symptômes d'un surdosage sont par exemple : maux de gorge, fièvre, aphtes, diarrhées, vomissements, éruptions cutanées, saignement ou faiblesse inhabituelle.</p> <p>Consultez immédiatement un médecin si vous pensez avoir pris plus que la dose qui vous a été prescrite.</p> <p>Montrez toujours cette carte aux professionnels de santé qui ne sont pas au courant de votre traitement par le méthotrexate afin de les prévenir de votre utilisation hebdomadaire de ce produit (par ex., en cas d'hospitalisation, de changement d'équipe soignante/de professionnel de santé).</p> <p>Pour plus d'informations, veuillez lire la notice contenue à l'intérieur de l'emballage.</p>

Figure 3 : Exemple de carte patient dans le cadre de la prévention des erreurs médicamenteuses avec le méthotrexate per os. Source : ansm.sante.fr

Il peut y avoir une demande de modification de l'AMM dans l'objectif de renforcer ou compléter l'information du produit destinée aux professionnels de santé et aux patients. Ainsi le RCP, la notice ou l'étiquetage peuvent être modifiés pour limiter l'usage (implémentation de pictogramme ou de précautions supplémentaires par exemple).

Des pictogrammes d'avertissement "Femmes enceintes" sont apposés sur les boîtes des médicaments présentant des risques s'ils sont pris pendant la grossesse.

Pour plus d'informations -> rubrique 4.6 "Grossesse et allaitement" du RCP (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)

XXXXXXX + GROSSESSE = DANGER

Ne pas utiliser chez :
[mentionner les personnes concernées]
sauf en l'absence d'alternative thérapeutique

XXXXXXX + GROSSESSE = INTERDIT

Ne pas utiliser chez :
[mentionner les personnes concernées]

Figure 4 : Exemple de pictogramme présent sur le conditionnement du médicament en cas de contre-indication ou mise en garde en cas de grossesse. Source : ansm.sante.fr

Par la suite le laboratoire se doit de suivre la fréquence de l'usage non-conforme signalé et évaluer les mesures prises. Si elles sont efficaces la fréquence devrait diminuer et même devenir nulle. Au contraire si la fréquence reste constante ou augmente, cela signifie que les mesures sont inefficaces ou insuffisantes. Il faudra donc prendre de nouvelles mesures additionnelles ou modifier celles en place et continuer de suivre l'usage jusqu'à résolution de

la déviation. Si l'usage non-conforme est jugé dangereux pour le patient ou ayant un impact négatif sur la santé publique, la spécialité concernée peut être retirée du marché directement après l'évaluation du signalement par l'autorité sanitaire. Parfois l'AMM peut être suspendue le temps que le laboratoire exploitant le médicament incriminé mette en place des études permettant de fournir de nouvelles données de sécurité. En fonction du résultat de ces dernières, la substance peut être autorisée de nouveau, avec implémentation de MARR ou non, ou l'AMM peut être retirée.

ii. Rendre l'usage conforme

Si l'analyse conclue à une balance positive, cela signifie que l'usage non-conforme est bénéfique pour les patients. Le laboratoire exploitant peut envisager une modification de l'AMM ou obtenir une nouvelle autorisation. Pour cela il doit approfondir les recherches bibliographiques et envisager de mettre en place des recherches cliniques. Ces dernières ont pour objectif de s'assurer de l'efficacité du médicament dans la nouvelle indication supposée.

iii. L'accès précoce aux médicaments

En France, l'ANSM a mis en place un processus d'accès dérogatoire aux médicaments. La réforme du 1er juillet 2021 distingue deux dispositifs : les accès compassionnels et les accès précoces. Les objectifs de ces dispositifs sont communs : simplifier les procédures, accélérer les délais d'accès au traitement pour le patient mais aussi approfondir les connaissances scientifiques du médicament.

L'accès précoce remplace les systèmes d'Autorisation Temporaire d'Utilisation collective (ATUc), d'ATU d'extension d'indication (ATUei), de Post-Autorisation Temporaire d'Utilisation (post-ATU) et de la Prise En Charge Temporaire (PECT). Ce processus implique les médicaments destinés à être commercialisés dans une indication définie, les médicaments présumés innovants ainsi que les produits dont les données cliniques sont disponibles ou en cours de recueil. La requête est faite par le laboratoire exploitant. Si le produit a déjà son AMM alors la HAS peut procéder directement à l'évaluation de la demande, sinon l'ANSM doit d'abord donner son avis favorable. Pour réponse, la HAS peut refuser la demande à un accès précoce ou donner une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) d'une durée d'un an renouvelable.

Cette dernière doit découler sur un accès non dérogatoire avec un accord de remboursement [15].

L'accès compassionnel remplace les systèmes d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) et de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Cela concerne les médicaments non destinés à être commercialisés dans une indication définie, sans développement en cours ou prévisionnel et sans démarche en vue d'obtenir une AMM. La demande se fait sur initiative des autorités sanitaires, à la demande de professionnels de santé ou à la suite d'un signalement. L'évaluation et la décision sont réservées à l'ANSM. Trois situations sont possibles : un refus ; l'octroi d'un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) (anciennement RTU) pour une durée de 3 ans renouvelable ; ou l'accord d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) (anciennement ATUn) pour 1 an renouvelable [15].

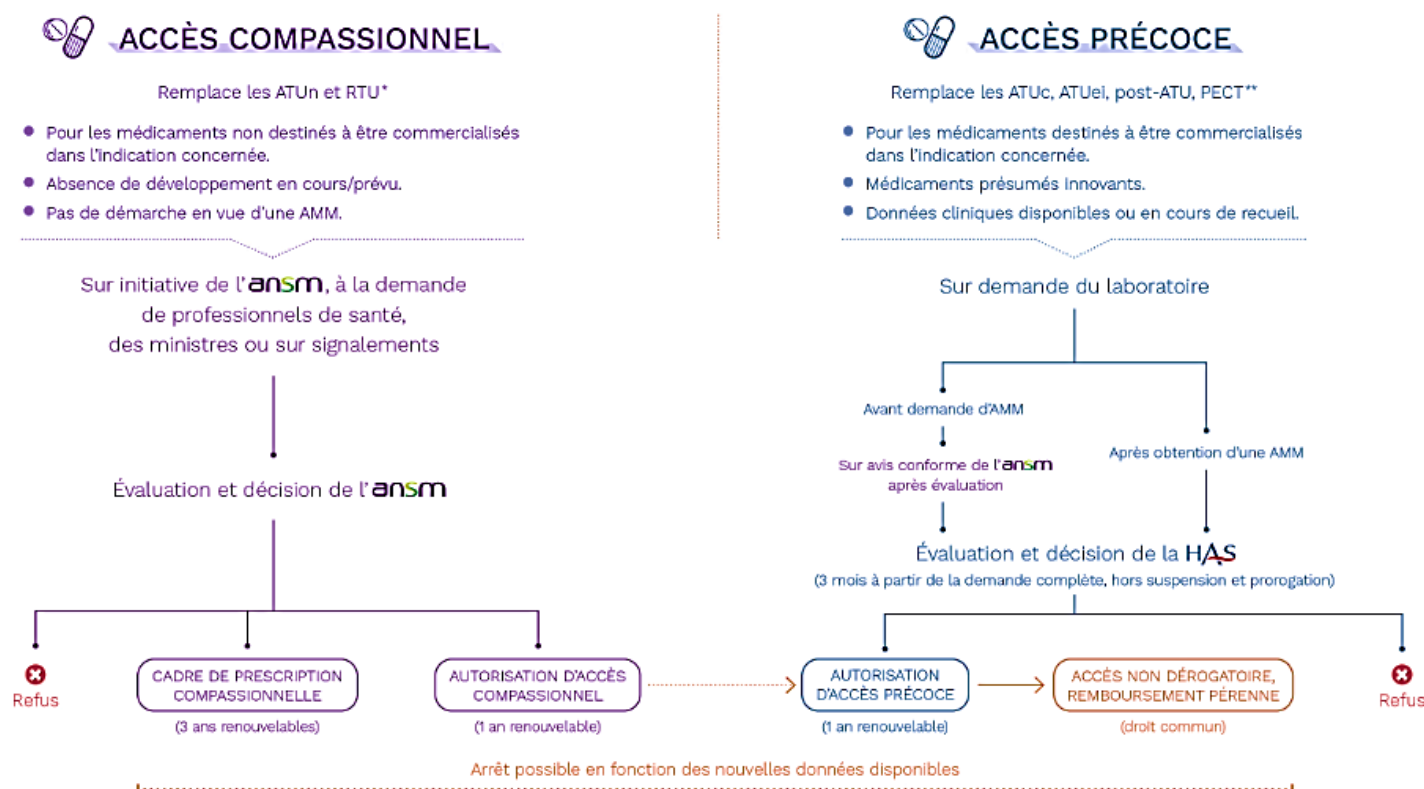


Figure 5 : Réforme des accès dérogatoires aux médicaments. Source : ansm.sante.fr

Ces dispositifs (avant ou après la réforme) permettent d'encadrer des prescriptions non-conformes. L'objectif est de sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients par les laboratoires et par le recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité. Un CPC peut être élaboré sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque

du médicament soit présumé favorable. Sa durée maximale est de 3 ans renouvelable ; passé ce délai les laboratoires devront entamer les démarches administratives pour obtenir définitivement la nouvelle indication étudiée. Une liste des spécialités faisant l'objet d'une ancienne RTU devenue CPC est disponible sur le site de l'ANSM [16].

Le CPC, tout comme les autres dérogations, peut être modifié, suspendu ou retiré si les conditions prévues initialement ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique. Les médecins doivent prescrire la spécialité en respectant le protocole établi en amont et doivent informer le patient des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels. Ils assurent également un suivi particulier permettant à la fois de confirmer le bien-fondé de la nouvelle utilisation et d'assurer la sécurité des patients.

Nous allons voir à travers quatre cas pratiques comment des signalements d'usage non-conforme ont été traités. En premier lieu, pour chaque exemple, le contexte sera rappelé afin de retracer la vie de la spécialité. Nous insisterons sur le contexte épidémiologique d'intérêt, c'est à dire la pathologie à l'origine d'un détournement d'usage. La seconde partie portera sur le signalement en lui-même, son origine et son évolution. Nous expliquerons ensuite les mesures prises par les autorités de santé et les laboratoires pharmaceutiques ainsi que les résultats qui en découlent, ceux attendus ou non. Pour finir, nous évaluerons l'impact des mesures prises et les apports identifiés pour chaque signalement seront discutés, en termes de sécurité du patient ou d'avancée de l'arsenal thérapeutique.

Cas pratiques de signalements

I. L'affaire du Médiator®

a. Contexte

La spécialité Médiator® composée de benfluorex, est mise sur le marché en 1976 par les laboratoires Servier®. Son principe actif présente une action anorexigène de type sérotoninergique et une action périphérique sur le métabolisme lipidique et glucidique. En effet, il diminue la production hépatique de glucose et agit sur la néoglucogenèse, ce qui améliore la sensibilité à l'insuline et l'insulinorésistance musculaire [17]. Au lancement de sa

commercialisation, le Médiator® est indiqué comme adjuvant au traitement des hyperlipidémies ou adjuvant au traitement du diabète avec surcharge pondérale.



Figure 6 : Photo de la spécialité Mediator® 150 mg. Source : lepoint.fr

Le benfluorex appartient à la famille des fenfluramines aux propriétés anorexigènes. Cette famille se compose entre autres de la molécule d1-fenfluramine commercialisée en 1965 sous le nom de la spécialité Pondéral® et de la molécule dex-fenfluramine commercialisée sous le nom de spécialité Isoméride®, mise sur le marché en 1985. A la différence du Médiator®, ces deux spécialités sont indiquées comme des anorexigènes. Des données pharmacocinétiques signalent que l'ensemble des molécules de la famille des fenfluramines sont métabolisées après administration par voie orale en métabolite actif dont la nor-fenfluramine, détenant la majorité du pouvoir anorexique. Il apparaît qu'à l'état d'équilibre et aux doses thérapeutiques, le niveau d'exposition à ce métabolite est comparable pour les trois spécialités. Les effets des fenfluramines entraînent la diminution de la prise alimentaire et la stimulation de la satiété. Ces actions sont permises par une inhibition du recaptage neuronal de la sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques du système nerveux central et par la stimulation des récepteurs sérotoninergiques centraux. Toutefois des récepteurs sérotoninergiques 5HT1 localisés au niveau pulmonaire et des récepteurs 5HT2 au niveau des valves cardiaques, sont à l'origine d'effets indésirables avec les substances fenfluraminiques [18].

Nous développerons dans ce prochain paragraphe la relation structure-activité de cette famille chimique. En effet son explication permet de comprendre les effets observés et décrits dans les parties suivantes. Les anorexigènes peuvent être considérés comme des phényléthylamines substituées. Il existe une filiation chimique directe entre ces substances et les deux phényléthylamines physiologiques que sont l'adrénaline et l'éphédrine. Comme elles, les anorexigènes possèdent donc à des degrés variables d'une part une action sympathomimétique et d'autre part, une action stimulante au niveau du système nerveux

central. Les fenfluramines sont aussi des composés phényléthylamines substitués. La norfenfluramine est un analogue fluoré sur le cycle phényl de l'amphétamine (qui appartient également aux phényléthylamine) qui gagne en sélectivité vis-à-vis de l'effet anorexigène et diminue considérablement l'action stimulante. La substitution en position meta accentue davantage cet effet anorexigène. Le groupe des fenfluramines (fenfluramine, dex-fenfluramine et benfluorex) découle directement d'un screening réalisé parmi 280 molécules dérivées de la norfenfluramine qui n'a par ailleurs pas été retenu comme candidat princeps devant une trop importante toxicité [18].

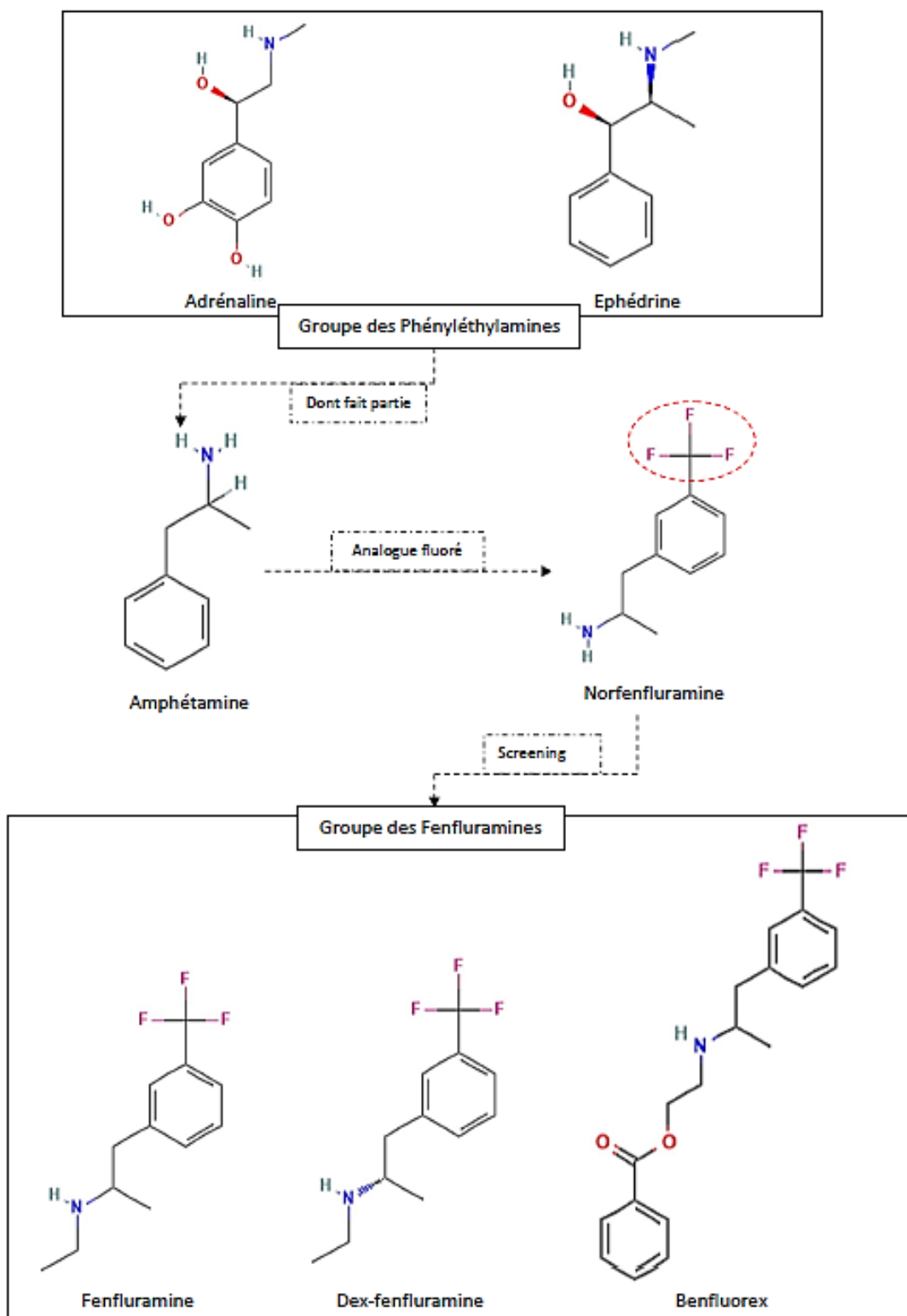


Figure 7 : Schéma illustrant l'analogie des structures chimiques entre les différentes substances de la famille des fenfluramines. Source : pubchem.

Le diabète est défini par la Fédération Française des Diabétiques [19] comme une pathologie chronique liée à un dysfonctionnement du métabolisme du glucose se traduisant par une hyperglycémie. Physiologiquement lors d'un apport alimentaire source de sucre, le

taux de glucose augmente dans le sang. Cette hausse est détectée par le pancréas qui y répond en sécrétant de l'insuline via les cellules bêta des îlots de Langerhans. Cette hormone déclenche l'entrée du glucose dans les cellules des muscles, des tissus adipeux et du foie. La transformation et le stockage du glucose au niveau du foie mène à la diminution du taux de glucose dans le sang. Le glucagon est l'hormone qui libère le glucose stocké en cas de besoin lors d'une baisse de glycémie ou une baisse énergétique. L'équilibre entre les deux hormones permet de maintenir une glycémie stable dans l'organisme. Chez les patients diabétiques cette régulation est endommagée. Le diagnostic est réalisé par un dosage de la glycémie et est avéré si deux valeurs glycémiques consécutives sont égales ou supérieures à 1,26 g/L chez un patient à jeun ou si une seule valeur à n'importe quel moment de la journée est supérieure ou égale à 2 g/L.

Différents types de diabète se distinguent par le mécanisme à l'origine du déséquilibre hormonal, la population concernée et les possibilités de prise en charge [19]. Tout d'abord le diabète de type 1 impacte 6 % de la population diabétique et touche le plus souvent une population jeune tels que les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. Ce type de diabète est qualifié de maladie auto-immune puisque c'est l'organisme qui détruit ses propres cellules bêta des îlots de Langerhans via des cellules de l'immunité. Le pancréas ne peut plus sécréter d'insuline, le glucose ne pouvant pas pénétrer dans ses organes cibles, il retourne dans le sang provoquant une hyperglycémie. Les principaux symptômes sont l'apparition d'une soif intense, des urines abondantes et un amaigrissement rapide. La cause de la destruction des îlots de Langerhans n'est pas définie rendant donc difficile la prévention de la maladie. Il existe toute de même une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux ne sont pas exclus. Le seul traitement dans le diabète de type 1 est l'injection quotidienne d'insuline pour combler l'absence totale d'hormone. Ensuite le diabète de type 2 est diagnostiqué chez des patients de plus de 40 ans et concerne 92 % des diabétiques. Il est caractérisé par une baisse de sensibilité des cellules de l'organisme à l'insuline ou le pancréas ne fabrique pas assez d'hormone par rapport à la demande. En réponse à cela, les cellules bêta productrices d'insuline augmentent leur activité et ce jusqu'à l'épuisement. En l'absence de symptômes spécifiques, il peut s'écouler 5 à 10 ans entre les premières hyperglycémies et l'établissement du diagnostic. La maladie est liée entre autres au mode de vie du patient avec une alimentation trop riche, un manque d'activité physique et un surpoids mais une origine

génétique est aussi impliquée. En ce qui concerne la prise en charge du diabète de type 2, en premier lieu il est demandé au patient de mettre en application des règles hygiéno-diététiques tel qu'un rééquilibrage alimentaire ou la pratique d'une activité sportive régulière. Si cela n'est pas suffisant, c'est à dire que l'objectif glycémique n'est pas atteint, le patient se voit prescrire un traitement par voie orale. Il existe diverses molécules dont le mécanisme d'action est d'augmenter la sensibilité des cellules à l'insuline (la famille des biguanides avec la metformine), d'augmenter la sécrétion en insuline (les sulfamides hypoglycémiantes avec le gliclazide et les glinides avec le repaglinide) ou d'inhiber l'absorption du sucre contenu dans les aliments (les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase telle que la vildagliptine) [20]. En dernier recours si le taux de glycémie n'est toujours pas stabilisé dans les valeurs recherchées, le patient se verra ajouter une insuline injectable. D'autres types de diabètes moins communs viennent compléter les 2 % restants (contre 6 % de diabètes de type I et 92 % de diabètes de type II) à savoir des diabètes gestationnels et des diabètes secondaires à certaines maladies ou des diabètes induits par la prise de certains médicaments tel que les corticoïdes.

A ce jour les diabètes de type I et II ne se guérissent pas. A contrario le diabète gestationnel dure le temps de la grossesse et le diabète d'origine médicamenteuse se résout à l'arrêt du traitement, excepté s'ils révèlent un diabète antérieur qui persiste. L'objectif des traitements est de stabiliser le taux de glucose dans le sang. Les troubles de l'équilibre de l'insuline peuvent induire des hyperglycémies répétées et prolongées à l'origine de graves complications. En effet sur du long terme cela provoque des altérations des nerfs et des vaisseaux sanguins présents dans tout le corps. Ainsi le diabète multiplie par 8 le risque d'amputation des membres inférieurs et le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral, il multiplie par 9 le risque de dialyse pour une insuffisance rénale terminale et représente la première cause de cécité chez l'adulte [21]. La prévalence du diabète est en forte hausse à l'échelle mondiale ce qui inquiète les organismes de la santé. En 1980 le nombre de diabétique était de 108 millions dans le monde [22] et a atteint 537 millions de personnes en 2021 [21]. D'après la Fédération Française des Diabétiques, 5,4 % de la population française prenait un traitement médicamenteux antidiabétique en 2015. La prévalence en France augmente chaque année en lien avec la progression du surpoids, de la mauvaise alimentation, de la sédentarité mais aussi du vieillissement de la population [23].

b. Signalement

En 1977, le couple Gilles et Danielle Bardelay (respectivement médecin et pharmacien) conteste la prescription du Médiator® dans un numéro de leur revue Prescrire alors qu'il est indiqué en tant qu'adjuvant au traitement des hyperlipidémies ou du diabète avec surcharge pondérale [24][Annexe 3]. Ils signalent aux autorités que le nouveau médicament mis sur le marché en 1976 ne présente aucune utilité thérapeutique prouvée, que les indications apparaissent dérisoires et qu'au vu des médicaments déjà disponibles il n'existe aucun avantage à le prescrire [25]. Ils notent également que le suffixe -orex (de benfluorex) est attribué par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) aux dénominations communes internationales (DCI) des molécules anorexigènes. Le couple accuse la firme Servier® de ne pouvoir présenter aucune preuve d'efficacité chez l'Homme de la spécialité et de ne baser sa promotion que sur des aspects biologiques. Vingt ans après leur première publication, les co-fondateurs de la revue Prescrire font un point sur l'utilité du Médiator®. Ils concluent qu'aucun intérêt thérapeutique chez les diabétiques n'a été démontré de manière robuste.

En 1987 une commission d'experts en médecine cardiovasculaire en charge de réviser les monographies des médicaments autorisés avant le 1er décembre 1976 (selon la directive européenne du 20 mai 1975) ne retient que l'indication d'adjuvant au traitement des hyperlipidémies, traduisant l'absence de preuve solide d'un intérêt thérapeutique dans l'indication d'adjuvant au traitement du diabète avec surcharge pondérale. Toutefois cette limitation ne sera pas implémentée officiellement dans l'AMM [26]. Une seconde expertise est menée par la commission d'endocrinologie/diabétologie et de nouvelles études sont fournies par le laboratoire exploitant. La conclusion qui en découle en 1995 confirme l'avis initial de supprimer la seconde indication. Au moment de modifier l'AMM en conséquence, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (l'agence nationale de l'époque) se rétracte et envoie un courrier en 1997 pour autoriser le maintien des deux indications. En 2007 la Commission nationale de pharmacovigilance demande une réévaluation de l'AMM du Médiator®. L'indication relative à l'hyperlipidémie est supprimée compte tenu des résultats non recevables des nouvelles études et des alternatives thérapeutiques disponibles. Toutefois l'indication en tant que traitement adjuvant dans le diabète avec surcharge pondérale est conservée avec un effet minimal estimé dans cette pathologie [27].

L'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de Bourgogne publie en 1999 une analyse des prescriptions du Mediator®. Les résultats du questionnaire distribué révèlent que les recommandations officielles (le Médiator® étant alors indiqué en tant qu'adjuvant au traitement des hyperlipidémies et adjuvant au traitement du diabète avec surcharge pondérale) ne sont pas respectées dans au moins 35% des cas. Parmi ces prescriptions non-conformes, 15% sont accompagnées d'un traitement à visée amaigrissante et la majorité des patients concernés ne semblent pas souffrir d'obésité. Ainsi la déduction est faite que le Médiator® est largement utilisé en dehors de son AMM et particulièrement pour un usage anorexigène [28]. Après 2007 et la réévaluation des indications, les prescriptions ne paraissent pourtant pas impactées et l'usage non-conforme grimpe jusqu'à 70 % [27].

Les dérivés fenfluraminiques sont connus pour induire des Hypertensions Artérielles Pulmonaires (HTAP). Dès 1974 Lulmman-Rauch et Reil ont décrit des altérations tissulaires pulmonaires à type de phospholipose chez le rat et le cobaye suite à l'administration de fenfluramine [18]. Cela s'explique par une interaction complexe et spécifique de la sérotonine au niveau du tissu artériel pulmonaire. Ainsi une stimulation chronique sérotoninergique entraîne une augmentation des résistances artérielles menant à l'HTAP. Au 31 décembre 1997, les autorités comptabilisent 66 cas déclarés d'HTAP en relation avec la prise d'Isoméride®, 18 cas avec le Pondéral® et 1 avec le Médiator®. Cependant ces chiffres correspondent aux notifications auprès des CRPV uniquement et n'incluent pas les remontées auprès des laboratoires Servier®. L'étude épidémiologique internationale sur l'HTAP (IPPHS pour *International Primary Pulmonary Hypertension Study*) est débutée en 1992 en réponse à la hausse des cas d'HTAP signalés en France. L'hypothèse d'un lien avec les anorexigènes est inspirée d'une ancienne hausse de prévalence d'HTAP causée par l'aminorex, une molécule prescrite comme coupe faim de la même famille que le benfluorex. L'étude IPPHS conclut sur un risque multiplié par 9 ou 10 entre la consommation sur une durée supérieure à trois mois d'anorexigène et le développement d'une HTAP. Les spécialités à base de fenfluramines indiquées comme coupe-faim, dont Isoméride® et Pondéral®, voient leur prescription limitée à trois mois en 1995 avant d'être retirées du marché en 1997. Le Médiator® n'est pas impacté par ces restrictions qui ne concernent que les anorexigènes, comme il est officiellement indiqué dans la prise en charge des troubles lipidiques à cette époque [29].

En 1999, le premier cas de valvulopathie a été observé chez un patient prenant du Mediator® pour une indication de « prévention du diabète ». Le cardiologue Georges Chiche fait le lien avec les spécialités anorexigènes Ponderal® et Isoméride®, retirées du marché pour cause d'effets indésirables pulmonaire et cardiaque similaires. Il remonte le cas auprès du CRPV de Marseille qui attribue une causalité « plausible » entre l'effet déclaré et la prise du traitement. Le cas est transmis à l'agence nationale qui ne donne pas suite [30]. Quelques mois plus tard un cas d'HTAP est notifié à Paris en 1999 chez un patient traité uniquement par du Médiator® [29].

Le duo de scientifique Gilles et Danielle Bardelay décrivent dans leur revue la difficulté de relier les effets indésirables (dont les HTAP et les valvulopathies) à la prise du traitement du fait de la séparation du prescripteur prenant en charge l'obésité et des cardiologues ou pneumologues chez qui les patients essoufflés sont adressés. Ces derniers rencontrent des cas d'hypertensions artérielles pulmonaires dont ils ne déterminent pas la cause et les valvulopathies observées sont attribuées à des atteintes anciennes de rhumatisme articulaire aigu par les cardiologues [26].

Ce n'est qu'en 2007 que la pneumologue Irène Frachon met en lien des cas de valvulopathie et le diagnostic d'obésité. A l'hôpital de Brest où elle travaille, elle observe 11 patients avec des atteintes cardiaques similaires. Après avoir enquêter pour déterminer un ou des facteurs communs, elle constate que les patients ont tous été traités par du Médiator® pour perdre du poids [31]. L'analogie est faite également avec les molécules de chimie voisine telle que l'Isoméride® où les patients développaient des troubles semblables. Au vu des effets indésirables graves incriminés à la spécialité, la pneumologue demande son retrait du marché.

Il faudra attendre 2009 pour que l'AMM soit abrogée et le Médiator® retiré du marché français. A noter que cette abrogation a été mise en place plus précocement dans des pays européens voisins. En effet, l'agence du médicament espagnole remonte un cas de valvulopathie cardiaque auprès de l'EMA en février 2003. Les laboratoires Servier retirent alors l'AMM du Médiator® en Espagne mais également en Italie, motivés par des rapports italiens documentant la toxicité de la norfenfluramine [27].

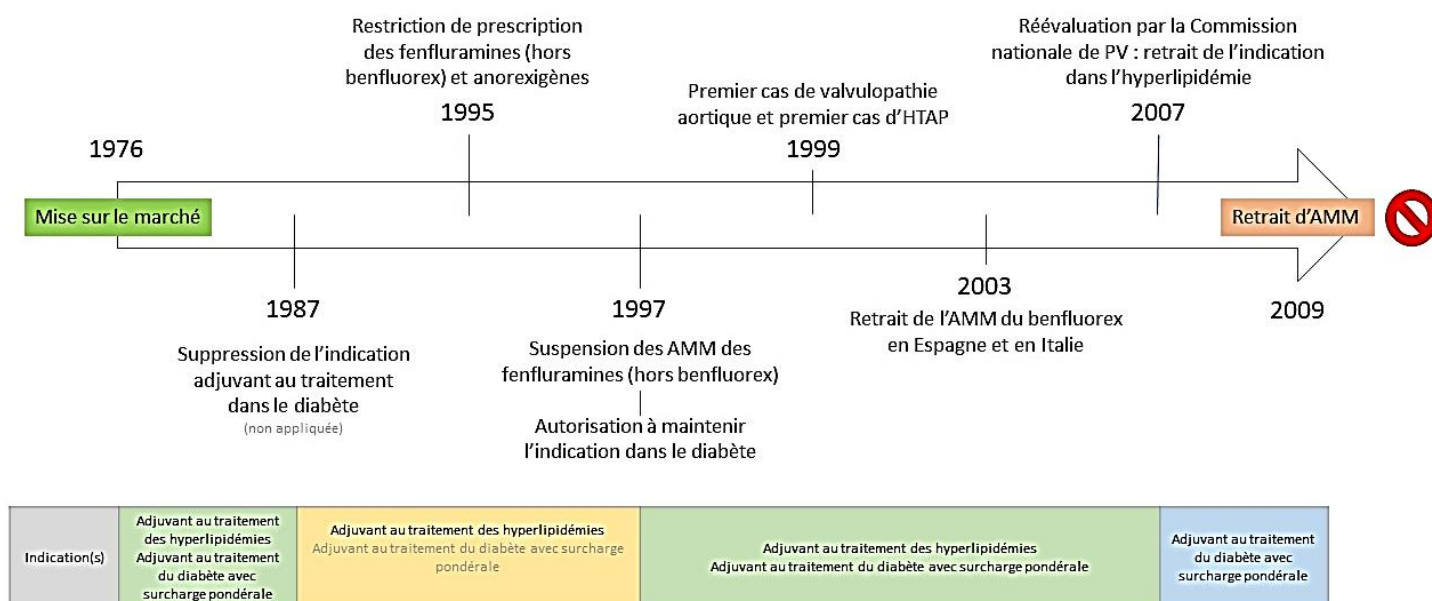


Figure 8 : Frise chronologique de l'évolution des indications autorisées pour le Médiator et des événements importants liés.

c. Mesures prises

En octobre 2009 la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) réalise une étude épidémiologique [32]. L'objectif est d'estimer l'existence ou non d'un lien entre l'exposition au benfluorex chez les personnes diabétiques et le développement d'une valvulopathie cardiaque. Si le lien est établi, un second objectif déterminera s'il s'agit d'un effet dose-dépendant. La méthode utilisée est une étude de cohorte comparant un groupe de patients diabétiques exposés au benfluorex et un groupe de patients diabétiques non-exposés au benfluorex. La population sélectionnée concerne les patients diabétiques ayant eu un traitement par antidiabétiques oraux et/ou d'insuline en 2006, dont la tranche d'âge est située entre 40 et 69 ans. L'exposition est définie par les patients traités par benfluorex en 2006 également. Les événements analysés sont la survenue d'une insuffisance valvulaire ou mitrale et une chirurgie de remplacement valvulaire au cours des années 2007 et 2008 – soit un à deux ans post-exposition. Les données sont extraites du Système National Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIRAM) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le risque relatif (RR) est le calcul du rapport de la probabilité de survenue de l'événement chez les exposés sur la probabilité de survenue de l'événement chez les non-exposés. Il est estimé pour chaque effets étudiés et permet de quantifier l'influence du traitement, en bénéfice ($RR < 1$) ou en risque ($RR > 1$). Le rapport envoyé à l'AFSSAPS en

novembre 2009 [32] conclut sur une association significative entre l'exposition au benfluorex et la survenue dans les deux années qui suivent d'effets indésirables graves telles que des valvulopathies. Les RR calculés démontrent qu'un usage de Médiator® multiplie par 2,8 le risque d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire cardiaque ; par 2,7 le risque d'hospitalisation pour insuffisance mitrale ; par 3,4 le risque de chirurgie avec remplacement valvulaire. De plus un cas de décès en 2008 chez un patient exposé ayant subi un remplacement valvulaire, conduit à l'existence d'une mortalité associée aux valvulopathies induites par le benfluorex [33].

Après un premier refus, l'AFSSAPS décide finalement de suspendre l'AMM des spécialités à base de benfluorex (dont le Médiator®) le 30 novembre 2009 [17]. La HAS évalue l'intérêt thérapeutique du médicament via le SMR et estime que celui du Médiator® dans l'indication d'adjuvant au traitement du diabète avec surcharge pondérale est de niveau insuffisant. Les risques d'atteintes cardiaques et pulmonaires couplés à une efficacité modérée dans une indication unique d'adjuvant au traitement du diabète avec surcharge pondérale rendent la balance bénéfice/risque du produit défavorable.

d. Evaluation / Discussion

L'affaire du Médiator® est une parfaite illustration du danger des usages non-conformes. Cette spécialité mise sur le marché en 1976 dont l'AMM autorise uniquement les indications en tant qu'adjuvant au traitement des hyperlipidémies ou traitement adjuvant du régime adapté chez les diabétiques avec surcharge pondérale, se voit toutefois largement prescrit comme anorexigène, ce qui constitue une utilisation hors-AMM. Alors que des signaux ont surgit très tôt dans la vie du médicament, notamment associés à sa famille chimique, et que le Médiator® a été retiré du marché en Italie et en Espagne en 2003 ; ce n'est que depuis 2009 que les médicaments contenant du benfluorex ne sont plus disponibles en France. Un procès est débuté en 2019 contre les laboratoires SERVIER® et l'ANSM (qui a remplacé l'AFSSAPS en 2012) pour négligence, homicide et blessures volontaires. Avec la pandémie de COVID-19 le procès a été retardé et s'est terminé en 2021. On estime que le Médiator® - consommé par 5 millions de personnes en France - aurait causé la mort de 1 500 à 2 100 personnes sans compter celles qui souffrent encore des séquelles de leur traitement passé [31]. La plupart des victimes ne présentaient ni diabète ni cholestérol et n'étaient donc pas éligibles au traitement.

Cet exemple a été très médiatisé et l'AFSSAPS a été jugée trop lente à retirer le médicament du marché en comparaison avec les pays voisins (en 1998 pour la Suisse, en 2003 pour l'Espagne et l'Italie) [34]. A la suite de ce scandale médiatique l'agence nationale AFSSAPS a été dissoute et l'autorité nationale française ANSM a vu le jour en 2011. Le système de mise sur le marché d'un médicament a été réorganisé. Aujourd'hui les signalements d'usages non-conformes sont analysés avec la plus grande attention et l'agence attend des laboratoires de prendre des mesures afin de limiter les déviations, et ainsi diminuer les risques pour les patients.

L'usage non-conforme autour du Médiator®, à savoir une prescription dans une indication non autorisée, est qualifié d'utilisation hors-AMM. En effet dans cette situation, ce sont les prescripteurs qui ont jugé la spécialité adéquate pour la prise en charge de l'obésité. Cette décision a pu être jugée scientifiquement pertinente au vu du mécanisme d'action et de la famille chimique du benfluorex. Les nouvelles données de sécurité ont fait apparaître de graves effets secondaires au niveau cardiaque et pulmonaire. La balance bénéfice/risque du produit est alors devenue défavorable. Les patients ont été exposés à des risques importants dans un cadre de traitement de « confort » pour faciliter la perte de poids. Le signalement de cet usage non-conforme a donc permis de retirer une spécialité à risque du marché. D'un point de vue politique il a également mis en exergue des défaillances de l'autorité sanitaire de l'époque et cela à mener à l'établissement de nouvelles mesures de surveillance de l'usage des médicaments une fois sur le marché.

II. Le baclofène dans l'alcoolodépendance

a. Contexte

Le baclofène est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). La stimulation de ces récepteurs au niveau de la moelle épinière lui procure une action antispastique, c'est à dire qu'il agit contre les spasmes musculaires. Cette molécule peut également induire une dépression du système nerveux central à l'origine de sédation, somnolence, dépression respiratoire et cardiovasculaire. La spécialité Lioresal®, contenant du baclofène, est mise sur le marché en 1974 par les laboratoires NOVARTIS® [35]. Elle est indiquée, à ce jour, dans la prise en charge des contractures spastiques d'étiologies diverses (de la sclérose en plaques, des affections médullaires, d'origine cérébrale) chez l'adulte et

l'enfant à partir de 6 ans. L'administration se fait par voie orale à des doses comprises habituellement entre 30 et 80 mg par jour [36].



Figure 9 : Boîte de Lioresal® 10 mg. Source : adlershop.ch

Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'alcoolisme est la 2^{ème} cause de mortalité prématurée en France avec 41 000 décès par an. Il estime que 25% de la population adulte dépassent les doses limites recommandées de 2 verres par jour et pas plus de 10 verres par semaine avec au moins deux jours sans alcool par semaine. Une consommation excessive augmente le risque de complications hépatiques, cardiovasculaires, neurologiques et cancérogènes [37]. La prise en charge de la maladie est complexe et nécessite une approche globale médico-psycho-sociale. D'un point de vue médicamenteux, les produits sur le marché tels que le Selincro® (nalméfène, antagoniste des récepteurs opioïdes), Aotal® (acamprosate, inhibiteur des transmissions GABAergiques et inhibiteur de l'action du glutamate), le Revia® (naltrexone, antagoniste des récepteurs aux opiacés) et Esperal® (disulfirame, inhibiteur enzymatique) ont une efficacité proche du placebo. En 2013 la HAS réévalue le dossier du médicament Selincro® et lui attribue un SMR de niveau modéré et une ASMR mineure de niveau IV [38]. Concernant les spécialités Aotal®, Revia® et Esperal®, elles présentent un intérêt thérapeutique important, justifiant leur remboursement mais une efficacité limitée selon la Commission de Transparence.

b. Signalement

En 1993 une première publication intitulée « *Drug and Alcohol Dependence* » de Krupitsky fait état de l'utilisation de baclofène chez des patients alcooliques [39]. D'après l'auteur, la molécule apparaît efficace dans la prise en charge des troubles affectifs liés à l'alcoolodépendance telles que l'anxiété et la dépression. Non seulement son efficacité serait

supérieure au placebo mais en plus il n’y aurait pas les effets indésirables ni les complications rencontrées avec les autres traitements de comparaison. En 2008 le baclofène fait parler de lui via la parution du livre du Dr Ameisen intitulé « Le dernier verre » [40]. Dans cet ouvrage l’auteur évoque son propre alcoolisme et son chemin vers la guérison. Il expérimente sur lui-même une prise en charge par du baclofène définit comme « le médicament qui lui a sauvé la vie et bouleverse déjà le traitement de l’alcoolisme et de l’addiction en général ». Alors que la posologie maximale recommandée est de 100 à 120 mg par jour en milieu hospitalier contre 30 à 80 mg en ville, le docteur évoque une efficacité à fortes doses quotidiennes allant jusqu’à 270 mg. Un engouement médiatique né rapidement à la suite de cette publication et de nombreux débats autour de l’utilisation du baclofène dans l’alcoolodépendance voient le jour.

c. Mesures prises

En décembre 2008, l’AFSSAPS sollicite le réseau des Centres Anti-Poison et de Toxicovigilance (CAPTV) dans le but de recenser l’ensemble des données scientifiques disponibles sur un potentiel intérêt du baclofène dans la lutte contre la dépendance à l’alcool. Une attention particulière est portée sur les cas de surdosage, au vu de la dose recommandée par le Dr Ameisen, afin d’estimer la dose à partir de laquelle des signes cliniques d’intoxication apparaissent. L’objectif final est « d’évaluer la pertinence de conduire des études cliniques pour confirmer l’efficacité de baclofène dans le sevrage alcoolique et de définir le rapport bénéfice/risque dans cette nouvelle situation » [41]. Le rapport du réseau établit une conclusion peu significative liée à un faible effectif intégré à l’analyse de données et de l’incertitude des doses prises. Il en ressort tout de même que des premiers signes neurologiques ont pu être observés dès 30 mg (sommolence) et à 50 mg (confusion, délire ou hallucinations) ainsi que des troubles digestifs mineurs. Des signes cliniques graves tels que le coma et des convulsions ont été remontés pour des doses supérieures ou égales à 200 mg.

En mars 2011 un suivi national est lancé par l’ANSM. La Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) effectue son premier retour en mai 2012. Parmi la centaine de cas d’utilisation du baclofène dans le traitement des addictions remontés aux autorités, 69 patients ont présenté des effets indésirables. Ils comprennent des signaux potentiellement alarmants sur le plan psychiatrique et neurologique, en particulier sur le risque suicidaire. Ce

rapport préliminaire ne permet pas de définir un profil de sécurité du baclofène, dans son utilisation hors AMM [42].

En 2012, un second rapport est sollicité auprès du Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV) dans l'objectif d'analyser un potentiel impact de la parution du livre « Le dernier verre » sur l'exposition au baclofène dans la population. Le comité rapporte que les données de vente et les déclarations auprès des CAPTV des cas de surdosage ou de dépendance impliquant le baclofène ainsi que leur sévérité ont significativement augmenté depuis la publication du livre du Dr Ameisen. Cette observation assoie l'hypothèse d'une utilisation accrue de la molécule en dehors de ses indications autorisées [43].

Malgré les vingt années écoulées après la première évocation du baclofène dans le traitement de la dépendance alcoolique et malgré un usage croissant de la molécule en dehors de son AMM, aucune démonstration scientifique n'a certifié de l'efficacité du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. Les données de pharmacovigilance obtenues pour l'indication de molécule myorelaxante sont limitées et ne permettent pas d'établir un profil de sécurité dans cette nouvelle situation. Les informations observationnelles étant en faveur d'un bénéfice clinique et face à l'enjeu de santé publique que représente la lutte contre l'alcoolisme, l'ANSM autorise en 2012 la mise en place de deux essais cliniques contrôlés [44]. Le principal objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité dans l'alcoolodépendance de la molécule à des doses plus élevées que celles recommandées. La première étude BACLOVILLE inclus des patients dont la consommation d'alcool est à haut risque selon les critères de l'OMS (plus de 60 g par jour chez les hommes et plus de 40 g par jour chez les femmes). L'objectif est d'évaluer la sécurité et l'efficacité du baclofène versus un placebo dans la réduction de la consommation d'alcool vers un niveau de risque faible (moins de 40 g par jour chez les hommes et moins de 20 g par jour chez les femmes) ou une absence de consommation d'alcool après un an. L'initiation du traitement débute à la dose de 5 mg trois fois par jour, pendant trois jours. Puis l'augmentation des doses est jugée libre selon la tolérance du patient jusqu'à atteindre la dose maximum de 300 mg par jour avec une durée maximale de 52 semaines consécutives. La réduction de dose par pallier concerne les patients avec une mauvaise tolérance ou au contraire en cas de succès (consommation à faible risque ou arrêt de consommation d'alcool) et peut aller jusqu'à l'arrêt du traitement [45]. La seconde étude ALPADIR a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du baclofène à la posologie de 180

mg par jour, dans le maintien de l'abstinence et dans la réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants. Les patients inclus doivent être abstinents depuis 3 à 14 jours sans antécédent de traitement par baclofène et actuellement sans autres traitements pour le sevrage alcoolique. L'initiation du traitement débute par sept semaines de titration pendant laquelle la dose quotidienne est progressivement augmentée de 10 mg tous les quatre jours jusqu'à atteindre la posologie cible de 180 mg par jour. Cette posologie est maintenue 17 semaines, tout en pouvant être réduite pour les patients présentant des signes de mauvaise tolérance telle qu'une somnolence persistante. Enfin une réduction progressive du traitement est réalisée sur deux semaines. Le critère de jugement – le maintien de l'abstinence - est évalué quatre semaines après le dernier jour de traitement [46].

En mars 2013, l'ANSM rédige un premier point d'information. Elle constate une forte augmentation des données de vente du baclofène (estimée ne pouvant être en lien avec son indication première) alors que les résultats des essais cliniques ne sont pas encore disponibles [47]. Elle rappelle que la prescription hors-AMM ne doit être envisagée qu'au cas par cas par des praticiens expérimentés dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. L'adaptation posologique individuelle ainsi que la surveillance rapprochée de l'efficacité thérapeutique et des effets indésirables ne sont garanties que dans le cadre des essais cliniques. Afin d'appuyer la rédaction de ce point d'information, une première extraction d'informations des deux études est réalisée. Il apparaît que la population concernée est fragile, en lien avec des pathologies sous-jacentes ou des comorbidités associées, et confirme la nécessité de développement d'un traitement. Les effets indésirables observés sont ceux attendus lors d'une utilisation à forte dose. Ainsi au regard de ces éléments, la balance bénéfice/risque reste positive autorisant les deux études à se poursuivre [47].

En parallèle et dans un souci de sécuriser l'accès au baclofène dans la prise en charge du sevrage alcoolique, une RTU est octroyée en mars 2014 pour une durée de trois ans renouvelable [48]. La spécialité peut être prescrite après échec des autres traitements déjà sur le marché pour deux indications précises : l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients alcoolodépendants et réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'à un faible niveau de risque défini par l'OMS [49] (consommation de 20 g d'alcool maximum par jour pour une femme et 40 g par jour pour un homme) chez des patients alcoolodépendants à haut risque (consommant plus de 60 g d'alcool par jour chez les hommes

et plus de 40 g d'alcool par jour chez les femmes). Comme toute RTU, un protocole strict est défini avec les modalités de prescription et de surveillance des patients, les contre-indications et précautions d'emplois étant liées aux effets indésirables attendus [Annexe 4]. Le traitement est initié à une posologie de 15 mg par jour avec une augmentation progressive de 5 mg par paliers de 2-3 jours jusqu'à atteindre la dose de 30 mg, puis une augmentation de 10 mg à la même fréquence jusqu'à atteindre une réponse clinique [50]. L'augmentation se fait jusqu'à l'obtention d'une éventuelle réponse clinique dans le but final de trouver la posologie minimale efficace adaptée pour chaque patient. Lorsque la dose quotidienne de 120 mg est atteinte, le prescripteur doit solliciter l'avis d'un confrère expérimenté dans l'alcoolodépendance. Si la posologie dépasse les 180 mg par jour, il est nécessaire de recueillir l'avis collégial au sein d'un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou d'un service hospitalier spécialisé en addictologie. Selon le protocole, la dose journalière ne devra jamais dépasser les 300 mg. Dans le cas où aucun effet thérapeutique n'est observé chez un patient, le traitement par baclofène devra être arrêté progressivement afin d'éviter un éventuel syndrome de sevrage. Cette RTU permet de recueillir des données d'efficacité et de sécurité tout en offrant un cadre d'utilisation sécurisée pour le patient. Les informations ainsi obtenues en conditions réelles d'utilisation seront complémentaires de celles issues des deux essais cliniques. Dans l'attente des résultats de ces études en cours et de celle mise en place en 2017 (que nous allons décrire ci-dessous), l'ANSM décide de renouveler la RTU pour un an.

En 2017 une étude pharmaco-épidémiologique est réalisée par la CNAM en collaboration avec l'INSERM, pour étudier le baclofène en vie réelle. L'analyse se concentre sur ses usages, la persistance de ce type de traitement dans la durée et sur sa sécurité notamment à forte posologie [51]. Les données recensées entre 2009 et 2015 mettent en évidence un usage hors-AMM largement répandu. En effet, au cours de cette période deux tiers des patients qui se sont vu initier ce traitement, l'ont utilisé dans une indication non autorisée [52]. En ce qui concerne la persistance du traitement, le résultat concorde avec ce qui est retrouvé pour les autres médicaments indiqués dans la dépendance à l'alcool, à savoir que 4 patients sur 5 arrêtent définitivement la prise de baclofène au cours des six premiers mois d'utilisation (arrêt induit par la survenue d'effets indésirables ou par manque d'efficacité). L'étude montre que l'utilisation de baclofène chez les patients alcoolodépendants, en lien avec des doses élevées,

augmente le risque d'hospitalisation et de décès, en comparaison aux autres traitements des dépendances à l'alcool déjà autorisés. Ainsi lorsque la dose de 180 mg par jour est atteinte, la fréquence des hospitalisations augmente de 46% et le risque de décès est multiplié par 2,27. Il est également noté que le risque d'intoxication, d'épilepsie ou de mort inexpliquée (selon le certificat de décès) croît proportionnellement avec la dose de baclofène reçue. Au vu de ces informations jugées préoccupantes, l'ANSM procède à une révision du protocole de la RTU, notamment en limitant la dose maximale de baclofène à 80 mg par jour (au lieu des 300 mg par jour initialement [53]).

d. Résultats

De multiples études et suivis ont été mis en place afin d'améliorer les connaissances jusqu'alors limitées sur l'usage du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance, en particulier sur une utilisation à des dosages jusqu'à 3 ou 4 fois la dose maximale recommandée (entre 30 mg et 80 mg selon le RCP).

L'étude BACLOVILLE avait pour objectif d'analyser le taux d'abstinence ou d'une consommation médicalement correcte définie par l'OMS (à l'aide de questionnaires évaluant la consommation d'alcool ainsi que l'aspect physique et social de la relation à la substance), chez les patients prenant du baclofène comparé à un groupe prenant un placebo. Au total 320 patients volontaires ont été suivis pendant 12 mois, dont 65% ont arrêté prématurément le traitement à cause de la survenue d'effets indésirables dans le bras baclofène. Selon le rapport du promoteur Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP), les résultats démontrent une efficacité supérieure de 20% pour le bras baclofène par rapport à un placebo. La différence de fréquence des effets indésirables qualifiés de courants n'est pas significative entre les deux groupes, alors que des effets indésirables graves ont été significativement plus souvent observés chez les patients traités par le baclofène. Les effets les plus fréquemment retrouvés sont l'insomnie, la somnolence et la dépression [54]. Un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) est chargé d'évaluer le rapport bénéfice/risque du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance. Ses conclusions indiquent que la différence statistique n'est pas calculée selon l'analyse prévue dans le protocole, cette déviation rend l'interprétation des résultats délicates. Selon le comité, le baclofène aurait tout de même un

impact sur la composante obsessionnelle-compulsive de l'habitude de boire avec une réduction significative du score OCDS (*Obsessive Compulsive Drinking Scale*) [55].

L'étude ALPADIR avait pour objectif de démontrer l'obtention d'un taux d'abstinence à 6 mois (soit 26 semaines) de traitement de 45% pour les patients traités par baclofène. Ce taux d'abstinence est estimé selon des données de littératures qui retrouvent un taux d'abstinence de 68,2 % après 3 mois de traitement [46]. Au total 320 patients ont été randomisés dans l'étude, dont 130 ont arrêté prématurément l'essai. Les 71 patients sortis du groupe placebo l'ont fait la plupart par manque d'efficacité alors que pour les 59 sujets du groupe baclofène cela concernait un retrait de consentement. Les résultats de l'étude obtiennent un taux d'abstinence de 11,9 % et une différence non significative entre les deux groupes. Une analyse en sous-groupe est réalisée en prenant en compte les patients avec un sevrage alcoolique inférieur à 7 jours au début de l'étude. Le critère principal – à savoir l'abstinence - apparaît cette fois statistiquement significatif et en faveur du groupe baclofène avec un taux de 15,1 % d'abstention à 20 semaines. En ce qui concerne les données de sécurité, la proportion de patient présentant au moins un effet indésirable apparaît plus élevée dans le groupe baclofène, tout comme le nombre total d'effets indésirables rapportés (deux fois plus élevé comparé au groupe placebo). Cependant le nombre de sujets rapportant au moins un effet indésirable grave n'est pas significativement différent entre les deux groupes [55].

En ce qui concerne le suivi national mis en place par l'ANSM en 2011, destiné à établir un profil de sécurité du baclofène dans son utilisation hors-AMM, le CSST émet des premiers résultats en juin 2018. Les effets indésirables les plus fréquemment remontés sont déjà notifiés dans le RCP ou le protocole de la RTU. D'autres effets sont également suspectés d'être liés au traitement mais ne sont pas encore répertoriés (tachycardie, palpitations, énurésie et incontinence par impériosité). Enfin des suivis doivent être mis en place avant de pouvoir conclure pour certains autres événements (alopécie, jeu pathologique, Troubles Obsessionnels Compulsifs).

En s'appuyant sur les résultats des deux études et des informations apportées par le suivi national, le CSST émet ses conclusions en juin 2018, en ce qui concerne la balance bénéfice/risque estimée du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance : « En conclusion et en l'état des données évaluées par le CSST, l'efficacité du baclofène dans la

réduction de la consommation d'alcool chez les patients adultes présentant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé, telle que présentée dans le dossier de demande d'AMM, a été jugée cliniquement insuffisante. Ceci, ajouté à un risque potentiellement accru de développer des événements indésirables graves (y compris des décès) en particulier à des doses élevées, conduit à considérer que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du baclofène dans le traitement de patients alcoolo-dépendants est négatif. »

En contradiction avec ces conclusions, en octobre 2018 la spécialité à base de baclofène Baclocur® des laboratoires ETYPHARM® obtient une AMM dans le traitement des patients alcoolodépendants. La molécule est présentée comme un agoniste sélectif des récepteur GABA-B qui, en activant cette neurotransmission, réduirait la libération de dopamine et inhiberait les comportements addictifs. Son unique indication est « la réduction de la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé ». Sa commercialisation a débuté en juin 2020 et fait l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM (sous forme d'une surveillance continue permettant à l'agence de prendre, si nécessaire, de nouvelles mesures ou des mesures complémentaires à celles déjà existantes). Une extension d'indication est également octroyée à la spécialité Baclofène Zentiva® en novembre 2020 [56]. Actuellement, ce sont les deux seules spécialités à base de baclofène autorisées dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. En effet à la suite de leur commercialisation, la RTU en cours a été clôturée le 15 février 2021 [56] (le délai depuis la date théorique de mars 2018 s'explique entre autres par un temps nécessaire d'adaptation des traitements et la pandémie du COVID-19). Pour favoriser le bon usage de ces médicaments disponibles en officine et que tout médecin puisse les prescrire, plusieurs documents de minimisation du risque sont mis à disposition. Il s'agit d'un guide pour les prescripteurs et d'une brochure pour le patient [57] [58]. Les documents comportent des explications sur les troubles liés à l'usage de l'alcool et sur le mécanisme d'action de la molécule. Ils comportent également les recommandations d'instauration, de durée et d'arrêt du traitement. Une partie est dédiée aux effets indésirables et aux précautions d'emploi. Les informations sur l'utilisation du traitement rappellent celles déjà présentes dans le protocole de la RTU. L'initiation du traitement se fait avec une phase de titration en débutant à 15-20 mg puis en augmentant par paliers de 10 mg. Lorsque la posologie de 80 mg par jour est atteinte et que

la réponse thérapeutique est inexistante ou insuffisante, le patient doit se voir recommander une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie. La posologie maximale recommandée est de 300 mg et la durée maximale de traitement est de 12 mois. Toutefois si aucune efficacité n'est observée au bout de trois mois, la thérapie par baclofène doit être arrêtée [59].



Figure 10 : Boîtes de Baclocur®, différents dosages. Source : lequotidiendupharmacien.fr

e. Evaluation / Discussion

Le signalement concernant l'utilisation du baclofène dans la prise en charge des troubles liés à la consommation d'alcool a émergé essentiellement en 2008 notamment suite à la publication du livre « Le dernier verre » par le docteur Ameisen qui fait état d'une efficacité de la molécule dans le traitement des troubles liés à l'alcoolisme. Ce médicament est considéré comme un nouvel espoir dans la lutte contre l'alcoolisme d'autant que l'efficacité qui lui est attribuée serait de 45 % (hypothèse retenue dans l'étude ALPADIR [46]). Les patients apparaissent très demandeurs et dans cette maladie qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire, le suivi psychologique est parfois négligé en faveur de la prise en charge médicamenteuse. L'AFSSAPS a conscience de l'impact que cela peut avoir sur la consommation des spécialités à base de baclofène et donc sur la sécurité des patients. A cette période, cette utilisation hors-AMM n'ayant pas été étudiée ni scientifiquement justifiée, le profil de sécurité est compliqué à établir. Dans un devoir également de promouvoir le bon usage du médicament, l'AFSSAPS (puis l'ANSM) prend des directives afin de surveiller l'usage non-conforme émergent. L'objectif est d'encadrer, s'il apparaît bénéfique, cet usage pour récolter les informations nécessaires à l'acquisition d'une nouvelle indication mais surtout

d'assurer la sécurité des patients dans un cadre contrôlé. Les réseaux de toxicovigilance sont sollicités, des points d'information sont réalisés auprès des professionnels de santé et des études sont appelées à être mises en place. Tant que l'indication n'est pas justifiée son usage doit être limité et à défaut très surveillé.

La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (gérée par l'ANSM) a été créée afin d'obtenir un avis collégial complémentaire à une évaluation interne sur des questions complexes ou nouvelles (des recherches biomédicales, des demandes d'accès précoce anciennement sous forme d'ATU et de RTU, des élaborations de PGR accompagnant une AMM) [60]. La commission a été saisie dans le cadre de la RTU du baclofène. Le compte-rendu de la commission du 4 juillet 2013 évalue l'impact des mesures prises par l'ANSM sur l'utilisation hors-AMM du baclofène. Entre 2007 et 2012 l'incidence selon le motif de consommation est stable pour les indications neurologiques. A contrario la consommation est en forte hausse en octobre 2008 en ce qui concerne la prise en charge de l'alcoolisme. Cette variation correspond dans le temps à la publication de l'ouvrage « Le dernier verre » du Dr Olivier Ameisen. En 2011 le nombre de nouveaux patients traités par baclofène diminue. Cette baisse peut être reliée à la mise en garde de l'ANSM, en juin 2011, sur l'utilisation hors-AMM du baclofène dans l'alcoolodépendance, qui serait donc efficace. Enfin en avril 2012 une nouvelle croissance de la courbe d'incidence est observée. Elle pourrait correspondre à la publication d'un point d'information plus permissif de l'ANSM sur le baclofène, ne dissuadant pas les professionnels de santé de prescrire [61]. Il est intéressant de constater que les périodes concordent entre les publications et les variations des courbes de consommation de baclofène. Cela laisse présumer de l'efficacité des mesures prises par l'agence et de l'implication du réseau de santé. Il est tout de fois singulier d'observer que la même année en 2018, la commission CSST évalue la balance bénéfice/risque comme négative pour le baclofène dans l'indication alcoolodépendance alors que l'AMM de la spécialité à base de baclofène BACLOCUR® est autorisée pour cette indication. A la demande de l'ANSM des documents de minimisation de risque accompagnent le prescripteur et le patient.

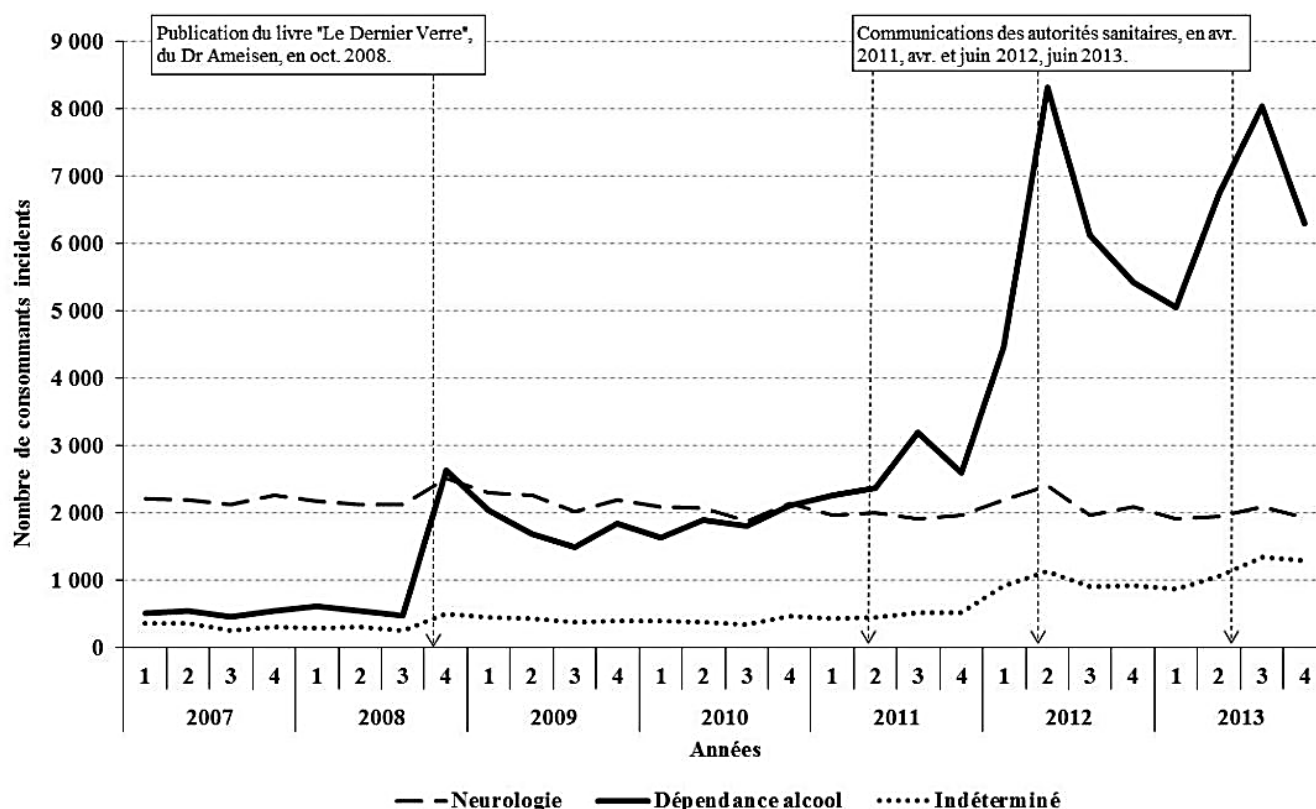


Figure 11 : Évolution du nombre de personnes débutant un traitement de baclofène entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2013 en fonction du motif de consommation, par trimestre. Source : étude « Utilisation en France du baclofène dans l'alcoolodépendance de 2007 à 2013 : étude à partir du SNIRAM et du PMSI » de Chaignot C. et al.

L'évaluation de la pertinence de l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance est un objectif complexe. En effet même si la molécule est disponible sur le marché depuis plus de quarante ans, les données recueillies concernent une posologie bien plus faible que celle considérée comme efficace dans l'alcoolodépendance. Le profil de sécurité n'est donc pas complet pour cette nouvelle utilisation et difficile à estimer car les effets indésirables retrouvés sont pour la plupart potentiellement liés à la maladie. En ce qui concerne l'évaluation de l'efficacité du traitement, des études ont été mises en place. Le calcul de la taille de l'échantillon s'est basé sur un taux d'abstinence estimé à 25 % avec le placebo et un taux d'abstinence théorique de 45 % avec le baclofène (dans l'étude ALPADIR [46]). Or les résultats retrouvent un taux d'abstinence de 11,9 % avec le baclofène et une différence non significative comparée au groupe placebo. L'étude ne permet donc pas de démontrer un effet du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance. De plus le pourcentage élevé d'abandon lié aux effets indésirables ou au manque d'efficacité, réduit l'effectif intégré

dans les analyses. En résumé, il ressort des études que les résultats d'efficacité du baclofène dans l'alcoolodépendance ne sont pas significatifs alors que la fréquence des effets indésirables est plus importante dans les groupes de patients recevant du baclofène (dont la causalité est généralement reliée à son utilisation). De plus aucun lien n'a été démontré entre la dose d'entretien et la diminution de la consommation totale d'alcool. Il n'est pas donc possible de déterminer une gamme de doses thérapeutiques optimales.

Les diverses surveillances mises en place ont fait émerger d'autres signaux que celui d'intérêt. En effet des prescriptions dans la prise en charge de démence et de douleurs rhumatologiques ont été observées [52]. Un autre usage hors-AMM dans les troubles du comportement alimentaire et dans la prise en charge de régime amaigrissants a également été identifié. Aucune démonstration d'un bénéfice clinique alors que des effets indésirables graves sont connus mène l'agence à déconseiller fortement l'usage de la spécialité dans ces indications [62]. Ces usages qui représentent une faible proportion des patients traités par baclofène n'ont pas mené à une validation par l'ANSM.

III. La prégabaline et ses abus

a. Contexte

La spécialité Lyrica® des laboratoires PFIZER® obtient son AMM le 6 juillet 2004 et sa commercialisation débute le 1^{er} juillet 2005 [63]. Sept dosages sont disponibles sur le marché français allant de 25 mg à 300 mg. Son principe actif est la prégabaline, un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique qui se lie à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central. Elle appartient au groupe des gabapentinoïdes au côté de la gabapentine, qui se lie aussi à une sous-unité des canaux calciques voltage-dépendants. Elle est indiquée chez l'adulte dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, en tant qu'adjuvant dans le traitement de l'épilepsie et dans le traitement des troubles anxieux généralisés. La posologie recommandée est de 150 mg à 600 mg par jour, en deux ou trois prises. Compte tenu du risque de survenu d'un syndrome de sevrage, l'interruption du traitement, qu'il soit de longue ou courte durée, doit être faite de manière progressive. Les symptômes suivants peuvent être observés : insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements. La survenue de ces symptômes à l'arrêt du traitement

suggère une dépendance physique possible à la prégabaline. De plus, la sévérité et l'incidence des symptômes sont dose-dépendants. En cas de surdosage, les effets les plus fréquemment observés sont une somnolence, un état confusionnel, une agitation, une nervosité et parfois des crises convulsives. Des cas de coma ont rarement été décrits. La prise en charge d'un potentiel surdosage est avant tout symptomatique. Une hémodialyse est toutefois possible le cas échéant [64].



Figure 12 : Boîte de Lyrica® 75 mg boîte de 56 comprimés. Source : pharmacie-pres-de-vous.fr

b. Signalement

Un premier cas d'abus de prégabaline est notifié en addictovigilance en 2011. En considérant cette première notification, l'augmentation de la consommation de la prégabaline et au regard des données de la littérature, un suivi national d'addictovigilance est mis en place de janvier 2012 à juin 2013. L'objectif est de surveiller le potentiel d'abus de la substance. Durant la période analysée, le rapport constate une hausse de consommation et donc d'exposition à la prégabaline en France et en Europe. Des effets euphorisants des gabapentinoïdes sont observés pour la première fois. Des utilisations hors-AMM sont également décrites : la prégabaline est indiquée en remplacement des benzodiazépines dans les troubles anxieux car l'Europe a mis en place une politique de réduction de la consommation de cette classe thérapeutique. Le rapport du suivi national d'addictovigilance suivant, qui couvre la période de janvier 2012 à septembre 2014, constate des détournements de prescriptions, une falsification des ordonnances ainsi qu'un nomadisme médical et pharmaceutique de la part des consommateurs. L'augmentation de la consommation de prégabaline est particulièrement remarquée au sein des populations à risque de développer une dépendance (c'est-à-dire des sujets traités par des médicaments de substitutions aux

opiacés ou ayant des antécédents d'abus). Ces sujets ont un risque élevé d'évoluer vers un mésusage dont l'objectif est non thérapeutique pour lequel le moyen d'obtenir la substance devient illégale [65].

En 2015, le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse réalise une étude de cohorte rétrospective à partir des données sur l'Echantillon Généralisé des Bénéficiaires (issues des données de l'assurance maladie). L'objectif est de qualifier l'usage de la prégabaline et d'évaluer l'existence ou non d'abus. Le cas échéant, la fréquence d'apparition des abus sera estimée et les facteurs associés aux mésusages seront identifiés. Les résultats montrent que 12,8 % des nouveaux patients exposés à la prégabaline le sont dans un contexte de mésusage, avec une dose quotidienne supérieure à la dose maximale recommandée par l'AMM de 600 mg par jour. Il est également noté qu'une évolution vers une dépendance primaire (dépendance chez une personne n'ayant pas d'antécédent de dépendance) implique 10 % des personnes concernées par ce mésusage. Les facteurs associés à l'abus de la prégabaline sont un âge compris entre 18 et 45 ans, certaines pathologies (une sclérose en plaque, une neuropathie, un trouble de la personnalité, un cancer), un nombre de prescripteur supérieur à un et la consommation de méthadone avant l'inclusion. [66].

Un troisième rapport d'addictovigilance sur les données de 2014 à 2018 permet de caractériser le mésusage de la prégabaline. Celui-ci consiste majoritairement en un abus en contexte de polyconsommation (consommation concomitante de plusieurs drogues et/ou médicaments). Les usagers recherchent des effets récréatifs (état hallucinatoire ou d'euphorie) mais parfois cela relève d'un objectif thérapeutique dans l'anxiolyse, l'antalgie ou en hors-AMM avec une visée hypnotique. Les usagers augmentent alors les doses et éprouvent des difficultés à arrêter la prise de la substance. Les décès imputables à la molécule sont également en hausse. L'aspect du mésusage est surligné par le nombre croissant d'ordonnances suspectes et l'apparition de la prégabaline parmi les substances saisies par la police, la gendarmerie ou la douane, introduisant la notion de trafic de rue en 2018 [65].

En 2019 l'analyse des notifications spontanées et des divers autres signaux permet de chiffrer la hausse du mésusage. Au total 234 cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné sont notifiés en 2019, contre 106 en 2018 et 18 déclarations en 2016. De plus 1,6% des cas

rapportés au réseau de pharmacovigilance concernant la prégabaline en 2018 et 3,5 % en 2019, contre moins de 0,5% avant. L'enquête OSIAP (ordonnances suspectes – indicateurs d'abus possible) révèle 429 déclarations d'ordonnances falsifiées collectées en 2019, contre 226 en 2018 et 26 en 2016. La prégabaline apparaît comme étant la première molécule faisant l'objet d'ordonnance falsifiée [65] [67].

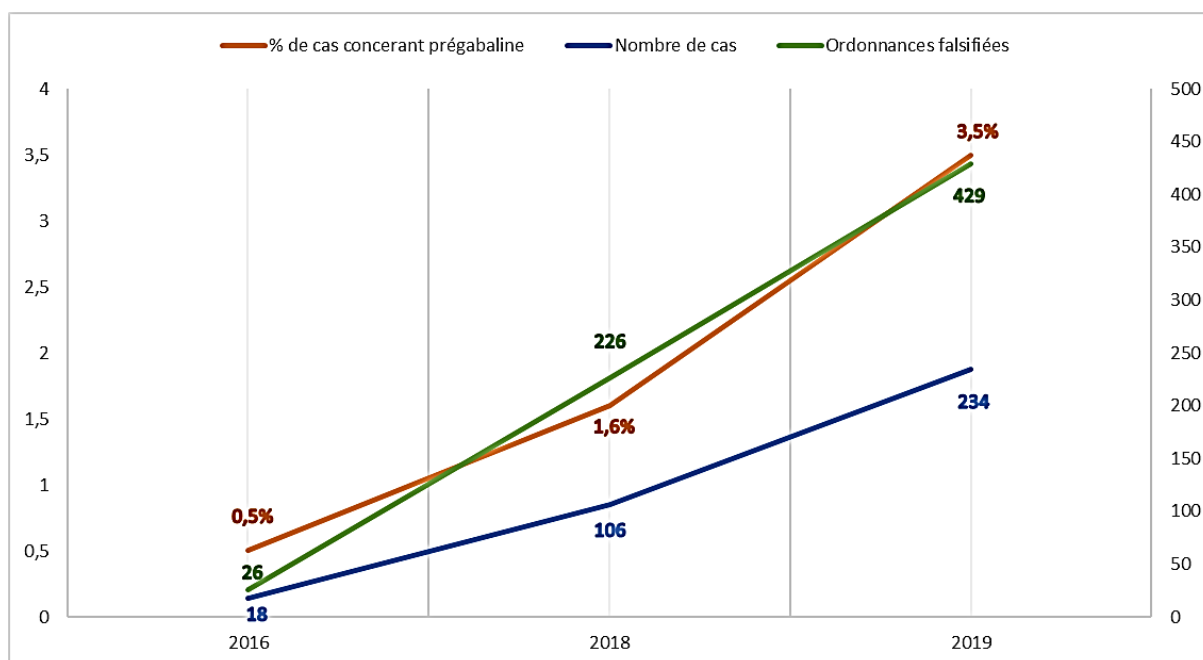


Figure 13 : Illustration de l'augmentation du nombre de cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné selon les données de l'ANSM ainsi que l'augmentation de la part que prennent les cas concernant la prégabaline parmi les notifications au CEIP-A.

Enfin, les dangers liés à ces mésusages sont aussi décrits. Les complications aiguës liées à un abus sont des troubles de la conscience, des convulsions, des hypoglycémies, des désorientations, des confusions, des comas et voire des décès. Il existe également des complications chroniques telles que des dépendances, des syndromes de sevrage, des troubles du comportement avec agressivité, des troubles cognitifs, des ralentissements psychomoteurs, des dépressions, des dysthymies et des cardiomyopathies hypertrophiques. De plus, l'enquête de pharmacovigilance de 2018 évoque un risque de suicide avec l'usage de la prégabaline [68].

c. Mesures prises

La toute première mesure prise par l'agence nationale a été de mettre en place un suivi national d'addictovigilance dès 2012 afin de quantifier et surveiller les cas d'abus et de dépendance. A la suite du signalement autour du mésusage croissant et des dangers associés, l'ANSM publie un point d'information auprès des professionnels de santé le 30 juin 2016 [69]. Celui-ci attire l'attention sur les détournements des prescriptions avec des patients qui falsifient des ordonnances et pratiquent le nomadisme médical ou pharmaceutique. Il y est également rappelé le risque d'évolution vers une dépendance dans les populations à risque d'abus ou aux antécédents de toxicomanie. Ces derniers peuvent évoluer vers une consommation dont l'objectif est non thérapeutique et chercher à se procurer la substance de manière illégale.

En juin 2019 la Commission des Stupéfiants et Psychotropes émet des propositions de modification de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline. Il est suggéré que ces dernières soient inscrites sur la liste I des médicaments et que leur prescription nécessite une ordonnance sécurisée. La durée valable de prescription suggérée est d'abord de 28 jours renouvelable 11 fois, puis limitée à 6 mois et enfin à 3 mois (renouvelable 2 fois). Il est également soulevé le problème des conditionnements demeurant important avec 56 gélules pour les dosages de 25 mg et 300 mg. La commission indique qu'il est difficile de les faire évoluer à cause de l'impossibilité d'imposer des normes aux laboratoires. Toutefois l'idée est émise de consulter la HAS pour qu'elle réévalue les SMR de ces spécialités en fonction des conditionnements, incitant ainsi les laboratoires à les prendre en compte dans leur stratégie de mise sur le marché (le niveau de SMR déterminant le taux de remboursement, lui-même impactant la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et donc du nombre de vente) [65].

En mars 2020 la prégabaline ainsi que la gabapentine sont incluses dans la liste des substances à rechercher lors des analyses toxicologiques. De plus le schéma de la prise en charge de la douleur neuropathique évolue avec la gabapentine qui devient la molécule de première intention [68].

Depuis le 24 mai 2021 l'ANSM a publié de nouvelles conditions de prescriptions pour la prégabaline [67]. Ces décisions de MMR ont fait l'objet d'une DHPC distribuée aux professionnels de santé et impliquent [Annexe 5] :

- L'usage d'une ordonnance sécurisée ;
- Le renouvellement 5 fois maximum sur mention du prescripteur (équivalent à une délivrance de 6 mois de traitement maximum) ;
- La délivrance dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription ;
- Que la prescription concomitante avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution ;
- Chez les patients présentant un risque de mésusage, un report vers les spécialités à base de gabapentine doit être surveillé et signalé au CEIP-A.

Au niveau international, d'autres autorités sanitaires ont également pris des mesures depuis 2014 en raison du risque d'abus, de mésusage et de dépendance. Elles appliquent une restriction de la durée de prescription, une suppression des renouvellements et une qualification des médicaments à base de prégabaline en tant que substance addictive. L'EMA a mis en place une surveillance particulière des spécialités à base de prégabaline dans le cadre de leur PGR. [69]

d. Résultats

A ce jour, aucun rapport n'a encore été publié pour faire un état des lieux du mésusage depuis que les mesures ont été prises en mai 2021. Il est attendu que les cas d'abus et de dépendance diminuent. Il serait intéressant d'analyser la consommation et l'usage de la gabapentine afin de s'assurer que le problème n'a pas seulement été déplacé sur une autre spécialité.

e. Evaluation / Discussion

Le signalement des cas de mésusage des médicaments à base de prégabaline, essentiellement d'abus ou d'usage non thérapeutique, a conduit l'ANSM à mettre en place un suivi d'addictovigilance. Celui-ci a permis de quantifier et de caractériser le danger lié à ces

pratiques. L'augmentation du nombre de cas d'année en année est significative mais elle peut être expliquée par une hausse des notifications suite aux points d'information de l'ANSM mais également par le fait que la prégabaline a été ajoutée à la liste des substances à rechercher dans les analyses toxicologiques. L'usage concerne essentiellement des jeunes hommes dont des mineurs en situation de précarité et est souvent associée à la prise d'une autre substance telle que des benzodiazépines. Dans plus de la moitié des cas l'obtention du médicament est illégale avec une ordonnance falsifiée, facilitée par un nomadisme pharmaceutique ou le trafic illégal. Ces pratiques rendent l'encadrement et la quantification de la consommation difficile.

De graves conséquences telles que des dépendances et des décès ont été associées au mésusage de la prégabaline. Face aux risques que cela représente pour le patient, des mesures ont été prises tant au niveau national qu'à l'échelle européenne. L'objectif est de sensibiliser les professionnels de santé sur le risque de dépendance et de limiter l'accès au patient à de grande quantité de substance. La limitation de prescription à 6 mois incite le patient à consulter son prescripteur régulièrement et ce dernier peut constater la présence ou non de signe de dépendance pour réévaluer la posologie. Cette restriction temporelle apparaît néanmoins contraignante pour les patients donc le traitement par prégabaline est chronique comme dans la prise en charge de l'épilepsie.

Une des recommandations a été de remplacer la prégabaline par de la gabapentine pour les patients appartenant à la population à risque. Cette molécule appartient aussi à la famille des gabapentinoïdes avec la prégabaline mais sa biodisponibilité est plus faible. Le risque de dépendance est donc présumé moindre du fait d'un effet dose-dépendant. Toutefois le risque de développer une dépendance à la prégabaline repose sur une hypothèse glutamatergique qui est également applicable à la gabapentine. Par ailleurs les informations collectées à propos de la gabapentine lors des suivis pour la prégabaline suggèrent un risque d'abus équivalent. Pour le moment le niveau d'exposition à la gabapentine est quatre fois inférieur à celui de la prégabaline. Néanmoins il a été placé en première ligne dans la prise en charge des douleurs neuropathique, une augmentation de sa consommation semble donc attendue. Le comité des psychotropes a émis l'idée d'ouvrir une enquête globale sur les gabapentinoïdes [65]. Cela permettrait de ne pas reporter le problème rencontré avec la prégabaline sur la gabapentine puis avec les autres molécules de la même famille. Les mêmes mesures de minimisation du risque (l'utilisation d'une ordonnance sécurisée et la réduction de la durée de prescription par

exemple) pourraient être élargies à l'ensemble des substances de la famille des gabapentinoïdes à titre préventif.

IV. Le misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse

a. Contexte

Les femmes ont pratiqué des avortements à partir de la pharmacopée traditionnelle depuis la nuit des temps, y compris au péril de leur vie, en cherchant leurs propriétés abortives. C'est au début des années 80 que le laboratoire ROUSSEL UCLAFF®, en recherchant un glucocorticoïde, a découvert sa 486^{ème} molécule appelée RU486 (mifépristone) dont les propriétés anti-glucocorticoïdes étaient faibles mais l'action anti-progestérone puissante. Le Pr Beaulieu a insisté pour poursuivre les recherches autour de cette molécule et des essais cliniques, initialement avec le RU 486 seul, ont montré une efficacité de 80% dans l'interruption volontaire de grossesse. Entre 1982 et 1989 des essais cliniques ont été réalisés en associant une prostaglandine au RU 486, la sulprostone (Nalador®) avec des effets cardiovasculaires importants. La survenue d'un décès a entraîné l'arrêt de l'essai. Les essais suivants ont porté sur le RU 486 en association avec du misoprostol sur une idée du Pr Beaulieu et du Dr André Ulmann permettant d'atteindre un taux d'efficacité supérieur à 95% dans l'interruption volontaire de grossesse jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (SA) [70].

Au cours du temps les lois et les droits relatifs à l'interruption volontaire de grossesse (IVG) ont évolué. Cette évolution juridique s'est accompagnée de changement dans la prise en charge thérapeutique par le développement de la méthode de l'IVG médicamenteuse que nous détaillerons dans un second temps.

Le 17 janvier 1975, la loi n°75-17 dite loi Simone Veil dépénalise l'avortement [71] pour les femmes enceintes qualifiant leur état de « situation de détresse ». Lorsque cette loi est éditée, seule la méthode instrumentale par aspiration de l'embryon permettait de réaliser une IVG dans des conditions de sécurité sanitaire. D'abord pratiquée avant la fin de la dixième semaine de grossesse – correspondant à 12 SA - par un médecin uniquement et dans un établissement d'hospitalisation public ou privé, la loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 a modifié plusieurs articles de la loi de 1975 [72] en étendant le délai autorisé pour l'IVG à la douzième semaine de grossesse (correspondant à 14 SA).

En 2001, la loi permet également de réaliser les IVG médicamenteuses - que nous détaillerons dans la suite de ce travail - en dehors des établissements de santé jusqu'au terme de 7 SA. Certaines conditions doivent néanmoins être respectées. Tout d'abord les médecins (puis les sages femmes depuis 2016) doivent démontrer une expérience appropriée et signer une convention avec un centre référent pour être habilités à proposer l'IVG en ville. Ensuite la patiente doit être accompagnée lors du processus et elle doit être localisée à moins d'une heure d'un centre afin de gérer les potentielles complications (de type hémorragique). La loi n°2014-873, loi pour l'égalité réelle entre les femmes et les hommes du 4 août 2014, revient sur le qualificatif de « situation de détresse » [73]. Les termes sont modifiés et l'IVG est possible pour toute femme « qui ne veut pas poursuivre une grossesse ».

Le 2 mars 2022 la loi n°2022-295 visant à renforcer le droit à l'avortement a allongé le délai possible pour une IVG à quatorze semaines de grossesse (soit 16 SA). Cela a permis la délivrance des médicaments de l'IVG par les pharmaciens d'officine quand l'IVG est réalisée en téléconsultation. Les femmes peuvent aussi se voir remettre les 2 médicaments en même temps et ne sont plus obligées de les prendre en présence du médecin ou de la sage-femme [74].

Actuellement, deux protocoles d'IVG sont proposés et décrits sur le site de l'assurance maladie [75]. La première méthode est médicamenteuse avec l'utilisation de la mifépristone (un anti-progestérone agissant contre les effets de l'hormone) en association avec une prostaglandine (provoquant des contractions utérines) comme le misoprostol par voie orale. Une autre prostaglandine utilisée est le géméprost en ovule (Cervageme® mis sur le marché en 1984) mais sa conservation au congélateur restreint son usage aux établissements de santé et les douleurs associées font qu'il est très peu utilisé et sera retiré des dernières recommandations de la HAS [76]. L'objectif de l'association mifépristone et prostaglandine est de provoquer l'interruption de la grossesse par la première molécule puis l'expulsion de l'embryon par la prise du second médicament. Cette méthode est possible jusqu'à la fin de la 7^e semaine de grossesse – soit 9 SA – et son taux de réussite est estimé à 95%. La patiente peut souffrir de saignements importants, de douleurs, de nausées, de vomissements ou de diarrhées après une IVG médicamenteuse.

Pour la pratique de l'IVG médicamenteuse, entre décembre 1988, date de l'AMM du RU486, et 2001 les médecins des établissements hospitaliers, seuls autorisés à pratiquer ce type d'IVG en France, ont utilisé le misoprostol, sous la forme de comprimés de Cytotec® à 200µg.

Les spécialités utilisées seront développées dans les paragraphes suivants, en accentuant davantage sur le médicament concerné par l'usage non-conforme.

En cas d'échec ou si la patiente le désire en première intention et jusqu'à 16 SA, la seconde méthode disponible est l'interruption chirurgicale. Elle consiste à dilater le col de l'utérus de manière médicamenteuse avec de la mifépristone et/ou du misoprostol puis d'évacuer l'embryon par aspiration. Cette intervention est réalisée sous anesthésie locale ou générale, selon le choix de la patiente, et une surveillance est nécessaire pendant les 3h post-opératoire. Le taux d'échec associé est minime et les complications associées (des infections ou des lésions utérines) sont rares.

Quelle que soit la méthode, les démarches d'accès à l'IVG sont identiques et décrites par la HAS [76]. La première consultation peut être en physique ou en téléconsultation. Le praticien communique des informations claires et précises sur le déroulement des procédures ainsi que sur les risques liés. Un soutien psychologique est proposé et l'âge gestationnel est défini lors de l'examen clinique mais surtout par une échographie de datation. Celle-ci est réalisée sur place lors de la consultation en établissement hospitalier soit chez un échographiste en collaboration avec le médecin ou la sage-femme pour les consultations en ville ou pour les téléconsultations. La patiente se voit également remettre des documents écrits dont le guide IVG à l'attention des femmes, en main propre ou par mail lors des consultations à distance. Lors d'un second entretien, la femme signe un consentement éclairé. C'est également l'occasion de réaliser un dépistage des infections sexuellement transmissibles et d'évoquer les moyens de contraception possibles pour le post-interruption de grossesse. La réalisation de l'acte peut se faire directement dans l'établissement de santé ou la femme peut rentrer chez elle avec une ordonnance si elle choisit une IVG médicamenteuse à domicile. Suite à une IVG médicamenteuse, un contrôle est réalisé dans les deux semaines suivants la prise afin de s'assurer que la grossesse est bien interrompue. Le guide de l'IVG distribué en début de processus regroupe toutes ces phases, de la première consultation d'information à

la consultation de contrôle ainsi que la mise en place d'une contraception en post-IVG. Les annexes développent les cas spécifiques des patientes mineures et de la téléconsultation, en plus d'expliquer les coûts et la prise en charge des différentes procédures et offrent un guide mémo pour l'IVG médicamenteuse à domicile [Annexe 6] [77].

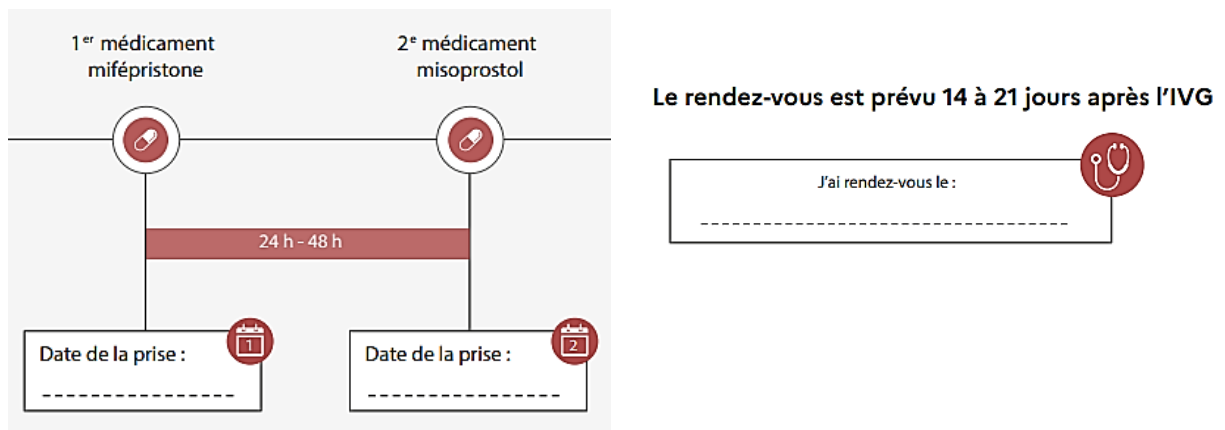


Figure 14 : Schéma et rappel de prise des médicaments et de suivi dans le protocole de l'IVG médicamenteuse disponible dans le guide de l'IVG à l'attention des femmes. Source ivg.gouv.fr.

La spécialité Mifegyne® est composée de 200 mg de mifépristone. Elle obtient son AMM le 28 décembre 1988 et est aujourd'hui commercialisée par le laboratoire NORDIC PHARMA®. Ses indications comprennent l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse jusqu'au 63^e jour de grossesse (équivalent à 9 SA) ainsi que la dilatation du col utérin pour la préparation d'une IVG chirurgicale. Sa posologie usuelle est de 200 mg à 600 mg dans le cadre d'une interruption médicamenteuse de grossesse et de 200 mg pour la dilatation du col de l'utérus.



Figure 15 : Boîte de Mifégyne® 600 mg. Source : NordicPharma.fr

La spécialité Cytotec® est commercialisée en France par le laboratoire PFIZER® dès 1987. Elle est indiquée dans le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [78]. Son principe actif est le misoprostol qui est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il possède une activité antisécrétoire sur la sécrétion spontanée et stimulée (par l'histamine, un repas protéique ou le café) mais également une action protectrice des cellules vis-à-vis de l'aspirine, de l'alcool et des AINS. La posologie recommandée est de 800 µg par jour, répartie en deux à quatre prises par jour. Le misoprostol est contre-indiqué chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être. En effet il provoque des contractions utérines et mène à des avortements, à des naissances prématurées ainsi qu'à des malformations et des morts fœtales. Ces événements sont expliqués par l'activité utérotonique du misoprostol qui induit une contraction des fibres musculaires lisses du myomètre et une relaxation du col de l'utérus. Le profil de tolérance rapporte des effets indésirables principalement au niveau du système gastro-intestinal, dont des diarrhées et des douleurs abdominales en début de traitement qui se résolvent spontanément. Des troubles utérins (hémorragie, spasmes, rupture utérine) sont rapportés de manière peu fréquente (de fréquence comprise entre 1/1000 à 1/100) lors d'une administration au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse. Les ruptures utérines concernent plus particulièrement les femmes ayant eu de multiples grossesses ou ayant une cicatrice de césarienne [79].

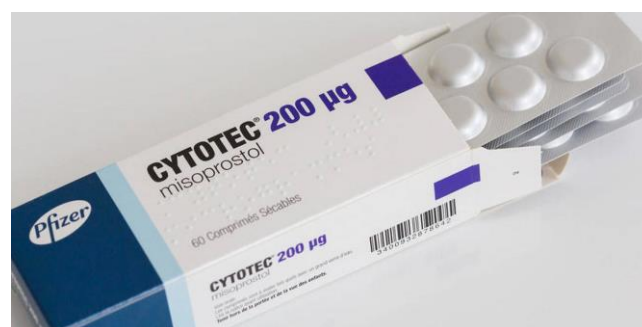


Figure 16 : Boîte de Cytotec® 200 µg contenant 60 comprimés. Source : lepoint.fr

b. Signalement et mesures prises

Le Cytotec® est la seule spécialité contenant du misoprostol seul disponible sur le marché jusqu'en 2003, or elle n'a aucune indication gynécologique ou obstétricale. Avant cette date il est donc nécessaire d'utiliser ce médicament en dehors de son AMM pour réaliser les IVG

médicamenteuses. Avant 2001 celles-ci se pratiquaient obligatoirement en établissement de santé, ce qui offrait un cadre de surveillance renforcée et une mise à disposition du médicament contrôlée via les Pharmacie à Usage Interne (PUI). Ces mesures de sécurité permettent de rassurer l'autorité sanitaire qui tolère cette utilisation non-conforme. Toutefois la loi n° 2001-588 permet de réaliser les IVG médicamenteuses en dehors des établissements de santé. Or à cette période, en 2001, aucune spécialité à base de misoprostol disponible en officine ne possède une AMM dans cette indication. Le Cytotec® est délivré uniquement pour ses indications dans les troubles digestifs mais son usage hors-AMM en dehors du cadre contrôlé d'un établissement de santé ne plait pas à l'agence sanitaire. De plus le laboratoire PFIZER® signale ne pas vouloir entreprendre les démarches pour étendre l'indication du Cytotec® pourtant déjà fortement utilisé dans cette pratique. La mise en place de la loi n°2001-588 a alors été retardée, le temps qu'un laboratoire apporte sur le marché une spécialité avec l'AMM adéquate. Il faut attendre 2003 pour que le laboratoire HRA PHARMA®, à la demande expresse du ministère de la Santé au Dr Ulmann, mette sur le marché la spécialité Gymiso® composée de 200 µg de misoprostol. En 2013, le laboratoire NORDIC PHARMA® met sur le marché la spécialité, MisoOne® à la dose de 400 µg de misoprostol. Ces deux spécialités sont indiquées dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine en administration consécutive à la mifépristone au plus tard le 49^e jour d'aménorrhée.

Le Gymiso® sera très peu utilisé par les professionnels de l'IVG qui garderont aussi bien à l'hôpital qu'en ville la pratique du Cytotec® jusqu'à 7 SA pour des raisons économiques. Un comprimé de Cytotec® 200 µg revient à 0,22 centimes [80] contre 13,88 euros la boîte de 2 comprimés de Gymiso® ou d'un comprimé de MisoOne® en ville et environ 5 euros à l'hôpital [81].

De 2004 à 2018 les pharmacies hospitalières permettent aux médecins, pour les mêmes raisons économiques, d'utiliser le Cytotec® à la place du Gymiso® ou du MisoOne®.



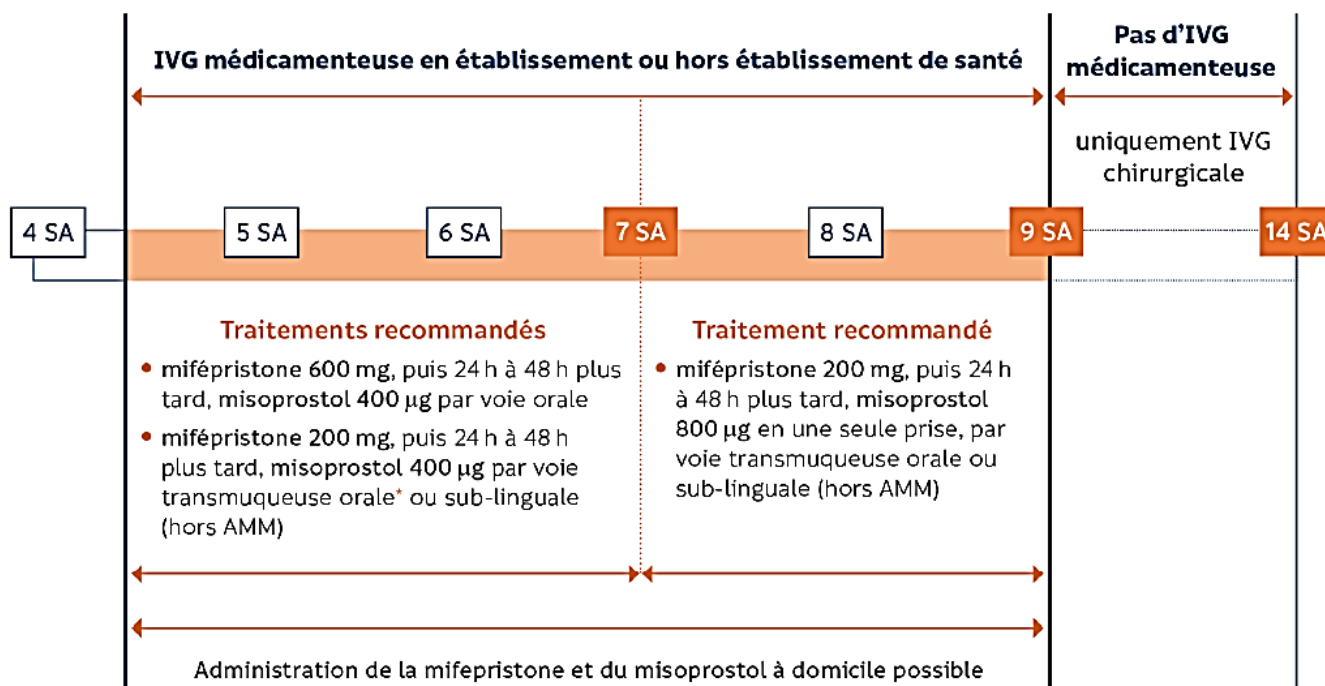
Figure 17 : Boîte de MisoOne® 400 µg. Source : lemoniteurdespharmacies.fr.

Le médicament Cytotec® continue d'être utilisé en hors-AMM dans les IVG médicamenteuses pour des termes compris entre 7 et 9 SA en établissement hospitalier (délai maximal autorisé à l'époque). En 2011 la HAS estime que cette spécialité est prescrite à 67% dans des indications gynécologiques, donc en hors-AMM. La spécialité est très peu prescrite en gastroentérologie depuis l'arrivée des inhibiteurs de pompe à protons, c'est pourquoi le laboratoire PFIZER® décide de la retirer du marché français le 31 mars 2018. L'ANSM fait le nécessaire pour assurer la disponibilité du misoprostol pour toutes les femmes en ayant besoin dans le cadre des IVG médicamenteuses réalisées dans les établissements de santé ou en ville. Les deux laboratoires titulaires de Gymiso® et de MisoOne® sont motivés à produire les quantités suffisantes pour répondre à la demande. Bon nombre de professionnels constitueront des stocks de Cytotec® pour continuer à l'utiliser à moindre coût jusqu'à épuisement de leurs stocks ou péremption des comprimés.

En même temps que l'arrêt de commercialisation du Cytotec® la seule autre spécialité contenant du misoprostol, associé à du diclofénac (Artotec®) est elle aussi retirée du marché le 01 octobre 2018 [82]. Il n'existe donc plus aucun médicament sur le marché contenant du misoprostol qui puisse être utilisé à visée abortive avec une indication initiale différente.

En mars 2020 l'épidémie du COVID-19 se déclare sur le territoire français. Des mesures sanitaires sont mises en place dont la limitation stricte des déplacements lors des confinements. De plus, dans une atmosphère de pandémie, il est préférable de ne pas faire venir les patientes au contact des malades à l'hôpital et de ne pas surcharger les services hospitaliers. Ainsi en avril 2020, des arrêtés sont écrits dans l'urgence en concertation avec le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et l'Association Nationale des Centres d'Interruption de grossesse et de Contraception (ANCIC) pour

permettre l'allongement du délai de recours à l'IVG médicamenteuse en dehors des établissements de santé à 9 SA (contre 7 SA jusqu'alors). Cette dérogation se veut initialement transitoire le temps du confinement et prend fin le 10 juillet 2020 avant d'être reprise en novembre, au regard de la situation sanitaire. Toutefois un problème se présente : aucune spécialité ne couvre les IVG médicamenteuses pour les grossesses dont le terme est compris entre 7 SA et 9 SA. Les deux spécialités Gymiso® et MisoOne® ne possèdent l'autorisation que pour des termes allant jusqu'au 49^e jours (soit 7 SA). En réponse à ce manque et pour pérenniser cette mesure au-delà du l'état d'urgence sanitaire, la HAS a publié des recommandations en mars 2021 [76] pour encadrer la prise en charge de l'IVG hors établissement de santé, à la 8^e et 9^e SA. C'est donc la crise sanitaire qui a mené à cette mise à jour des conditions de prise en charge de l'IVG médicamenteuse en concertation avec les sociétés savantes nationales et internationales. Dans ce contexte, l'ANSM a été saisie pour mettre en place un Cadre de Prescription Compassionnel du misoprostol, en association avec la mifépristone, dans l'indication de l'IVG médicamenteuse de la 8^e à la 9^e SA au sein ou en dehors d'un établissement de santé. L'autorisation de CPC est accordée en février 2022 pour une durée de trois ans renouvelables. L'objectif est d'assurer la sécurité de cette utilisation non autorisée mais sans alternative thérapeutique. Ces conditions de réalisation de l'IVG sont pérennisées dans le décret n°2022-212 du 19 février 2022 modifiant les dispositions du Code de la Santé Publique.



IVG : interruption volontaire de grossesse ; SA : semaines d'aménorrhée.

*voie transmuqueuse orale : les comprimés sont mis en place entre la joue et la gencive et les femmes doivent avaler les fragments résiduels au bout de 30 minutes.

Figure 18 : Schéma des recommandations de mars 2021 de la HAS sur la prise en charge de l'IVG. Source : has-sante.fr.

Les recommandations sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses jusqu'à 9 SA ainsi que l'autorisation de CPC est encouragée par une utilisation du misoprostol à l'international. Par exemple au Royaume-Uni l'avortement médicamenteux précoce est possible jusqu'à 9 semaines et 6 jours de grossesse, en ville ou en établissement de santé. Le protocole consiste en l'administration de 200 mg de mifépristone par voie orale suivie 24-48h plus tard d'une administration de 800 µg de misoprostol par voie vaginale, buccale ou sublinguale. Si l'expulsion n'a pas eu lieu, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 400 µg de misoprostol 3h après la première prise [83].

Auteur (année de publication) (référence)	Titre	Population : âge gestationnel (SA)	Traitement		Autres recommandations
			Dose, voie	Délai mifépristone-misoprostol	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019) (74)	Soins liés à l'avortement	≤ 10 SA + 0 jour (10 ⁺⁰)	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV	24-48 heures généralement	Le misoprostol peut être pris à domicile ou en établissement. Misoprostol dans l'indication de l'IVG à l'AMM au Royaume-Uni pour : – 400 µg PO comme dose initiale pour une interruption médicamenteuse de grossesse jusqu'à 49 JA, 36 à 48 h après mifépristone 600 mg PO ; – 800 µg PV comme dose initiale pour une interruption médicamenteuse de grossesse jusqu'à 63 JA, 36 à 48 h après mifépristone 200 mg PO
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) – Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH) – British Society of Abortion Care Providers 2016 (73)	Interruption médicale de grossesse précoce à domicile (en Angleterre)	≤ 9 SA + 6 jours (9 ⁺⁶) lors de l'administration du premier médicament	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV, BC, SL + 400 µg 3 h plus tard si non-expulsion	24 à 48 heures	La mifépristone devrait être prise dans un établissement certifié.
World Health Organization; 2018 (75)	Prise en charge médicale de l'avortement	< 12 SA	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg PV, SL, BC	1 à 2 jours	Il est recommandé un intervalle minimum de 24 h entre la prise de mifépristone et celle de misoprostol. Notes : la combinaison mifépristone-misoprostol est recommandée car elle est plus efficace (que misoprostol seul). Des doses répétées de misoprostol peuvent être proposées si nécessaire pour obtenir un avortement complet. Pas de recommandations sur le nombre maximum de doses de misoprostol.
Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) 2016 (77)	L'interruption volontaire de grossesse	< 7 SA	Mifépristone 200 mg de préférence ou 600 mg, PO Misoprostol 400 µg, PO, BC, SL, PV*, éventuellement renouvelé après 3 h	24 à 48 heures	L'IVG médicamenteuse réalisée avec la dose de 200 mg de mifépristone associée au misoprostol est efficace à tout âge gestationnel.
		7 à 9 SA	Mifépristone 200 mg de préférence ou 600 mg, PO Misoprostol 800 µg, PV*, BC, SL, éventuellement complété de 400 µg 3 à 4 h plus tard		
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) 2016 (156)	Avortement médical	≤ 70 jours d'aménorrhée	Mifépristone 200 mg PO Misoprostol 800 µg BC, PV, SL	Non précisé	

* En France, il n'y a pas de spécialité de misoprostol administrable par voie vaginale. L'administration par voie vaginale de comprimés de misoprostol destinés à la voie orale est à proscrire (80).

Figure 19 : Tableau des recommandations nationales et internationales sur le protocole de réalisation des IVG médicamenteuses en ville jusqu'à 9 SA. Source : has-sante.fr

c. Evaluation / Discussion

Le signalement de l'usage non-conforme du Cytotec® ne suit pas le schéma classique déroulé pour les trois premiers exemples. L'usage hors-AMM est connu de l'autorité sanitaire depuis longtemps. Celle-ci tolère cette déviance en l'absence d'alternative thérapeutique mais aussi parce que cette utilisation non autorisée se fait initialement exclusivement dans un

établissement de santé. Cette caractéristique permet d'encadrer la pratique et d'assurer la sécurité du patient en dépit du manque d'information sur cet usage. Le problème de cet usage non-conforme s'est surtout révélé en 2001 lorsque les IVG ont été possibles en ville, en dehors d'un cadre contrôlé. La solution s'est présentée deux ans plus tard par la mise sur le marché d'une spécialité intégrant l'indication désirée. Le délai d'obtention d'AMM est plus court que d'habitude, mais nous pouvons penser que les informations de sécurité et de tolérance étaient déjà disponibles grâce à l'AMM du Cytotec® et que le laboratoire ne devait se préoccuper que de démontrer une efficacité dans l'indication de l'interruption de grossesse, en association avec de la mifépristone. Alors que l'usage non-conforme semble éradiqué par la mise à disposition d'une nouvelle spécialité, un événement vient recréer un contexte d'usage hors-AMM. En effet la pandémie du COVID-19 a fait évoluer les besoins de la population cible. Face à l'enjeu majeur de santé publique de pouvoir fournir les moyens aux femmes désirant interrompre une grossesse, l'ANSM a su réagir. L'allongement du délai de l'IVG médicamenteuse en ville de 7 SA à 9 SA a mené à devoir utiliser de nouveau les spécialités à base de misoprostol en hors-AMM. Néanmoins cette autorisation d'usage non-conforme a été accompagnée de recommandations d'utilisation et a reposé sur les pratiques internationales déjà en place ainsi que sur une balance bénéfice/risque présumée favorable. A la suite de la crise sanitaire l'usage est maintenu, supposant d'une bonne tolérance pour les patientes et d'un besoin à couvrir. Cependant l'ANSM a pour mission d'assurer la sécurité des patients et pour cela va encadrer l'usage non autorisé grâce à l'élaboration d'un CPC. Cet accès dérogatoire délivré pour 3 ans a pour objectif final une extension d'indication d'ici 2025 pour les spécialités Gymiso® et MisoOne® dans les interruptions médicamenteuses des grossesses jusqu'à la 9^e SA.

Les chiffres de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) permettent de comprendre les tendances de pratique des IVG. En 2019, 232 000 IVG ont été enregistrées en France. La répartition de la méthode utilisée est la suivante : 70% de façon médicamenteuse et 30% par voie chirurgicale. En 2001 les pourcentages étaient inversés (avec seulement 30 % des IVG par méthode médicamenteuse). La pratique a évolué depuis que les IVG hors établissement de santé sont autorisées en 2001 mais surtout depuis la mise à disposition de spécialités en officine en 2003 et 2013 [84]. L'inversion des tendances de la méthode d'interruption de la grossesse démontre qu'un besoin était à combler.

Le misoprostol est source d'autres usages non-conformes. Dans les recommandations de protocole d'IVG médicamenteuse, l'administration du comprimé – normalement par voie orale - est proposée par voie sublinguale ou vaginale. Cela repose sur des études en faveur d'une efficacité supérieure. Toutefois des cas de chocs septiques fatals à *Clostridium sordellii* lors d'une utilisation par voie vaginale et la survenue d'événements cardio-vasculaires rares mais graves chez des personnes à facteurs de risque cardiaque ont été observés. Cette voie d'utilisation hors-AMM n'est donc pas recommandée. Une lettre aux professionnels de santé a été publiée par l'ANSM en octobre 2005 suite à 4 cas de décès aux Etats-Unis. Ils étaient dus à une septicémie lors d'une administration de 800µg de misoprostol par voie vaginale [85]. Cet événement nous rappelle les risques liés aux usages non-conformes.

D'autres indications impliquent la prescription des spécialités à base de misoprostol en dehors de leur AMM. En effet la suppression de la spécialité Cytotec® a impacté d'autres indications obstétriques. Il s'agit de la gestion des fausses couches précoces ainsi que de l'interruption médicale de grossesse et les cas de mort fœtal in utéro. L'ANSM a élaboré deux RTU en mars 2018 lorsque cette spécialité a été retirée du marché, impliquant les spécialités à base de misoprostol Gymiso® et MisoOne®. Les dérogations ont été autorisées en l'absence d'alternative thérapeutique et parce que la balance bénéfice/risque est présumé favorable [86]. Dans l'intérêt des patientes, les deux RTU (aujourd'hui sous l'appellation de CPC) ont été renouvelées respectivement en juin et mai 2021 pour une période de 3 ans.

CONCLUSION

Le développement d'un médicament nécessite une dizaine d'année et des milliards d'euros. De nombreux tests pharmacocinétiques et des essais cliniques rigoureux doivent apporter la preuve d'une sécurité pour le patient et d'une efficacité dans une certaine indication. Un médicament se doit d'être innovant - que ce soit dans son indication, son administration ou sa formulation – afin de se démarquer des spécialités déjà présentes sur le marché. Sa place dans l'armement thérapeutique définit également son taux de remboursement (via l'évaluation du Service Médical Rendu par la HAS). Un médicament remboursé et dans les premières lignes de traitement a davantage de chance de prolonger sa durée de vie sur le marché. Malgré un long temps de développement et une observation minutieuse des effets (néfastes ou bénéfiques) lors des études cliniques, le laboratoire n'a pas

une connaissance complète de son médicament lors de sa mise sur le marché. Le rôle de la pharmacovigilance suite à la commercialisation du médicament est indispensable pour recueillir les informations manquantes ou caractériser les événements rares ou survenant sur du long terme. Cette discipline repose essentiellement sur les déclarations des cas de pharmacovigilance comprenant la survenue d'effet indésirable, les interactions médicamenteuses, l'utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement ou encore des mésusages. Le laboratoire se doit d'assurer le bon usage de son médicament une fois qu'il est commercialisé (ou rendu accessible au patient avec les accès compassionnels) dans l'indication et usage pour lesquels il a été étudié et validé. De nombreux outils sont mis à disposition du laboratoire tout le long du cycle de vie du médicament. Cela passe par la visite médicale ou des DHPC pour assurer une prescription conforme, à la délivrance et aux conseils associés grâce aux alertes et lettres d'informations aux pharmaciens, aux messages directs au patient via le conditionnement (pictogramme, posologie) et la notice du médicament. L'objectif final est d'assurer la sécurité du patient car « le doute prévaut au patient ». En effet un médicament susceptible d'être dangereux pour la santé publique voit son AMM suspendue voire retirée le temps que des informations rassurantes soient fournies par le laboratoire. Il faut démontrer l'innocuité de la spécialité. Mais cela n'est pas toujours le dogme appliqué.

Le signalement d'usage non-conforme avec le Médiator® a permis de mettre en avant les faiblesses du système de mise sur le marché de l'époque. Les laboratoires SERVIER® sont accusés de ne pas avoir fourni de véritable preuve d'efficacité du benfluorex dans le traitement des troubles du métabolisme, pourtant la spécialité a obtenu une AMM dans cette indication. En dépit d'un bénéfice très faible pour les patients, le produit a été maintenu sur le marché de nombreuses années malgré la mise en évidence de risques importants. Suite à ce scandale très médiatisé, le système de pharmacovigilance et l'autorité nationale de santé ont été jugé trop lents à réagir. L'AFSSAPS a été remplacée par l'ANSM en 2012 et son organisation a été réformée.

Les utilisations hors-AMM ont pour la plupart augmenté le risque de survenu d'effet indésirable. Pour le Médiator® les patients étaient exposés à un risque plus élevé d'hospitalisation et de remplacement valvulaire par rapport à un groupe placebo. Cela s'explique par son mécanisme d'action et l'usage hors-AMM a exposé davantage de patient que la réelle population cible dans l'indication autorisée. Dans le cas du baclofène utilisé dans

l'alcoolodépendance, le risque d'hospitalisation et de décès est apparu plus important que pour les indications autorisées. Cela est lié à la dose supérieure utilisée dans l'hors-AMM que dans l'autorisation (80 mg maximum dans les spasmes musculaires contre 300 mg dans certaines études dans l'alcoolisme). Dans la situation de mésusage de la prégabaline, la dépendance et les abus augmentent le risque de complications aiguës (troubles de la conscience, convulsions, comas) et chroniques (troubles cognitifs, troubles du comportement, dépression). Ces risques accrus d'effets indésirables justifient que le signalement des usages non-conformes apporte **une sécurité pour le patient**. En effet lorsque l'analyse de risque révèle un danger pour la population, des mesures sont prises afin de limiter l'usage non-conforme à l'aide de nombreux outils disponibles. Il est possible de les cumuler tout au long de la vie du cycle du médicament depuis sa production (conditionnement avec un faible nombre d'unité), lors de sa prescription (limitation des prescripteurs habilités, obligation d'utiliser un certain type d'ordonnance et limitation du nombre de renouvellement), au moment de la délivrance (fractionnement de la délivrance ou nécessité de présenter un carnet patient pour pouvoir obtenir le traitement) jusqu'à l'administration au patient (usage réservé aux établissements hospitaliers).

Les signalements des usages non-conformes mènent souvent à la mise en place de suivis nationaux, d'études ou de commissions spécialisées dont l'objectif est de caractériser et quantifier le bénéfice ou le risque. Ainsi ils apportent de **nouvelles informations et données sur la substance mais aussi sur les pathologies et les réelles conditions de prise en charge**. Ils forcent parfois la HAS à réévaluer les SMR et ASMR ce qui influence les stratégies thérapeutiques et peut avoir un impact sur d'autres molécules (par exemple la gabapentine qui est placé en première ligne thérapeutique dans la douleur neuropathique à la place de la prégabaline).

Le signalement peut concerner un usage non-conforme qui paraît bénéfique pour le patient. Cela survient essentiellement dans un contexte d'absence d'alternative médicale et la nécessité de trouver une solution pour un patient en échec thérapeutique. La priorité étant d'assurer la sécurité du patient, l'agence française du médicament a mis en place des dérogations afin d'encadrer les usages hors-AMM. Le système de Cadre de Prescription Compassionnel est une spécificité française. Il accorde un **accès précoce au traitement aux**

patients et ce dans un cadre surveillé permettant de récolter des informations nécessaires à la demande d'une nouvelle indication.

Dans le cas du misoprostol la mise en place des CPC doit in fine aboutir à une extension d'indication. Le signalement de l'usage non-conforme a motivé à mettre sur le marché deux nouvelles spécialités pour répondre à un besoin. Ces deux paramètres participent au **renforcement de l'arsenal thérapeutique**. Cet usage hors-AMM a également apporté des **avantages logistiques** lors de la crise sanitaire. En effet cela a permis d'éviter de saturer les services hospitaliers et de limiter la propagation du virus liée aux déplacements des patientes.

Le signalement des usages non-conformes apparaît indispensable pour assurer la sécurité des patients. C'est pour cette raison que cette activité est obligatoire dans les services de pharmacovigilance des laboratoires. Le signalement permet également de développer les connaissances sur une substance et sur les utilisations en vie réelle. Enfin il arrive que les usages non-conformes soient la seule alternative thérapeutique pour une population de patient et leur signalement permet in fine de mener à une nouvelle indication et donc le développement de l'arsenal thérapeutique.

Bibliographie

- [1] « La pharmacovigilance, surveillance des médicaments ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance> (consulté le 30 juin 2022).
- [2] « Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (consulté le 29 août 2022).
- [3] « Quelles sont les différentes phases de développement d'un médicament ? — Notre Recherche Clinique ». <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#182> (consulté le 11 septembre 2022).
- [4] « 2017 - Flash info médicament.pdf ». Consulté le: 10 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.phel.ch/upload/docs/application/pdf/2018-04/les_comprimes_couper_ou_ecraser_quelles_precautions_prendre.pdf
- [5] destinationsante.com, « Médicaments : 4 raisons de ne pas broyer un comprimé », 13 février 2021. Consulté le: 10 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/sante/medicaments-4-raisons-de-ne-pas-broyer-un-comprime-1301189.php>
- [6] « Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP.pdf) ». Consulté le: 10 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-v-risk-management-systems-rev-2_en.pdf
- [7] Anonymous, « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac> (consulté le 11 août 2021).
- [8] EMA, « Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) », *European Medicines Agency*, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> (consulté le 10 août 2022).

- [9] « Bonnes pratiques de pharmacovigilance - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance> (consulté le 11 août 2021).
- [10] « Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament ». Consulté le: 11 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d36d6dd7055c0ac1281bd1f75a62184c.pdf
- [11] « Signalement-sante.gouv.fr - Ministère de la Santé et de la Prévention ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/> (consulté le 10 août 2022).
- [12] « L'identification et le traitement des signaux - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/page/lidentification-et-le-traitement-des-signaux> (consulté le 11 août 2021).
- [13] « Déclarer un usage non conforme (UNC) - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-un-usage-non-conforme-unc> (consulté le 3 juillet 2022).
- [14] « guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf ». Consulté le: 11 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-module-xvi-risk-minimisation-measures-selection-tools_en-3.pdf
- [15] « Actualité - Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/reforme-de-laces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-laces-aux-traitements-innovants-pour-les-patients-en-impasse-therapeutique> (consulté le 3 juillet 2022).
- [16] « CPC en cours - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/reference/cpc-en-cours> (consulté le 11 août 2021).
- [17] « Benfluorex : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/benfluorex-6165.html> (consulté le 11 août 2021).
- [18] Dr Philippe LECHAT, « Propriétés pharmacologique du benfluroex ». 31 décembre 2010. Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur:

https://archiveansm.integra.fr/content/download/29421/387796/version/4/file/Benfluorex_Donnees-pharmacologiques.pdf

- [19] « Qu'est-ce que le diabète ? | Fédération Française des Diabétiques ». <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete> (consulté le 26 août 2022).
- [20] « Traitements par voie orale », *Centre européen d'étude du Diabète*. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/traitement-par-voie-orale/> (consulté le 29 juin 2022).
- [21] « Les chiffres du diabète », *Centre européen d'étude du Diabète*. <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/> (consulté le 29 juin 2022).
- [22] « Diabète ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (consulté le 29 juin 2022).
- [23] « Les chiffres du diabète en France | Fédération Française des Diabétiques ». <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france> (consulté le 29 août 2022).
- [24] « Pratiques_no_13_pages_28_a_31_Mediator-pdf_v2.pdf ». Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://pratiques.fr/IMG/pdf/Pratiques_no_13_pages_28_a_31_Mediator-pdf_v2.pdf
- [25] « Affaire du Mediator : quel statut pour les lanceurs d'alerte ? », *Public Senat*, 29 mars 2021. <https://www.publicsenat.fr/article/societe/affaire-du-mediator-quel-statut-pour-les-lanceurs-d-alerte-188310> (consulté le 29 juin 2022).
- [26] « Ils parlent du désastre Gilles et Danielle Bardelay : "Les médecins ont besoin de preuves d'utilité, pas d'un imaginaire développé par la firme" ». <https://www.prescrire.org/Fr/218/1902/57874/0/PositionDetails.aspx> (consulté le 29 juin 2022).
- [27] Inspection générale des affaires sociales, « Enquête sur le Mediator_Synthèse ». janvier 2011. Consulté le: 9 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162>
- [28] Prescrire, « Mediator à la loupe ». Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/Fr/6086E5E0A9FA9224C71E825B084613A3/Download.aspx>
- [29] « Procès du Mediator : l'étude de 1995 qui aurait dû alerter Servier ». <https://www.lemonde.fr/police-justice/article/2019/10/11/proces-du-mediator-en->

- 1995-l-etude-qui-aurait-du-alerter-servier_6015101_1653578.html (consulté le 29 juin 2022).
- [30] « Procès du Mediator : “Georges, il faut retirer ton signalement !” » https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/10/16/proces-du-mediator-georges-il-faut-retirer-ton-signalement_6015664_3224.html (consulté le 29 juin 2022).
- [31] « Affaire du Mediator : ce qu’il faut savoir avant le jugement attendu lundi ». https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/affaire-du-mediator-ce-qu-il-faut-savoir-avant-le-jugement_6074806_3224.html (consulté le 29 juin 2022).
- [32] « Bensadon - RAPPORT DEFINITIF TOME ANNEXES.pdf ». Consulté le: 26 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
- [33] « Weill et al. - 2010 - Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès.pdf ». Consulté le: 11 août 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/09/Mediator-Etude_Cnam.pdf
- [34] « Affaire du Mediator : le point si vous avez raté un épisode ». https://www.lemonde.fr/sante/article/2012/12/12/affaire-du-mediator-le-point-si-vous-avez-rate-un-episode_1804954_1651302.html (consulté le 29 juin 2022).
- [35] « Autorisation - Minigraphie ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60304050> (consulté le 3 juillet 2022).
- [36] « RCP Baclofène », *Le répertoire des spécialités*. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60304050&typedoc=R&ref=R0379064.htm> (consulté le 29 juin 2022).
- [37] « Alcool & Santé · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/alcool-sante/> (consulté le 29 août 2022).
- [38] « SELINCRO (nalméfène), antagoniste opioïde », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1716023/fr/selincro-nalmefene-antagoniste-opioide (consulté le 29 août 2022).
- [39] E. M. Krupitsky *et al.*, « Baclofen administration for the treatment of affective disorders in alcoholic patients », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 33, n° 2, p. 157-163, sept. 1993, doi: 10.1016/0376-8716(93)90057-W.
- [40] « Le Dernier Verre - Olivier Ameisen - Impacts - Éditions Denoël - Littérature - Essais - Romans policiers - Science fiction - Romans graphiques ».

- <http://www.denoel.fr/Catalogue/DENOEL/Impacts/Le-Dernier-Verre> (consulté le 29 juin 2022).
- [41] « Rapport_CCTV_Baclofene_2009.pdf ». Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://centres-antipoison.net/wp-content/uploads/2017/08/Rapport_CCTV_Baclofene_2009.pdf
- [42] « Commission nationale de pharmacovigilance - 22 mai 2012 », p. 12, 2012.
- [43] « Saviuc - Groupe de travail « Médicament ».pdf ». Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://centres-antipoison.net/wp-content/uploads/2017/08/Rapport_CCTV_GT_Medicament_Baclofene_Juin_2012.pdf
- [44] « Actualité - Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM autorise deux essais cliniques - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/baclofene-et-traitement-de-lalcoolodependance-lansm-autorise-deux-essais-cliniques> (consulté le 3 juillet 2022).
- [45] P. Jaury, S. Sidorkiewicz, et J.-R. Le Gall, « Le baclofène est-il efficace dans le traitement de l'alcoolisme ? L'étude Bacloville », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 201, n° 7, p. 1349-1359, sept. 2017, doi: 10.1016/S0001-4079(19)30383-8.
- [46] « Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients—The ALPADIR Study | Alcohol and Alcoholism | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/alcalc/article/52/4/439/3835773> (consulté le 10 août 2022).
- [47] « Actualité - Baclofène et traitement de l'alcoolodépendance : l'ANSM maintient les autorisations des deux essais cliniques en cours - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/baclofene-et-traitement-de-lalcoolodependance-lansm-maintient-les-autorisations-des-deux-essais-cliniques-en-cours> (consulté le 3 juillet 2022).
- [48] « Actualité - Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est accordée pour le baclofène - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/une-recommandation-temporaire-dutilisation-rtu-est-accordee-pour-le-baclofene> (consulté le 3 juillet 2022).
- [49] « INTERNATIONAL GUIDE FOR MONITORING ALCOHOL CONSUMPTION AND HARM ». Consulté le: 12 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66529/?sequence=1>
- [50] « Actualité - RTU baclofène : Premières données collectées et rappels sur les modalités de prescription - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/rtu-baclofene-premieres->

donnees-collectees-et-rappels-sur-les-modalites-de-prescription (consulté le 3 juillet 2022).

- [51] « 2017-06_baclofene-2009-2015_assurance-maladie.pdf ». Consulté le: 28 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2017-06_baclofene-2009-2015_assurance-maladie.pdf
- [52] « Actualité - Résultats de l'étude sur les usages et la sécurité du baclofène en France entre 2009 et 2015 - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/resultats-de-letude-sur-les-usages-et-la-securite-du-baclofene-en-france-entre-2009-et-2015> (consulté le 3 juillet 2022).
- [53] « Alcoolodépendance : fin de la RTU du baclofène, suite à la mise à disposition de BACLOCUR en officine », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/26681-alcoolodependance-fin-de-la-rtu-du-baclofene-suite-a-la-mise-a-disposition-de-baclocur-en-officine.html> (consulté le 28 septembre 2021).
- [54] « Les résultats définitifs de l'étude Bacloville confirment pour les patients alcoolodépendants inclus dans cet essai un effet positif du baclofène à fortes doses dans la réduction de la consommation d'alcool au 12ème mois ». <https://www.aphp.fr/contenu/les-resultats-definitifs-de-letude-bacloville-confirment-pour-les-patients-alcoolod> (consulté le 29 juin 2022).
- [55] « Actualité - Baclofène dans l'alcoolodépendance : Publication de l'avis du CSST sur le rapport bénéfice/risque - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/baclofene-dans-lalcoolodependance-publication-de-lavis-du-csst-sur-le-rapport-benefice-risque> (consulté le 3 juillet 2022).
- [56] « Actualité - Alcoolodépendance : nouvelles recommandations posologiques pour le baclofène - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/alcoolodependance-nouvelles-recommandations-posologiques-pour-le-baclofene> (consulté le 29 juin 2022).
- [57] « RTU Baclofène ». Consulté le: 28 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/12/aa007321698b95a6c942b0db8ce47ca8.pdf>
- [58] « Information de sécurité - Alcoolodépendance : fin de la RTU du - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/alcoolodependance-fin-de-la-rtu-du-baclofene> (consulté le 3 juillet 2022).

- [59] « Résumé des caractéristiques du produit - BACLOCUR 10 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66009893&typedoc=R> (consulté le 3 juillet 2022).
- [60] « Décision DG n° 2013-16 du 1er février 2013 portant création d'une commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027047985> (consulté le 10 août 2022).
- [61] « 8_CR_Commission_4juillet2013.pdf ». Consulté le: 29 juin 2022. [En ligne]. Disponible sur:
https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2014/06/8_CR_Commission_4juillet2013.pdf
- [62] « Actualité - Mise en garde sur l'utilisation hors AMM du baclofène dans les troubles du comportement alimentaire - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/mise-en-garde-sur-lutilisation-hors-amm-du-baclofene-dans-les-troubles-du-comportement-alimentaire> (consulté le 3 juillet 2022).
- [63] « Autorisation - Minigraphie ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63096099> (consulté le 7 juillet 2022).
- [64] « lyrica-epar-product-information_fr.pdf ». Consulté le: 7 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_fr.pdf
- [65] CEIP-A Toulouse, « Rapport d'addictovigilance ». 18 septembre 2019. Consulté le: 13 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
- [66] « Vella - DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATR.pdf ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/da1423192251e40c77648d4fe13e394d.pdf
- [67] « Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques): modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage - ANSM ».

- <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage> (consulté le 7 juillet 2022).
- [68] ANSM, « Compte Rendu du Comité Psychotrope ». 1 octobre 2020. Consulté le: 7 juillet 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-psychotropes-stupefiants-et-addictions>
- [69] « Point d'Information de l'ANSM – 30/06/2016 », *Addictovigilance Paris*, 6 juillet 2016. <https://addictovigilance.aphp.fr/2016/07/06/point-dinformation-de-lansm-30062016/> (consulté le 25 juillet 2022).
- [70] André Ulmann et Karine Cheltiel, *Le combat d'un médecin pour les femmes*, Ateliers Henry Dougier. 2017.
- [71] « Loi n° 75-17 du 17 janvier 1975 relative à l'interruption volontaire de la grossesse - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000700230/> (consulté le 19 août 2022).
- [72] *LOI n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception (1)*. 2001.
- [73] *LOI n° 2014-873 du 4 août 2014 pour l'égalité réelle entre les femmes et les hommes (1)*. 2014.
- [74] *LOI n° 2022-295 du 2 mars 2022 visant à renforcer le droit à l'avortement (1)*. 2022.
- [75] « IVG médicamenteuse et IVG instrumentale : comment cela se passe ? » <https://www.ameli.fr/val-de-marne/assure/sante/themes/ivg/methodes-ivg-suivi> (consulté le 19 août 2022).
- [76] « Muriel - 2021 - Interruption volontaire de grossesse par méthode .pdf ». Consulté le: 19 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/reco406_recommandations_ivg_medicamenteuse_mel.pdf
- [77] « *ivg_guide_complet.pdf* ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://ivg.gouv.fr/IMG/pdf/ivg_guide_complet.pdf
- [78] « Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiques-Communiques->

Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communique (consulté le 19 août 2022).

- [79] « Résumé des caractéristiques du produit - CYTOTEC 200 microgrammes, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63557849&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (consulté le 19 août 2022).
- [80] « fiche de la présentation ». <http://medicprix.sante.gouv.fr/medicprix/detailPresentation.do?parameter=afficherPresDetail&idPresentation=38727> (consulté le 1 septembre 2022).
- [81] *Arrêté du 26 février 2016 relatif aux forfaits afférents à l'interruption volontaire de grossesse*. Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000032164949#:~:text=%2D%20pour%20un%20s%C3%A9jour%20comportant%20au,nuit%C3%A9%20%3A%20328%2C55%20euros.&text=Les%20prix%20limites%20des%20soins%20et%20les%20forfaits%20aff%C3%A9rents%20%C3%A0,mentionn%C3%A9s%20%C3%A0%20l'article%20L>.
- [82] « ARTOTEC (diclofénac/misoprostol) : arrêt de commercialisation le 1er octobre 2018 », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/22838-artotec-diclofenac-misoprostol-arret-de-commercialisation-le-1er-octobre-2018.html> (consulté le 1 septembre 2022).
- [83] « early-medical-abortion-at-home-guideline-england.pdf ». Consulté le: 19 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/media/2bhntouz/early-medical-abortion-at-home-guideline-england.pdf>
- [84] ANSM, « Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patientes traitées par le misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse à la 8e et à la 9e semaine d'aménorrhée ». février 2022. Consulté le: 19 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/gymiso-200-microgrammes-comprime-2>
- [85] « IVG médicamenteuse : rappel des conditions d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/IVG-medicamenteuse-rappel-des-conditions-d-utilisation-de-la-mifepristone-et-du-misoprostol> (consulté le 19 août 2022).

[86] « Alternatives à CYTOTEC (misoprostol) dans ses utilisations hors AMM : 2 RTU pour GYMISO et MISOONE », VIDAL. <https://www.vidal.fr/actualites/22601-alternatives-a-cytotec-misoprostol-dans-ses-utilisations-hors-amm-2-rtu-pour-gymiso-et-misoone.html> (consulté le 19 août 2022).

Liste des annexes

Annexe 1 : Modèle de formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site internet de l'ANSM. Source : ansm.fr

Annexe 2 : Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non-conforme de médicament _ Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques disponible sur le site de l'ANSM. Source : ansm.fr

Annexe 3 : Pages 28-29 extraites de la revue Prescrire numéro 13. Source : pratique.fr

Annexe 4 : Protocole de la Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants _ version 3 de juillet 2017. Source : ansm.fr

Annexe 5 : Lettre aux professionnels de santé concernant les nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques) distribuée par l'ANSM le 5 mai 2021. Source : ansm.fr

Annexe 6 : Mémo pratique sur l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse à domicile. Source : ivg.gouv.fr

Aide à la déclaration : Modèle de formulaire

Ce modèle vous permet de préparer LA SAISIE EN LIGNE de votre déclaration.

Vous êtes : USAGER

Vous souhaitez déclarer : PHARMACOVIGILANCE

Vos informations personnelles	
Nom	
Prénom	
Téléphone	
Adresse électronique	
Adresse postale	
Code postal / Commune	
Êtes vous la personne ayant présenté les symptômes ?	
Informations sur la personne qui présente ou a présenté l'effet indésirable	
Nom (seulement les 3 premières lettres)	
Prénom (1ère lettre seulement)	
E-mail	
Téléphone	
Adresse	
Code postal / Département	
Commune	
Sexe	
Date de naissance	
Antécédents médicaux	
Poids (réel ou estimé)	
Taille (réelle ou estimée)	
Grossesse	

Indiquez la période d'exposition	
Si la personne qui a pris le médicament est différente de celle qui présente l'effet indésirable : indiquez le lien de parenté (mère, père, grand-mère...) et le contexte de l'exposition	
Lien de parenté	
Précisez	
A quel moment de la grossesse ?	
Avez-vous eu la Covid-19?	
Avez-vous été testé?	
Date du test	
Médicament / vaccin concerné	
Est-ce qu'il s'agit d'un vaccin ?	
Votre signalement concerne-t-il des troubles menstruels apparus dans les suites d'une vaccination contre la Covid-19?	
J'ai pris connaissance du guide	
Nom du médicament	
Nom du vaccin	
N° de lot	
N° de lot	
Joindre un document	
Voie d'administration du médicament	
Posologie	
Voie d'administration du vaccin	
Si autre, veuillez préciser	
Injection concernée	
Date d'injection	
Site d'injection	
Si vous prenez des médicaments ou des produits habituellement, mentionnez-le dans « Autres médicaments ou produits ».	
Début d'utilisation du médicament	
Fin d'utilisation du médicament	
Durée	
Motif de l'utilisation du médicament	

Si vous prenez des médicaments ou des produits habituellement, mentionnez-le dans « Autres médicaments ou produits ».

Autres médicaments ou produits

Indiquez si vous prenez d'autres médicaments ou produits habituellement. Pour ajouter un médicament ou un produit, cliquez sur le +

Nom du ou des médicament(s)	
-----------------------------	--

Nom du ou des produit(s)	
--------------------------	--

Description de l'effet 1

Description de l'effet	
------------------------	--

Date de survenue	
------------------	--

Si l'effet indésirable est immédiat, préciser le délai	
--	--

Evolution	
-----------	--

Date de guérison	
------------------	--

Durée de l'effet jusqu'à la guérison	
--------------------------------------	--

Si l'évènement a généré d'autres effets indésirables, cliquez sur « Ajouter un effet »

Conséquences de l'évènement indésirable

Autres informations	
---------------------	--

Prise en charge	
-----------------	--

Service d'hospitalisation	
---------------------------	--

Durée de l'hospitalisation	
----------------------------	--

Précisez	
----------	--

Durée d'hospitalisation	
-------------------------	--

Gravité	
---------	--

Coordonnées de contact du professionnel de santé

Veuillez saisir les coordonnées d'un professionnel de santé qui pourra donner des informations sur votre état de santé au professionnel de santé qui va recevoir votre déclaration.

Nom	
-----	--

Prénom	
--------	--

Courriel	
----------	--

Téléphone	
-----------	--

Adresse	
---------	--

Code postal / Commune	
-----------------------	--

Autres informations

Joindre un document (fichier, photographie... de type Png, Jpeg ou Pdf - maximum 10 Mo) :	
---	--

Ce modèle vous permet de préparer LA SAISIE EN LIGNE de votre déclaration.

Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament

Guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques

Février 2022

I. Contexte réglementaire

L'article L. 5121-14-3 du code de la santé publique stipule que :

« L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM) mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, de ses autorisations ou cadres de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17.

Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Par ailleurs, l'article R. 5121-164 du code de la santé publique mentionne au 7° que l'entreprise qui exploite une spécialité « Fourni[t] au directeur général de l'ANSM toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices liés à un médicament ou à un produit, notamment les résultats tant positifs que négatifs des recherches biomédicales et des études de sécurité et d'efficacité pour toutes les indications et populations, qu'elles soient mentionnées ou non dans l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que les données concernant toute utilisation du médicament non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché et toute information relative au volume des ventes et à la prescription pour le médicament ou le produit concerné. »

Ainsi, les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique signalent à l'ANSM toute prescription ou utilisation non conforme à une autorisation (AMM, AAC¹, AAP², AIP), un enregistrement ou un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) dont elles ont connaissance dès que les conclusions de l'analyse de risque et, le cas échéant, les projets de mesures correctives envisagées, sont disponibles.

Ce signalement intervient sans préjudice des autres dispositions, notamment communautaires, prévoyant la transmission d'informations sur l'usage réel des médicaments, par exemple dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) ou d'un rapport périodique de sécurité (PSUR/PBRER), ou encore par le signalement des effets indésirables intervenant dans le cadre d'un usage non conforme.

II. Usages non conformes devant faire l'objet d'un signalement à l'ANSM selon cette procédure

Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national.

Les cas d'usage non conforme non intentionnel tel qu'une erreur médicamenteuse ou les usages non conformes intentionnels et sans but médical tels que l'abus, pour lesquels il existe déjà des systèmes de déclaration spécifiques³, ne sont pas concernés par le présent guide.

Lorsqu'un risque d'usage non conforme a été identifié en tant que tel dans le cadre d'un PGR et qu'il fait déjà l'objet de mesures spécifiques, il n'est pas non plus nécessaire de procéder à un signalement supplémentaire selon ces modalités.

Le signalement est particulièrement requis lorsque l'usage non conforme dont a connaissance l'entreprise est répandu, et/ou expose les patients à un risque important, et/ou concerne une population fragile ou une maladie rare. L'analyse de risque préalable au signalement permet d'arriver à ces conclusions.

L'usage non conforme peut concerner notamment l'indication, les caractéristiques des patients, la voie d'administration, les modalités d'administration ou la posologie. Il peut s'agir par exemple :

- d'un usage médicamenteux non justifié, c'est-à-dire pour lequel le rapport bénéfice/risque n'est pas connu ou n'a pas été jugé positif, et qui présente un risque pour la santé des patients, en termes de sécurité d'emploi ou de perte de chance,

¹ Autorisation d'Accès Compassionnel

² Autorisation d'Accès Précoce

³ En cas d'effet indésirable, d'effet survenant suite à un cas d'abus, d'erreur ou de risque d'erreur médicamenteuse, des formulaires ou procédures dédiés doivent être utilisés (www.ansm.sante.fr --> Déclarer un effet indésirable)

- d'un usage faisant l'objet d'un développement mais non encore autorisé sur la base d'un rapport bénéfice/risque démontré positif, même si des études sont en cours à cette fin,
- d'une situation où l'usage non conforme répond à un besoin médical, et pour lequel un développement susceptible d'aboutir à une nouvelle AMM ou à une modification de l'AMM existante devrait être envisagé.

Un signalement documenté est requis pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée (voir modalités de signalement).

III. Informations à transmettre à l'ANSM dans le cadre du signalement

1. Informations administratives

Les informations suivantes sont à communiquer :

- nom de l'entreprise qui exploite la ou les spécialités pharmaceutiques concernées,
- substance active ou association de substances actives concernée(s) (DCI),
- nom de la ou des spécialités pharmaceutiques concernées,
- statut réglementaire (AMM, AAC, AAP, CPC, AIP, enregistrement).

2. Description de l'usage non conforme

L'usage non conforme est décrit en précisant, notamment :

- s'il s'agit d'un usage hors indication ou hors modalités d'utilisation définies dans l'autorisation, l'enregistrement ou le CPC ;
- le contexte clinique : indication thérapeutique, s'il s'agit d'une maladie rare, d'une situation particulière, ou toute autre information utile ;
- les caractéristiques des patients concernés par l'usage non conforme : âge, sexe, spécificités, ou toute autre information utile ;
- le profil des prescripteurs concernés par l'usage non conforme : spécialité médicale, mode d'exercice, ou toute autre information utile ;
- les modalités d'utilisation du médicament : voie d'administration, posologie, durée de traitement, ou toute autre information utile ;
- la ou les sources, le contexte de remontée de l'information: professionnels de santé, particuliers ou institutionnels ; congrès, veille bibliographique, visite médicale, information médicale, pharmacovigilance ; situation de rupture de stock ou d'arrêt de commercialisation, etc.
- le fondement éventuel de l'usage non conforme : recommandations, publications scientifiques, AMM à l'étranger, ou tout autre document.

La liste des informations demandées ci-dessus est fournie à titre indicatif. L'entreprise peut compléter ultérieurement son signalement lorsqu'elle dispose de nouvelles données.

3. Analyse de risque lié à l'usage non conforme

Une analyse de risque est réalisée et transmise avec le signalement. Elle repose notamment sur les données suivantes :

- une estimation du nombre de patients concernés en France (patients exposés dans le cadre de l'usage non conforme ou à défaut population cible) et de la part qu'ils représentent au sein de la population totale traitée par le médicament (en précisant la méthodologie ou les sources d'information utilisées) ;
- une synthèse des données existantes issues de la littérature, des congrès, de la pharmacovigilance (préciser la zone géographique et la période), d'expériences à l'étranger, de bases de données disponibles, etc. sur le bénéfice et le risque liés à cet usage,
- une estimation, au moment du signalement, des conséquences possibles en termes de santé publique,
- une conclusion sur le rapport bénéfice/risque estimé pour les patients et sur la nécessité ou non de prendre des mesures adaptées pour limiter ou rendre conforme l'usage identifié

Sur la base des conclusions de son analyse, l'entreprise indique clairement :

- **si l'usage non conforme constitue un signal potentiel de pharmacovigilance en raison de risque pour la santé des patients,**
- **si l'usage non conforme est potentiellement adapté au regard des connaissances actuelles sur le médicament (par exemple littérature scientifique ou recommandations des autorités ou des sociétés savantes).**

L'entreprise actualise son analyse de risque par la suite si elle dispose de nouvelles données.

4. Mesures prises, en cours ou envisagées

Le cas échéant, les différentes mesures prises, en cours ou envisagées, qu'elles soient destinées à limiter l'usage non conforme ou à développer et valider l'usage non conforme, sont présentées lors du signalement. .

➤ Limiter l'usage non conforme

Les mesures peuvent être :

- Une communication

Le plan de communication, à savoir le projet de mode de diffusion de l'information, la ou les cibles, le calendrier et le contenu des documents proposés dans ce cadre, est décrit.

Il est rappelé que toute communication relative à la sécurité du médicament doit être préalablement validée par l'ANSM. Elle peut être également consultée pour tout autre projet de communication.

- Une demande de modification de l'autorisation

Les modifications envisagées, dans l'objectif notamment de renforcer ou compléter l'information du produit validée destinée aux professionnels de santé et/ou aux patients (RCP / notice / étiquetage), ainsi que le calendrier prévisionnel de soumission des demandes de modification concernées sont alors précisés.

La création d'un PGR ou la mise à jour du PGR validé dans le dossier d'AMM peut également être envisagée.

- Autres

Toute autre mesure prise, en cours ou envisagée est également présentée.

Il est également important que l'entreprise prévoit de mettre en place un suivi de l'usage non conforme et une évaluation de l'efficacité des mesures destinées à limiter cet usage le cas échéant. Le mode de suivi et les résultats de l'évaluation sont le cas échéant également transmis à l'ANSM dès que disponibles.

➤ Rendre l'usage conforme via une modification de l'autorisation ou une nouvelle autorisation

Il peut s'agir d'envisager à court ou moyen terme :

- des recherches biomédicales,
- des recherches bibliographiques,
- ou toute autre mesure, à préciser.

L'objectif exact et un calendrier prévisionnel de tels projets sont décrits à l'occasion du signalement.

IV. Modalités de signalement

Les modalités pratiques sont les suivantes :

- Rédiger le document de signalement en respectant le plan suivant :
Page de garde (voir annexe)
 - I. Description de l'usage non conforme
 - II. Analyse de risque lié à l'usage non conforme
 - III. Mesures prises, en cours ou envisagées
 - IV. Liste de pièces jointes
- Adresser le document de signalement et les pièces jointes le cas échéant à l'ANSM via la plateforme Démarches Simplifiées (DS)
- Un accusé de réception automatique confirmera que le message est arrivé à destination.

A noter :

Un signalement spécifique est requis pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée. Par conséquent, pour une même spécialité pharmaceutique, autant de signalements que d'usages non conformes constatés avec cette spécialité sont adressés à l'ANSM. A contrario, un même signalement peut concerner plusieurs spécialités pour lesquelles le même usage non conforme a été identifié.

Attention, il n'est pas requis de signalement pour chaque cas individuel d'usage non conforme signalé au laboratoire, mais bien pour chaque pratique d'usage non conforme identifiée par le laboratoire exploitant.

Page de garde du signalement

- Entreprise qui exploite la ou les spécialités pharmaceutiques concernées :

 - Substance active ou association de substances actives concernée(s) (DCI) :

 - Spécialité(s) pharmaceutique(s) concernée(s) :
 -

 - Statut réglementaire (plusieurs cases peuvent être cochées) :
- | | | |
|--|--|---|
| AMM <input type="checkbox"/> | Accès compassionnel : CPC <input type="checkbox"/> | AAC <input type="checkbox"/> |
| Accès Précoce <input type="checkbox"/> | AIP <input type="checkbox"/> | Enregistrement <input type="checkbox"/> |
-
- Usage non conforme :

L'usage non conforme représente-t-il un signal potentiel de pharmacovigilance en raison d'un risque pour la santé des patients ?

oui ☐

non ☐

L'usage non conforme est-il potentiellement adapté au regard des connaissances actuelles sur le médicament (par exemple littérature scientifique ou recommandations des autorités ou des sociétés savantes) ?

oui ☐non ☐

2. — Les laboratoires Servier pour le MÉDIATOR.

Cinquième au classement par le chiffre d'affaires, ils sont le champion français de la « promotion médicale », c'est-à-dire de la publicité, de la relance postale, de la visite médicale etc. (1^{er} rang pour les dépenses consacrées à ce domaine en 1975).

Chaque médecin a d'ailleurs pu mesurer cette suprématie, en soupesant et en tâtant les luxueux papiers reçus en surabondance durant ce trimestre à propos du MÉDIATOR.

« Il arrive qu'un nouveau médicament soit une découverte... » C'est là le mot d'ordre clef de ces laboratoires en vue de faire prescrire MÉDIATOR. De quoi faire hésiter un régiment d'incrédules...

Et cela d'autant plus que les indications sont quasi universelles : « Contre les hyperlipidémies, qu'il s'agisse d'hypercholestérolémie, d'hypertriglycéridémie, d'hyperlipidémie mixte. »

« Chez les diabétiques, dans le diabète patent... en traitement d'appoint important, dans le diabète asymptomatique. »

« Chez tous les athéroscléreux potentiels ou avérés. »

Ça en fait du monde tout ça !

Ça en fait des centaines et des centaines de milliers de boîtes à vendre !

Et pas pendant deux jours !

Pendant des années !... Et à 28,10 F la boîte, ça fait du 84,30 F le mois de traitement !...

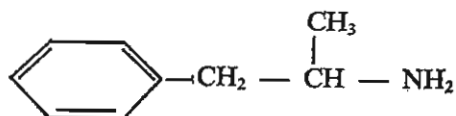
Pour cet enjeu financier si important, les laboratoires Servier méritent bien de passer un moment sur la sellette...

Finalement c'est quoi le Médiator ?

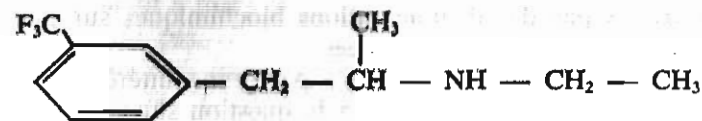
Du Benfluorex ; et « benfluorex », c'est toujours écrit le plus petit possible, dans un coin de page, comme si la terminaison OREX de cette dénomination commune internationale (déposée en 1971) gênait son propriétaire (le suffixe OREX correspond aux anorexigènes dans la nomenclature de l'O. M. S.).

« Médiator nous a demandé plus de dix ans de recherche » nous dit Servier... Mais pourquoi donc ne nous dit-il pas que son MÉDIATOR, sur le plan chimique, est un dérivé de l'amphétamine, et un dérivé d'un autre produit de son laboratoire, l'anorexigène PONDÉRAL ?

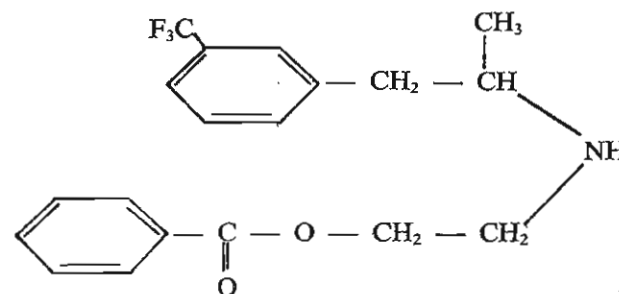
Qu'on en juge :



Amphétamine



Fenfluoramine (PONDÉRAL *)



Benfluorex (MÉDIATOR *)

Donc : MÉDIATOR = PONDÉRAL + l'acide benzoïque branché en bout de chaîne.

Chacun sait que la chimie ne peut pas tout expliquer. Quelque fois l'action d'un produit est totalement modifiée du fait d'un changement minime dans la molécule. C'est peut-être le cas du benfluorex.

Mais tout de même... Pour un produit « à vocation internationale » qui se veut être prescrit des années en continu, il est indispensable que les prescripteurs soient prévenus dès le départ de ce tout petit détail. Pour mieux surveiller les réactions des malades par exemple...

Les laboratoires Servier sont trop expérimentés en matière de lancement de produit pour ne pas y avoir pensé.

Alors... dissimulation volontaire ?...

Ça agit comment, ce produit ?

Là, nous renvoyons le lecteur à la documentation des laboratoires Servier dans laquelle sont réunis des exposés très détaillés sur le cycle de Krebs, le Co-enzyme A, et bien d'autres choses encore (« les lipides brûlent au feu des glucides »).

Les discours biochimiques impressionnent toujours les prescripteurs ignorants que nous sommes. Ça fait savant, ça fait sérieux, ça fait honnête...

Mais en fin de compte, honorés confrères, il ne faut pas se laisser impressionner par la grandeur des mots. Les malades ne

sont pas traités par des démonstrations biochimiques sur papier glacé, mais par des produits efficaces.

Le mode d'action du MÉDIATOR n'a pas grand intérêt pratique si l'on n'a pas répondu auparavant à la question suivante :

Ce produit est-il utile, est-il efficace ?

Là, bien sûr, dans les documents présentés, il y a des courbes. Elles montrent que chez les quelque dizaines (voire centaines) de malades étudiés, la glycémie, les lipides baissent plus ou moins selon les conditions d'expérimentation. Et finalement nous dit Servier :

« C'est à vous qu'il appartient maintenant de juger du progrès que représente Médiator chez vos malades hyperlipidémiques, ou présentant un trouble de la tolérance au glucose, donc menacés ou déjà atteints par l'athérosclérose. »

ALORS LA, NON !

Cette phrase du « dévoué confrère » est une mystification, une subtile escroquerie, reposant sur une idée fausse, répandue autant dans le corps médical, que dans la profession pharmaceutique.

Non ! nous les médecins de base, les prescripteurs de quartier, nous ne pouvons absolument pas « juger » un tel produit. Ni d'ailleurs un spécialiste de ville, un hospitalier, ou un Professeur Duduche.

De tels produits, pour des indications aussi floues que le diabète, les hyperlipidémies, l'athérome... etc., ne peuvent être jugés valablement qu'avec une méthodologie statistique et épidémiologique sur plusieurs années. Toute autre évaluation individuelle, à petite échelle, ou de courte durée, NE PEUT AVOIR AUCUNE VALEUR.

L'expérience des antidiabétiques oraux à ce propos est particulièrement instructive. Ils sont prescrits en grande quantité depuis 20 ans ; ils font régulièrement baisser la glycémie ; mais il semble de plus en plus probable qu'en fin de compte, ces produits augmentent la mortalité des diabétiques par maladie cardiovasculaire (voir à ce sujet : « Diabète : qu'ajouter au régime ? » in *Concours médical*, 20/11/1976, 98-42).

Alors, pour MÉDIATOR, on n'est pas pressé...

On attendra encore quelque temps, voire quelques années...

Mais dans quelques années, quand on commencera à savoir un petit bout de la vérité, ça en fera déjà des millions de boîtes de MÉDIATOR vendues !... Et avec tout cet argent, les laboratoires Servier auront bien vécu... et aussi inventé « benflobis », pour lequel il faudra dix ans de plus pour affirmer quelque chose... et... avec tout cet argent...

Qui médite à tort... ?

Peut-être pas.

En tout cas, question information, en l'absence d'organisme d'information indépendant, on est loin du compte !...

Le 23 décembre 1976

Dr James LARNAQUE.

Après n'avoir reçu les visiteurs médicaux que pour leur faire lire le texte diffusé à l'initiative de notre syndicat et pour en discuter, je leur ai fermé ma porte depuis un an. Et pourtant :

— JE NE VAIS PAS PLUS MAL.

— J'UTILISE MOINS DE MÉDICAMENTS.

— JE CONNAIS MIEUX LES MÉDICAMENTS QUE J'UTILISE.

Alors...

Ils m'avaient dit : « Vous redemanderez bientôt à nous revoir... Comment serez-vous informé ?... »

Je n'ai pas eu de syndrome de manque. J'achète à la pharmacie les médicaments d'urgence dont j'ai besoin. Cela ne grève pas mon budget. J'achète les ouvrages et publications dont j'ai besoin.

L'information sur les nouveaux médicaments me vient par quatre voies :

— les publicités insérées dans les revues (non négligeable)

— les additifs au dictionnaire *Vidal*

— les conseils de mes correspondants

— les lectures d'articles ou livres de thérapeutique.

J'accède au médicament de manière plus active. Je me fais une idée du médicament avant de l'utiliser. Comme conséquence, le nombre de substances (et surtout des spécialités) incluses dans mon arsenal thérapeutique a diminué en même temps que s'améliorait la connaissance que j'avais de ces substances.

Supprimer le contact avec les visiteurs médicaux, c'est supprimer l'une des sources de cette éternelle rengaine (l'autre étant l'E. P. U. officiel) : « Vous ne pouvez pas ignorer... » « Tout bon médecin doit savoir... » distillée à leur manière par les visiteurs médicaux. Donc plus d'appel à la mauvaise conscience systématique, frustrante et incitatrice à la consommation.

Ma conclusion : la visite médicale est non seulement inutile, mais encore elle est toxique.

P. PIEDNOIR.

PROTOCOLE DE LA RTU BACLOFENE

(Version 3 – Juillet 2017)

Recommandation Temporaire d'Utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants

L'ANSM, par cette recommandation temporaire d'utilisation (RTU), définit les modalités d'utilisation du baclofène dans la prise en charge des patients alcoolodépendants (cf. Annexe I : « contexte »).

IMPORTANT

Afin de permettre d'assurer au mieux le suivi de la tolérance de l'administration du baclofène prescrit selon les modalités de cette RTU, **il est particulièrement important de déclarer tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament en précisant que le patient est pris en charge dans le cadre de la RTU baclofène.** Cette déclaration doit s'effectuer à l'aide du formulaire de déclaration (cf. Annexe II), également disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique « Déclarer un effet indésirable »).

1. Spécialités concernées

- **LIORESAL** 10 mg, comprimé sécable (titulaire : Novartis Pharma SAS)
- **BACLOFENE ZENTIVA** 10 mg, comprimé sécable (titulaire : Sanofi Aventis France)

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces spécialités sont consultables sur la base de données publique des médicaments (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

2. Indications thérapeutiques

- ① Aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool
- ② Réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à haut risque¹ jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS
En association à un suivi psychosocial décidé par le médecin.

3. Contre-indications

- Patients âgés de moins de 18 ans
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Femmes en âge de procréer sans contraception efficace
- Conducteurs de véhicules ou utilisateurs de machines durant la phase de titration
- Insuffisance rénale terminale
- Intolérance au baclofène ou à un des excipients ou une allergie au blé

4. Posologie et mode d'administration

① Phase de titration

- Posologie à fractionner en 3 prises par jour
- Posologie initiale : 15 mg/j
- Posologie cible :
 - o la plus faible possible permettant une réponse optimale et une bonne tolérance
 - o à adapter individuellement
- Augmentation des doses :
 - o Progressive :
 - De 15 à 30 mg/j : augmentation de 5 mg tous 2 à 3 jours
 - A partir de 30 mg/j : augmentation de 10mg tous les 3 jours jusqu'à l'apparition des effets escomptés du baclofène
 - o Ralentir la progression posologique en cas de mauvaise tolérance (exemple : somnolence)
- Posologie maximum : 80 mg/j
- Surveillance des patients pendant la phase de titration :
 - o Consultation à J7 après le début du traitement
 - o Puis, suivi très rapproché (consultations classiques et/ou téléphoniques) du fait de la variabilité interindividuelle en termes de tolérance et d'efficacité

② Suivi des patients

- Consultations de suivi des patients au moins mensuellement. Un suivi plus espacé pourra s'envisager une fois le patient bien stabilisé.
- Réduction de la posologie :
 - o si objectif thérapeutique atteint ou apparition d'effets indésirables

¹ Consommation à haut risque durant les trois derniers mois selon les normes OMS

- progressive par paliers (exemple : 10 ou 15 mg tous les 2 jours)

5. Mises en gardes et précautions d'emploi

① Troubles psychiatriques

En raison du risque d'aggravation d'une pathologie psychiatrique sous-jacente et/ou du potentiel risque suicidaire, la prudence est recommandée s'il est envisagé de prescrire du baclofène à des patients présentant :

- une pathologie psychiatrique sévère, notamment schizophrénie, trouble bipolaire, dépression sévère ou trouble anxieux sévère ;
- ou des antécédents de tentative(s) de suicide ou d'hospitalisation(s) pour pathologie psychiatrique.

Pour ces patients, il est alors fortement recommandé :

- avant la mise en route du traitement : de demander l'avis d'un psychiatre, qui jugera de l'opportunité de débiter un traitement par baclofène, voire de la nécessité d'une hospitalisation, et, le cas échéant, d'instaurer une prise en charge conjointe ;
- lors de la phase d'initialisation puis de titration : de prévoir un suivi rapproché, a minima hebdomadaire ; d'informer le patient qu'en cas d'aggravation de sa symptomatologie psychiatrique, ou si apparition ou majoration d'idées suicidaires, il devra prendre contact rapidement avec son médecin. A cet effet, il est souhaitable qu'un numéro d'appel téléphonique soit communiqué au patient (numéro de téléphone portable).

② Patients épileptiques ou ayant des antécédents de crises comitiales

Le seuil épiléptogène pouvant être abaissé chez les patients traités par baclofène, en particulier chez les patients épileptiques, il est important de respecter les modalités de traitement suivantes :

- Instauration :
 - Très progressive
 - En milieu hospitalier chez les patients présentant une maladie épileptique connue ou en cas d'antécédent de crise d'épilepsie de sevrage
- Pendant le traitement :
 - surveillance renforcée
 - traitement anti-épileptique à maintenir correctement
- Arrêt très progressif

③ Addiction à d'autres substances addictives que le tabac et l'alcool

Chez les patients en situation complexe d'addiction à d'autres substances que le tabac et l'alcool, une prudence particulière est recommandée et un avis complémentaire peut s'avérer nécessaire (psychiatre ou addictologue).

④ Insuffisance rénale : utiliser avec précaution chez l'insuffisant rénal

⑤ Autres situations nécessitant une utilisation prudente chez les patients présentant, ou ayant présenté dans leur antécédents, les pathologies suivantes :

- Insuffisance hépatique, respiratoire, cardiaque
- Maladie de Parkinson
- Porphyrisme
- Atteinte vasculaire cérébrale
- Ulcère gastrique ou duodénal

⑥ Syndrome de sevrage au baclofène d'évolution parfois létale en cas d'arrêt brutal du traitement (cf. rubrique 9 « Arrêt du traitement »)

6. Associations médicamenteuses à éviter (cf. précisions en annexe III)

① Médicaments susceptibles de majorer les effets à type de sédation, hypotension, vertiges, hypotonie musculaire :

- Antihypertenseurs
- Médicaments sédatifs (anxiolytiques, hypnotiques...)
- Antidépresseurs imipraminiques, dapoxétine
- Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

② Levodopa : risque d'aggravation du syndrome parkinsonien ou d'effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées)

③ Médicaments susceptibles d'avoir un impact significatif sur la fonction rénale

Surveiller étroitement la fonction rénale et l'état clinique des patients [signes précoces de toxicité (ex : somnolence) (cf. rubrique 8 « Surdosage »)] et adapter la dose quotidienne de baclofène

7. Effet indésirables²

Affections du système nerveux

Très fréquent	Somnolence
Fréquent	Confusion, vertiges, céphalées, ataxie*, tremblements
Rare	Paresthésies, dysarthrie, dysgueusie, acouphènes
Fréquence indéterminée	Troubles de la vigilance, augmentation paradoxale de la spasticité*, troubles mnésiques, coma, troubles de l'équilibre, crises d'épilepsie, dyskinésies, troubles extrapyramidaux, myoclonie, syndrome des jambes sans repos, endormissement soudain

Affections psychiatriques

Fréquent	Humeur euphorique, dépression, hallucinations, insomnie
Fréquence indéterminée	Cauchemars, somnambulisme, idées / comportements suicidaires, anxiété, agressivité, agitation, irritabilité, nervosité, décompensation maniaque, troubles de la libido

Affections oculaires

Fréquent	Troubles de l'accommodation
Fréquence indéterminée	Vision floue

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare	Hypotonie
Fréquence indéterminée	Hypertonie, myalgies, faiblesse musculaire, crampes, arthralgies

Affections cardiaques

Rare	Bradycardie
------	-------------

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent	Dépression respiratoire
Fréquence indéterminée	Syndrome d'apnée du sommeil

Affections vasculaires

Fréquent	Hypotension
Fréquence indéterminée	Embolie pulmonaire, thrombose veineuse

Affections gastro-intestinales

Très fréquent	Nausées
Fréquent	Vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale
Rare	Douleurs abdominales, anorexie

Affections hépatobiliaires

Rare	Fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)*
------	---

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent	Hyperhidrose, éruption cutanée
Fréquence indéterminée	Urticaire, érythème

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée	Incontinence urinaire, pollakiurie, dysurie
------------------------	---

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent	Asthénie
Très rare	Hypothermie dose dépendante*
Fréquence indéterminée	Oedèmes des membres inférieurs

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée	Augmentation de la glycémie, hypertriglycémie, effet sur le poids
------------------------	---

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée	Accident de la voie publique, fracture, chute
------------------------	---

² Effet indésirables rapportés chez les patients traités par baclofène

Fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base de données disponibles)

* effet indésirable observé uniquement dans le cadre de patients traités par baclofène pour contractures spastiques

8. Symptomatologie en cas de surdosage

- Troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma
- Hypotonie musculaire pouvant durer 72 heures avec atteinte possible des muscles respiratoires
- Autres symptômes possibles : confusion mentale, hallucinations, vertiges, nausées, vomissements, hypersialorrhée, convulsions, modification de l'EEG (tracé de type « bouffée suppressives » et ondes triphasiques), bradycardie, hypotension et hypothermie

9. Arrêt du traitement

Impérativement progressif, SAUF si urgence liée à un surdosage ou à des effets indésirables graves

- o En 1 à 3 semaines
- o Par paliers de 10 à 15 mg tous les 2 jours par exemple

Risque de syndrome de sevrage si arrêt brutal du traitement

L'arrêt du traitement, notamment s'il est brutal peut induire un syndrome de sevrage parfois létal.

Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : tremblements, convulsions, état de mal épileptique, rhabdomyolyse, troubles mnésiques, troubles de la vigilance et du comportement (état confusionnel, hallucinations, agitation, délire, anxiété, syndrome dépressif, idées suicidaires).

10. Information des patients lors de la mise sous traitement

① Informer les patients :

- de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM
- des risques encourus
- des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament
- des modalités de déclaration des effets indésirables liés aux médicaments, via le formulaire de signalement patient (cf. annexe II)

② Leur remettre la note d'information relative à cette RTU (cf. annexe IV)

11. Information spécifique à reporter dans le dossier médical du patient

Conformément à la réglementation, le prescripteur devra motiver sa prescription dans le dossier médical du patient.

12. Conditions de prescription et de délivrance

- Il est recommandé de prescrire 1 mois de traitement au maximum
- Ordonnance **portant la mention « prescription sous RT »**



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

5 mai 2021

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de prégabaline (Lyrica® et ses génériques)

Information destinée aux médecins généralistes, médecins en charge des Centres d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD), neurologues, psychiatres, anesthésistes, rhumatologues, oncologues, internistes libéraux et hospitaliers, incluant cliniques publiques et privées et les médecins exerçant en EHPAD, pharmaciens d'officine et hospitaliers (PUI).

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de prégabaline souhaitent vous informer de la modification de leurs conditions de prescription et de délivrance à compter du 24 mai 2021¹.

Résumé

Le dernier rapport d'addictovigilance du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse datant de 2020 a montré une augmentation importante du nombre des cas d'abus, de dépendance, de mésusage et d'ordonnances falsifiées relatifs aux spécialités à base de prégabaline ainsi que des risques qui y sont associés.

Afin de limiter ces situations, les nouvelles conditions de prescription et de délivrance à compter du 24 mai 2021 sont donc les suivantes :

- **prescription sur ordonnance sécurisée obligatoire**
- **et durée maximale de prescription réduite à 6 mois.**

Conduite à tenir par les prescripteurs :

- Pour toute spécialité à base de prégabaline, utiliser obligatoirement une **ordonnance sécurisée**.
- Inscrire la durée de la prescription sur l'ordonnance. Elle ne doit **pas excéder 6 mois de traitement**. La poursuite du traitement nécessitera une nouvelle prescription.
- Le chevauchement des ordonnances reste autorisé afin d'éviter toute interruption brutale du traitement chez les patients épileptiques.

Conduite à tenir par les pharmaciens :

- Délivrance :
 - sur présentation d'une **ordonnance sécurisée**.
 - mensuelle. A renouveler 5 fois maximum sur mention expresse du prescripteur.
- Il n'y aura pas de rappel des lots déjà commercialisés.

Informations complémentaires

Le risque d'abus, de mésusage et de dépendance est décrit dans l'information produit des spécialités à base de prégabaline. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux et/ou de toxicomanie. Le patient doit être surveillé pour détecter tout signe d'abus, de mésusage ou de dépendance à la prégabaline, qui peuvent se traduire, par exemple, par le développement d'une tolérance, une augmentation de la dose ou le signalement d'un comportement de recherche de médicaments.

Les principales complications liées à l'abus/au mésusage de la prégabaline sont un coma, des troubles de la conscience, une désorientation, une confusion.

Par ailleurs, la prégabaline pourrait diminuer le seuil de tolérance aux opioïdes, ce qui entraînerait un risque augmenté de dépression respiratoire et de décès liés aux opioïdes. Des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients traités par prégabaline et opioïdes et/ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central.

Pour rappel, la prégabaline est indiquée chez l'adulte dans le traitement :

- des douleurs neuropathiques périphériques et centrales ;
- des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en association ;
- du Trouble Anxieux Généralisé (TAG).

Le rapport bénéfice/risque de la prégabaline reste favorable lorsqu'elle est prescrite et administrée dans ces indications conformément au résumé des caractéristiques du produit en vigueur.

Nous vous rappelons que :

- la posologie doit être diminuée progressivement avant l'arrêt du traitement pour éviter un syndrome de sevrage,
- la prégabaline doit être délivrée dans les plus petits conditionnements possibles, adaptés à la prescription,
- toute prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes doit être effectuée avec précaution,
- chez les patients présentant un risque d'abus/de mésusage, un report des prescriptions vers la gabapentine (Neurontin® et génériques) doit être signalé le cas échéant à votre CEIP-A.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide de [ce lien](#).

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez les sites <https://www.ansm.sante.fr/> ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Addictovigilance

Déclarez les cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné auprès de votre Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Information médicale

La liste des spécialités concernées est disponible sur le site de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/informations-de-securite/>.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère, nos salutations distinguées.

ⁱ Publication de l'arrêté du 12 février 2021 au JO du 24 février 2021

INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE MÉDICAMENTEUSE À DOMICILE

Mémo pratique



SOMMAIRE

IVG, PLUSIEURS SOLUTIONS EXISTENT	p. 3
1- COMMENT SE PASSE L'IVG MÉDICAMENTEUSE	p. 4
2- QUAND S'INQUIÉTER ET QUOI FAIRE ?	p. 6
3- ET APRÈS, QUEL SUIVI ?	p. 7

Sources :

L'Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes)

Le Mouvement français pour le planning familial

L'Association nationale des centres d'IVG et de contraception

Le Réseau entre la ville et l'hôpital pour l'orthogénie (REVHO)

1- COMMENT SE PASSE L'IVG MÉDICAMENTEUSE ?



Deux médicaments différents sont à prendre à 24 h/48 h d'intervalle : la **mifépristone**, puis le **misoprostol**. Ces médicaments vous sont remis ou prescrits par le médecin ou la sage-femme.

► le jour où vous prenez le 1^{er} médicament (mifépristone) et le lendemain

Il n'y a **pas habituellement de réactions importantes** après la prise de ce médicament. Vous pouvez saigner un peu. Très rarement, vous pouvez saigner plus abondamment avec quelques douleurs. N'hésitez pas à prendre les **antidouleurs** que le médecin ou la sage-femme vous a prescrits. Si cela ne cesse pas, consultez votre médecin ou votre sage-femme.

Vous pouvez mener vos activités normalement.

► le jour où vous prenez le 2^e médicament (misoprostol)

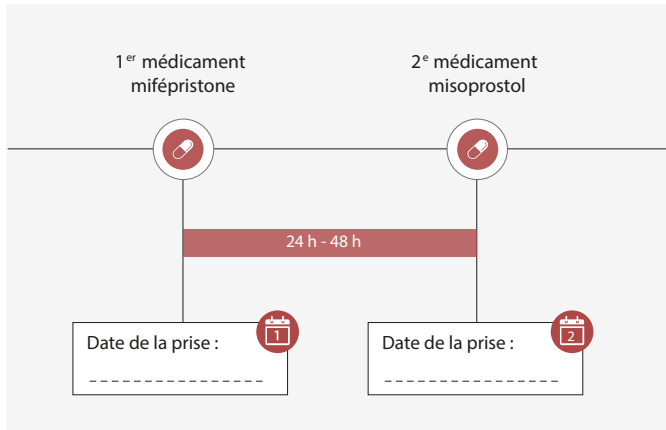
Même si vous avez déjà saigné après la prise du premier médicament, il est **indispensable** de prendre le second comme prévu. En effet, le 1^{er} médicament a commencé à interrompre la grossesse. C'est l'association de ces 2 médicaments qui provoque les contractions et aboutit à l'avortement. Il est donc nécessaire de le prendre.

Il est recommandé de prendre les antidouleurs 15 à 30 minutes avant la prise du misoprostol pour anticiper les douleurs que ce médicament va déclencher.

Les saignements peuvent être plus abondants que les règles. Cela peut s'accompagner de douleurs, comme des douleurs de règles ou plus fortes.

Des effets indésirables sont possibles : nausées ou vomissements, parfois des diarrhées, une poussée de fièvre à 38°C. Ces symptômes ne durent que quelques heures.

L'avortement se produit le plus souvent dans les **4 heures** qui suivent la prise de ce 2^e médicament. Il aura lieu parfois plus précocément ou plus tardivement (jusqu'à 3 jours).



POUR METTRE TOUTES LES CHANCES DE VOTRE CÔTÉ :

- ✓ Ne pas prévoir de voyage ou d'événement important pendant 3 jours car si l'avortement se produit souvent rapidement, dans d'autres cas il aura lieu dans les 3 jours.
- ✓ S'installer confortablement à la maison ou chez une personne de confiance.
- ✓ Ne pas être seule pour avoir une aide en cas de besoin.
- ✓ Si vous avez des enfants, prévoir quelqu'un pour s'en occuper pendant les quelques heures qui suivent la prise du deuxième médicament.
- ✓ Prendre les médicaments antidouleurs que le médecin vous a prescrits avant d'avoir mal, selon les conseils de l'ordonnance.

2 - QUAND S'INQUIETER ET QUOI FAIRE ?

- Si vous avez vomé moins de 30 minutes après la prise des médicaments
 - Recontactez le centre ou le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG.
- Si vous avez des saignements trop importants c'est-à-dire si vous devez changer de serviette hygiénique toutes les 30 minutes (serviette taille maxi) pendant plus de deux heures de suite
 - Allez aux urgences qui vous ont été recommandées par le médecin ou la sage-femme avec votre fiche de liaison, et si possible votre carte vitale.
- Si vous avez très mal malgré les antidouleurs prescrits
 - Consultez le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG ou allez aux urgences directement.
- Si vous avez de la fièvre dans les jours qui suivent la deuxième prise de médicament
 - Consultez le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG.
- Si vous n'avez pas saigné ou peu dans les 3 jours après la deuxième prise de médicament
 - Consultez le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG (sans attendre la visite de suivi prévue).

en cas d'inquiétude, contactez en premier lieu le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG au numéro : _ _ _ _ _ .

En cas d'urgence, contactez :

- l'établissement de santé recommandé par votre médecin ou la sage-femme
 - le numéro : _ _ _ _ _
 - l'adresse : _ _ _ _ _
- le 112 ou le 15

3 - ET APRÈS, QUEL SUIVI ?

► La consultation de suivi

Il est normal de saigner pendant une quinzaine de jours, parfois jusqu'à la visite de suivi.

Cette consultation est indispensable car elle permet de vérifier que la grossesse est bien interrompue, et qu'il n'y a pas besoin de geste complémentaire. En effet, dans un nombre très faible de cas, la grossesse peut continuer d'évoluer malgré des saignements importants.

Le rendez-vous est prévu 14 à 21 jours après l'IVG

J'ai rendez-vous le :



► Le mois suivant

Si vous n'avez pas de règles ou de saignements 4 à 6 semaines après la réalisation de l'IVG, prenez contact avec le centre, le médecin ou la sage-femme qui vous a prise en charge pour l'IVG.

RESTEZ VIGILANTE

Une grossesse est possible dès le premier mois qui suit l'avortement. C'est pourquoi il est primordial de parler contraception le plus tôt possible avec votre médecin ou votre sage-femme, qui saura vous conseiller sur la méthode la plus adaptée à votre mode de vie.

Toutes les informations à ce sujet sur le site :

<https://questionsexualite.fr/choisir-sa-contraception>

IVG

MON CORPS, MON CHOIX, MON DROIT

EN SAVOIR +

WWW.IVG.GOUV.FR

0 800 08 11 11





**Service & appel
anonymes et gratuits**

Sexualités - Contraception - IVG





Numéro accessible en métropole et dans les DOM
le lundi de 9 h à 22 h et du mardi au samedi de 9 h à 20 h.



LES DIFFÉRENTES MÉTHODES CONTRACEPTIVES

LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ²
 <p>DIU (Dispositif Intra-Utérin) Il en existe deux types : au cuivre ou <u>lévonorgestrel</u>. Le DIU (auparavant appelé « stérilet ») est placé dans l'utérus par un médecin ou une sage-femme. La pose dure quelques minutes. Il peut être enlevé par le médecin ou la sage-femme dès que la femme le désire. Il est efficace de 4 à 10 ans, selon le modèle. Il a une longue durée d'action et permet d'avoir l'esprit tranquille.</p>	<p>DIU au cuivre : <u>34 €</u>. DIU hormonal : <u>entre 96 et 107 €</u>. Remboursé à 65 %. Gratuit : • pour les moins de 26 ans : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les centres de santé sexuelle (ex- CPEF)³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les CPEF³.</p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>PILULE CONTRACEPTIVE Un comprimé à prendre quotidiennement et à heure régulière pendant 21 jours ou 28 jours, selon le type de pilule. Il en existe deux types : les pilules combinées <u>œstroprogestatives</u> qui contiennent deux hormones et les pilules progestatives qui n'en contiennent qu'une. Les pilules <u>œstroprogestatives</u> sont classées selon la génération du progestatif. Le type de génération privilégié sera envisagé avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p><u>environ 1,50 € / mois</u> pour les pilules remboursées à 65 % (c'est-à-dire les pilules d¹e et 2^e générations). Les autres sont à tarification libre. Gratuites : • pour les moins de 26 ans : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les centres de santé sexuelle (ex- CPEF)³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les centres de santé sexuelle (ex- CPEF)³.</p>	<p>Prescrite par un médecin ou une sage-femme. Elle peut être renouvelée par une infirmière, pour 6 mois maximum. Délivrée sur ordonnance en pharmacie. Le pharmacien peut renouveler la délivrance pour 6 mois maximum.</p>
 <p>PATCH CONTRACEPTIF Un patch à coller soi-même sur la peau une fois par semaine et à renouveler chaque semaine, pendant 3 semaines. Durant la 4^e semaine, on ne met pas de patch, mais on est tout de même protégé. L'arrêt provoque l'apparition des règles. Le patch est une méthode <u>œstroprogestative</u> car il contient deux types d'hormones : un <u>œstroprogestatif</u> et un progestatif. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ <u>15 €/mois</u>. Prix libre. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>IMPLANT CONTRACEPTIF Un bâtonnet cylindrique de 4 cm de long et de 2 mm de large inséré sous la peau du bras, sous anesthésie locale. La pose dure quelques minutes. Il peut être retiré par un médecin ou une sage-femme dès que la femme le désire. L'implant peut être laissé en place pendant 3 ans. L'implant est une méthode contraceptive hormonale.</p>	<p><u>103 €</u>. Remboursé à 65 %. Gratuit : • pour les moins de 26 ans : en pharmacie² et sans condition d'âge dans les centres de santé sexuelle (ex- CPEF)³ ; • pour les non-assurées sociales : dans les centres de santé sexuelle (ex- CPEF)³.</p>	<p>Prescrit, posé et retiré par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016. ² Pour les mineures d'au moins 15 ans assurées sociales ou ayants droit. ³ Centres de planification et d'éducation familiale.




LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p>ANNEAU VAGINAL Un anneau souple à placer soi-même dans le vagin, simplement, comme un tampon. On le laisse en place pendant 3 semaines. Au début de la 4^e semaine, on enlève l'anneau soi-même, ce qui provoque l'apparition des règles. On est protégé même pendant la période d'arrêt. Il permet de <u>bénéficier</u> d'une contraception <u>efficace</u> sans y penser pendant 3 semaines. L'anneau vaginal est une méthode <u>estroprogestative</u> car il contient deux types d'hormones : un <u>estrogénique</u> et un <u>progestatif</u>. Son opportunité sera envisagée avec le professionnel de santé consulté.</p>	<p>Environ 16 € /mois. Prix <u>libre</u>. Non remboursé.</p>	<p>Prescrit par un médecin ou une sage-femme. Délivré sur ordonnance en pharmacie.</p>
 <p>DIAPHRAGME ET CAPE CERVICALE Le diaphragme est une coupelle en silicone que l'on place soi-même dans le vagin. Il s'utilise associé à un produit spermicide. Cela empêche le passage des spermatozoïdes. La cape est un dôme très fin, en silicone, qui vient recouvrir le col de l'utérus. Le diaphragme ou la cape cervicale peut être posé(e) au moment du rapport sexuel, mais aussi plusieurs heures avant. Il est important de le/la garder pendant 8 heures après le rapport. Il/elle est <u>réutilisable</u>.</p>	<p>Entre 20 € et 60 €. Diaphragme remboursé sur la base de 3,14 €. Cape cervicale à prix libre non remboursée.</p>	<p>Prescrits par un médecin ou une sage-femme qui vous apprend à le/la poser. Délivré sur ordonnance en pharmacie. Le diaphragme peut être obtenu dans les centres de santé sexuelle (CSS). Les spermicides qui accompagnent l'utilisation du diaphragme s'achètent en pharmacie sans ordonnance.</p>
 <p>PRÉSERVATIF EXTERNE (DIT MASCULIN) En latex ou en polyuréthane, il se déroule sur le pénis en érection avant la pénétration et retient le sperme. Avant la fin de l'érection, il faut se retirer en retenant le préservatif à la base du pénis, puis faire un nœud et le jeter à la poubelle. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Un gel lubrifiant peut être associé à l'utilisation du préservatif. Avec le préservatif féminin, c'est le seul moyen de contraception qui protège également du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>À partir de 56 cts le préservatif. Certains préservatifs sont remboursés sur <u>ordonnance</u>. Gratuit dans les CSS² (ex-CPEF³) et les CeGIDD⁴.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie, en grande surface, distributeurs automatiques et sur internet.</p>
 <p>PRÉSERVATIF INTERNE (DIT FÉMININ) Gaine en nitrile ou en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités qui se place dans le vagin. Il peut être mis en place plusieurs heures avant le rapport sexuel. Le préservatif doit être changé à chaque rapport sexuel. Avec le préservatif masculin, c'est le seul moyen de contraception qui protège du VIH et de la plupart des autres infections sexuellement transmissibles (IST).</p>	<p>Environ 8,30 € la boîte de 3 préservatifs. Prix libre. Non remboursé. Gratuit dans les CSS² (ex-CPEF³) et les CeGIDD⁴.</p>	<p>Sans ordonnance en pharmacie et sur internet.</p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2019.

² centre de santé sexuelle (CSS)


³ Centres de planification et d'éducation familiale.

⁴ Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic du VIH, des hépatites virales et autres IST.

LA MÉTHODE	PRIX ¹	COMMENT L'OBTENIR ?
 <p>SPERMICIDES Les spermicides se présentent sous forme de gel et d'ovule qui se placent dans le vagin quelques minutes avant chaque rapport et détruisent les spermatozoïdes. Une contraception de <u>dépannage</u>.</p>	<p>Environ 5 à 20 € selon le type, pour plusieurs doses. Prix <u>libre</u>. Non remboursé.</p>	<p>Sans ordonnance en <u>pharmacie</u>.</p>
 <p>PROGESTATIFS INJECTABLES Un progestatif de synthèse (<u>médroxyprogesterone</u>) est injecté par piqûre intramusculaire tous les trois mois. Pendant 12 semaines, le produit assure une contraception constante. Les injections doivent être faites à intervalles réguliers par un médecin, une infirmière ou une sage-femme. Les <u>progestatifs injectables</u> sont une <u>méthode</u> contraceptive <u>hormonale</u>.</p>	<p>Chaque dose coûte 3 €. Gratuites : • Dans les centre de santé sexuelle pour les mineures et les non-assurées sociales • En pharmacie : pour les Moins de 26 ans sous conditions</p>	<p>Sur ordonnance en <u>pharmacie</u>.</p>
 <p>LES MÉTHODES DE STÉRILISATION À VISÉE CONTRACEPTIVE Ces méthodes peuvent être envisagées chez des personnes majeures, hommes ou femmes. Elles provoquent une stérilité considérée comme définitive. L'intervention doit résulter d'une décision personnelle et se déroule dans un établissement de santé. Pour plus d'information, consultez le site www.choisirsacontraception.fr ou www.sante.gouv.fr rubrique « Contraception » (voir le livret d'information Stérilisation à visée contraceptive).</p>	<p>Remboursées à 80 %.</p>	<p>L'intervention ne peut être réalisée : • qu'après une première consultation médicale d'information ; • à l'issue d'un délai de réflexion de 4 mois après cette première consultation ; • et après confirmation écrite par la personne concernée de sa volonté de recourir à une intervention.</p>

¹ Prix publics indicatifs pratiqués en métropole en 2016.

Certaines méthodes peuvent présenter des contre-indications médicales qui seront évoquées par le professionnel de santé consulté.

 Il existe aussi plusieurs méthodes « naturelles » de contraception telles que le retrait ou l'abstinence périodique (méthodes Ogino, Billings et méthode des températures). Contraignantes, ces méthodes sont peu fiables.

Quelle que soit la méthode que vous choisissiez, n'oubliez pas que le préservatif (masculin ou féminin) est le seul contraceptif qui protège du VIH et de la plupart des autres IST. Il peut également être associé à un autre mode de contraception : c'est ce qu'on appelle la « double protection ».

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21404276

N° Thèse : 65

Nom et Prénom : LAUDE Priscille

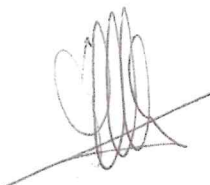
Sujet : Quels sont les apports des signalements des usages non-conformes ?

Tours, le : 30/09/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Joanna
BENCHAYA

Signature numérique de
Joanna BENCHAYA
Date : 2022.11.03 17:22:34
+01'00'

 NC. VILLOD-NASBARD

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant LAUDE PRISCILLE

N° 65

TITRE DE LA THÈSE

Quels sont les apports des signalements des usages non-conformes ?

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La mise sur le marché d'un médicament est conditionnée par l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Pour obtenir cette AMM, le laboratoire doit fournir des données de qualité, de sécurité et d'efficacité obtenues lors des essais cliniques. Le laboratoire exploitant a pour mission de s'assurer du bon usage de son médicament c'est-à-dire d'une utilisation en accord avec les recommandations de l'AMM, à la fois par les professionnels de santé et par les patients. Nous verrons qu'en dehors de l'usage encadré des essais cliniques, les conditions réelles d'utilisation sont sources de nombreuses déviations : les utilisations hors-AMM et les mésusages.

Cette thèse a pour objectif d'identifier les apports des signalements des usages en dehors de leurs recommandations. Notre analyse repose sur l'étude de quatre signalements d'usage non-conforme : l'affaire du Médiator® prescrit comme anorexigène ; l'utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance ; la prégabaline et ses abus et enfin le misoprostol dans l'interruption volontaire de grossesse. L'évaluation des signaux révèle que la majorité des usages non-conformes augmente le risque de survenue et la gravité des effets indésirables (avec le Médiator®, le baclofène et la prégabaline). Les utilisations hors-AMM doivent être encadrées et les mésusages doivent être limités. Pour cela la responsabilité des autorités sanitaires, des laboratoires, des professionnels de santé et des patients est engagée. Cependant l'exemple du misoprostol nuance l'aspect négatif des utilisations non-conformes. Son utilisation hors-AMM encadrée par un Cadre de Prescription Compassionnelle (CPC) se conclura certainement par une extension d'indication bénéfique pour les patientes.

Les apports des signalements qui ressortent de l'évaluation de ces quatre exemples sont les suivants : la sécurité pour les patients, l'obtention de nouvelles informations et de données sur la substance mais aussi sur la pathologie et les conditions réelles de prise en charge, un accès précoce aux traitements pour les patients et enfin le renforcement de l'arsenal thérapeutique. Tous ces bénéfices justifient le caractère obligatoire de signalement par les laboratoires pharmaceutiques auprès de l'ANSM et l'intérêt de réaliser une analyse poussée de l'usage non-conforme observé.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Usage non-conforme ; hors-AMM ; mésusage ; Médiator ; baclofène ; prégabaline ; misoprostol.

JURY

PRÉSIDENT : Madame VIAUD-MASSUARD Marie-Claude - Professeure d'Université

MEMBRES :

Madame BENCHAYA Joanna - Directrice de thèse - Chargée de Pharmacovigilance et d'Information Médicale chez les laboratoires EG Labo

Madame KRASNIQI Donjeta - Chargée des Affaires Réglementaires chez les laboratoires EFFIK

Madame MONTEILLER Solène - Consultante en Affaires Réglementaires pour la société AIXIAL

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Vendredi 30 Septembre 2022 - Faculté de Pharmacie de Tours