

LIVRE OFFICIEL DU **COLLÈGE**

**Collège National de Pharmacologie
Médicale (CNPM)**

Sous la dir. du Pr Mathieu Molimard



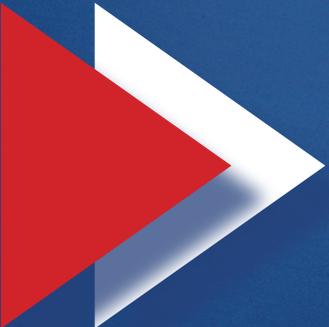
**Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)**

Sous la dir. du Pr Serge Perrot



Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

4^e édition actualisée



**i
E
C
N**

- Tous les items de l'UE 10
- L'ouvrage officiel des 2 Collèges
- Fiches points-clés, mots-clés, dernières recommandations

LE RÉFÉRENTIEL | MED-LINE
LIVRE OFFICIEL DU **COLLÈGE**

**Collège National de Pharmacologie
Médicale (CNPM)**

Sous la dir. du Pr Mathieu Molimard



**Collège National des Enseignants
de Thérapeutique (APNET)**

Sous la dir. du Pr Serge Perrot



Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

4^e édition actualisée

Éditions MED-LINE
74 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
Tél. : 09 70 77 11 48
www.med-line.fr

LE BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES - 4^e ÉDITION

ISBN : 978-2-84678-280-7

© 2020 ÉDITIONS MED-LINE

Couverture et mise en page : Meriem Rezgui

Achévé d'imprimer par Pulsioprint en juillet 2020. Imprimé en Europe.

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement des auteurs, ou de leurs ayants droit ou ayants cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1^{er} de l'article 40). Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code Pénal.

SOMMAIRE

Introduction à l'ouvrage UE 10	7
Les auteurs	9

ITEM 318 : PRINCIPES DU BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

Chapitre 1 :	Définir et évaluer le bon usage du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM	13
	<i>UE 10 - item 318-1</i>	
Chapitre 2 :	Définir les bases du suivi pharmacologique : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?	19
	<i>UE 10 - item 318-2</i>	
Chapitre 3 :	Étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et dans les établissements et acteurs de cette prise en charge	25
	<i>UE 10 - item 318-3</i>	
Chapitre 4 :	Détecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable	31
	<i>UE 10 - item 318-4</i>	
Chapitre 5 :	Identifier les médicaments essentiels (liste de l'OMS)	37
	<i>UE 10 - item 318-5</i>	

ITEM 319 : LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE : BON USAGE DANS DES SITUATIONS À RISQUE

Chapitre 6 :	Apport de la pharmacogénétique à la prescription médicamenteuse et à la médecine personnalisée	43
	<i>UE 10 - item 319-1</i>	
Chapitre 7 :	Sujets obèses, femmes enceintes et allaitantes, enfants	47
	<i>UE 10 - item 319-2A</i>	
Chapitre 8 :	La personne âgée	63
	<i>UE 10 - item 319-2B</i>	
Chapitre 9 :	L'insuffisant rénal	67
	<i>UE 10 - item 319-2C</i>	
Chapitre 10 :	Le patient atteint de maladies du foie	75
	<i>UE 10 - item 319-2D</i>	
Chapitre 11 :	Argumenter une décision médicale partagée avec un malade et son entourage	83
	<i>UE 10 - item 319-3</i>	
Chapitre 12 :	Argumenter une prescription médicamenteuse, les modalités de surveillance et d'arrêt du médicament	85
	<i>UE 10 - item 319-4</i>	

<u>Chapitre 13</u> :	Conduite à tenir pour le traitement médicamenteux en cas d'intervention chirurgicale ou de geste invasif programmé	93
	<i>UE 10 - Item 319-5</i>	
<u>Chapitre 14</u> :	Repérer, diagnostiquer et évaluer le retentissement d'une dépendance médicamenteuse	103
	<i>UE 10 - Item 319-6</i>	
<u>Chapitre 15</u> :	Indications et principes du sevrage médicamenteux	111
	<i>UE 10 - Item 319-7</i>	
<u>Chapitre 16</u> :	Interactions médicamenteuses	115
	<i>UE 10 - Item 319-8</i>	

ITEM 320 : ANALYSER ET UTILISER LES RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES DANS LA PERSPECTIVE DU BON USAGE

<u>Chapitre 17</u> :	Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage	125
	<i>UE 10 - Item 320</i>	

ITEM 321 : ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, OBSERVANCE ET AUTOMÉDICATION

<u>Chapitre 18</u> :	Évaluer l'impact de l'éducation et planifier un projet	139
	<i>UE 10 - Item 321-1</i>	
<u>Chapitre 19</u> :	Argumenter une prescription et l'éducation associée, expliquer les facteurs d'observance	143
	<i>UE 10 - Item 321-2</i>	
<u>Chapitre 20</u> :	Automédication	147
	<i>UE 10 - Item 321-3</i>	

ITEM 322 : IDENTIFICATION ET GESTION DES RISQUES LIÉS AUX MÉDICAMENTS ET AUX BIOMATÉRIAUX, RISQUE IATROGÈNE, ERREUR MÉDICAMENTEUSE

<u>Chapitre 21</u> :	Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse	155
	<i>UE 10 - Item 322</i>	

ITEM 323 : CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION THÉRAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS POUR LE BON USAGE

<u>Chapitre 22</u> :	Régulation par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), par la Haute Autorité de santé et par le ministère chargé de la santé	175
	<i>UE 10 - Item 323-1</i>	
<u>Chapitre 23</u> :	Connaître l'évaluation en vue du remboursement d'un médicament et signification des indices de bénéfice clinique et d'intérêt thérapeutique relatif	183
	<i>UE 10 - Item 323-2</i>	

<u>Chapitre 24</u> :	Rapport bénéfice/risque et bénéfice net	189
	<i>UE 10 - Item 323-3</i>	
<u>Chapitre 25</u> :	Expliquer les modalités d'élaboration des recommandations professionnelles, ainsi que leur niveau de preuve	197
	<i>UE 10 - Item 323-4</i>	
<u>Chapitre 26</u> :	Connaître le rôle des professionnels impliqués dans l'exécution d'une prescription, et leurs responsabilités légales et économiques	207
	<i>UE 10 - Item 323-5</i>	
<u>Chapitre 27</u> :	Modalités de prescription et délivrance	213
	<i>UE 10 - Item 323-6</i>	
<u>Chapitre 28</u> :	Développement professionnel continu sur le médicament	219
	<i>UE 10 - Item 323-7</i>	

ITEM 324 : THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES ET DISPOSITIFS MÉDICAUX

<u>Chapitre 29</u> :	Thérapeutiques non médicamenteuses et dispositifs médicaux	227
	<i>UE 10 - Item 324-1</i>	
<u>Chapitre 30</u> :	Expliquer les modalités des cures thermales et en justifier la prescription	245
	<i>UE 10 - Item 324-2</i>	

ITEM 325 : TRANSFUSION SANGUINE ET PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG : INDICATIONS, COMPLICATIONS, HÉMOVIGILANCE

<u>Chapitre 31</u> :	La transfusion – les produits sanguins labiles – hémovigilance	255
	<i>UE 10 - Item 325</i>	

ITEM 326 : PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES CLASSES DE MÉDICAMENTS LES PLUS COURANTES CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT

<u>Chapitre 32</u> :	Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires	269
	<i>UE 10 - Item 326-1</i>	
<u>Chapitre 33</u> :	Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS). Les corticoïdes	301
	<i>UE 10 - Item 326-2A</i>	
<u>Chapitre 34</u> :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	311
	<i>UE 10 - Item 326-2B</i>	
<u>Chapitre 35</u> :	Les antihypertenseurs	323
	<i>UE 10 - Item 326-3</i>	
<u>Chapitre 36</u> :	Antithrombotiques (1) : antiagrégants plaquettaires	337
	<i>UE 10 - Item 326-4A</i>	

<u>Chapitre 37</u> :	Antithrombotiques (2) : anticoagulants	343
	<i>UE 10 - Item 326-4B</i>	
<u>Chapitre 38</u> :	Les diurétiques	355
	<i>UE 10 - Item 326-5</i>	
<u>Chapitre 39</u> :	Les psychotropes	363
	<i>UE 10 - Item 326-6</i>	
<u>Chapitre 40</u> :	Les hypolipémiants	381
	<i>UE 10 - Item 326-7</i>	
<u>Chapitre 41</u> :	Médicaments du diabète	389
	<i>UE 10 - Item 326-8 – UE 8 - Items 220, 245</i>	
<u>Chapitre 42</u> :	Les antalgiques	401
	<i>UE 10 - Item 326-9 – UE 5 - Item 132</i>	
<u>Chapitre 43</u> :	Contraceptifs	415
	<i>UE 10 - Item 326-10A</i>	
<u>Chapitre 44</u> :	Ménopause : Thérapeutique	423
	<i>UE 10 - Item 326-10B</i>	
<u>Chapitre 45</u> :	Traitement des troubles sexuels chez l'homme	431
	<i>UE 10 - Item 326-10C</i>	
<u>Chapitre 46</u> :	Anticancéreux	439
	<i>UE 10 - Item 326-11</i>	

Introduction à l'ouvrage UE 10

Connaître le médicament, son bon usage, les règles de surveillance et la législation sont des éléments indispensables à la pratique de tout médecin pour une prescription de qualité. Les récents scandales autour des risques et du mauvais usage des médicaments ont accru la nécessité de renforcer la formation des médecins par un enseignement de pharmacologie et de thérapeutique de qualité.

Le programme de l'ECN – avec une Unité d'Enseignement 10 dédiée uniquement au maniement du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses – a été mis en place en réponse à ces besoins. L'UE 10 développe tous les aspects de la pharmacologie et de la thérapeutique et doit permettre aux futurs médecins d'argumenter, en fonction de l'évolution des connaissances, la décision de prescription, le choix du médicament, les modalités de suivi et de réévaluation du traitement en tenant compte des caractéristiques du médicament, du patient, des co-prescriptions et comorbidités.

Pour établir et actualiser la 4^e édition de cet ouvrage de référence de l'UE 10, les enseignants des collèges de pharmacologie (CNPM) et de thérapeutique (APNET) ont défini ensemble l'essentiel à savoir pour un étudiant qui prépare l'ECN et surtout l'essentiel que devra connaître le futur médecin prescripteur.

Synthétique, clair, précis, comportant des objectifs bien identifiés et des coups de pouce des enseignants de deux collèges, cet ouvrage est l'ouvrage de référence pour la préparation des étudiants à l'ECN en pharmacologie et thérapeutique. Gageons qu'il participera à l'effort actuel de réduction du risque médicamenteux et au développement du bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses.

Les coordonnateurs

Pr Mathieu Molimard

Collège National de Pharmacologie Médicale
CHU et Université de Bordeaux

Pr Serge Perrot

Collège National des Enseignants de Thérapeutique
Hôpital Hôtel Dieu-Cochin, Université Paris-Descartes

Les auteurs

Dr Chadi ABBARA,

Service de Pharmacologie, Toxicologie et Centre de Pharmacovigilance, CHU d'Angers, Université d'Angers

Dr Haleh BAGHERI

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse et Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Centre d'Addictovigilance de Toulouse, CHU de Toulouse

Dr Frédéric BARBOT,

Centre d'Investigation Clinique et Technologique 1429 INSERM, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Pr Marc BARDOU,

Service de Pharmacologie Médicale, Service d'Hépatogastroentérologie & CIC INSERM 1432, CHU de Dijon

Pr Laurent BECQUEMONT,

Service de Pharmacologie, CHU Paris Sud (Bicêtre)

Dr Driss BERDAÏ,

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

Pr Jean-François BERGMANN,

Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot

Pr Philippe BERTIN,

Service de Rhumatologie et Centre de la Douleur, CHU de Limoges

Dr Laurent BERTOLETTI,

Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, CHU de St-Étienne

Pr Jacques BLACHER,

Centre de Diagnostic et de Thérapeutique, Hôpital Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes

Pr Régis BORDET,

Département de Pharmacologie Médicale, Faculté de Médecine, Université de Lille, Centre Hospitalier et Universitaire, Lille

Dr Stéphane BOUCHET

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

Dr Régis BOUQUIÉ,

Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

Dr Laurent BOURGUIGNON,

Service Pharmaceutique, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Hospices Civils de Lyon, Département de Pharmacologie, Physiologie et Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1

Dr Marie BRIET,

Service de Pharmacologie, Toxicologie et Centre de Pharmacovigilance, CHU d'Angers, Université d'Angers

Pr Alain CARIOU,

Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes

Dr Benoît CHAMPIGNEULLE,

Service de Réanimation Médicale, Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes

Pr Jean-Luc CRACOWSKI,

Département universitaire de Pharmacologie, Université Grenoble Alpes

Pr Bertrand DIQUET,

Service de Pharmacologie, Toxicologie et Centre de Pharmacovigilance, CHU d'Angers, Université d'Angers

Pr Jean DOUCET,

Service de Médecine Interne polyvalente, CHU de Rouen, Université de Rouen

Pr Béatrice DULY-BOUHANICK,

Service d'HTA et de Thérapeutique, Pôle Cardiovasculaire et Métabolique, CHU Rangueil, Toulouse

Pr Raphaël FAVORY,

Centre de Réanimation, CHRU de Lille, Université de Lille

Dr Jade GHOSN,

Unité de Thérapeutique en Immunoinfectiologie, Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes

Dr Pierre-Olivier GIRODET,

Service de Pharmacologie Médicale, CIC1401, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux

Dr Sylvain GOUTELLE,

Service Pharmaceutique, Groupement Hospitalier de Gériatrie, Hospices Civils de Lyon, Département de Pharmacologie, Physiologie et Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Université Lyon 1

Dr Guillaume GRENET,

Service de pharmacotoxicologie de Lyon, Université de Lyon

Pr François GUEYFFIER,

Service de Pharmacotoxicologie de Lyon et Université de Lyon

Dr Émilie HENIN,

Service de Pharmacologie Clinique et Essais Thérapeutiques, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1

Pr Patrick HILLON,

Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Dijon, Université de Bourgogne, Dijon

Pr Bechir JARRAYA,

Service de Neurochirurgie, Hôpital Foch, Suresnes, Université Versailles Saint-Quentin

Pr Jean-Jacques KILADJIAN,

Centre d'Investigations Cliniques, Hôpital Saint-Louis, Université Paris Diderot

Pr Karine LACUT,

Département de Médecine Interne et Pneumologie, CHU la Cavale Blanche, Université de Brest

Pr Marc LAMBERT,

Service de Médecine Interne, CHRU de Lille, Université de Lille

Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine de Toulouse et Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, Centre d'Addictovigilance de Toulouse, CHU de Toulouse

Pr Maurice LAVILLE,

Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université de Lyon

Pr Jean-Christophe LEGA,

Service de Médecine Interne et de Médecine Vasculaire, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

Pr Claire LE JEUNNE,

Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes

Dr Michel LIÈVRE,

Service de Pharmacologie Clinique de Lyon, Université Claude Bernard, Lyon

Dr Sabine MAINBOURG,

Service de Médecine Interne et de Médecine Vasculaire, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon

Dr Lorraine MAITROT-MANTELET,

Unité de Gynécologie Endocrinologie, Hôpital Cochin-Port-Royal, Université Paris-Descartes

Dr Michel MALLARET,

Centre Régional de Pharmacovigilance, Centre d'Addictovigilance, CHU de Grenoble

Dr Isabelle MARÉCHAL,

Service Hémostase, CHU Charles Nicolle, Rouen

Dr Ghada MIREMONT-SALAMÉ,

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

Pr Patrick MISMETTI,

Service de Pharmacologie Clinique, CHU de St-Étienne

Dr François MONTASTRUC,

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Service d'Hydrologie et de Climatologie Médicales et Laboratoire de Médecine Thermale, Faculté de Médecine de Toulouse

Pr Jean-Louis MONTASTRUC,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Service d'Hydrologie et de Climatologie Médicales et Laboratoire de Médecine Thermale, Faculté de Médecine de Toulouse

Pr Stéphane MOULY,

Département de Médecine Interne, APHP. Nord – Université de Paris
Groupe Hospitalier Lariboisière – Fernand Widal

Dr Kim An NGUYEN,

Service de Néonatalogie et Réanimation Néonatale, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Université Lyon 1

Pr David ORLIKOWSKI,

Centre d'Investigation Clinique et Technologique 1429 INSERM, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Université Versailles Saint-Quentin

Pr Antoine PARIENTE,

Service de Pharmacologie Médicale, Pharmaco-Épidémiologie, CHU de Bordeaux, Université de Bordeaux

Dr Caroline PECRIAUX,

Centre de Pharmacovigilance et d'Information sur le Médicament, Hôpital Cochin

Pr Serge PERROT,

Centre de la Douleur et d'Éducation Thérapeutique, Hôtel Dieu-Hôpital Cochin, Université Paris-Descartes

Pr Gisèle PICKERING,

Laboratoire de Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, Inserm Neurodol 1107, Faculté de médecine, Service de pharmacologie Clinique/Inserm CIC 1405, CHU de Clermont Ferrand

Pr Geneviève PLU-BUREAU,

Unité de Gynécologie Endocrinologie, Hôpital Cochin-Port-Royal, Université Paris-Descartes

Pr Gilles POTEL,

EA 3826 Thérapeutique Clinique et Expérimentale des Infections, CHU de Nantes

Dr Didier PRADON,

UMR 1179, Laboratoire d'Analyse du Mouvement, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Dr Nicolas ROCHE,

UMR 1179, Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

Dr Nicolas ROGNANT,

Service de Néphrologie, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université de Lyon

Pr Patrick ROSSIGNOL,

Centre d'Investigation Clinique Plurithématique Pierre Drouin, Université de Lorraine - INSERM - CHRU de Nancy

Dr Benoît ROUSSEAU,

Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine de l'Université Paris Est Créteil, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Dr Laurence SLAMA

Unité de Thérapeutique en Immunoinfectiologie, Hôtel-Dieu, Université Paris-Descartes

Pr Fabienne TAMION,

Service de Réanimation Médicale, CHU Charles Nicolle, Rouen Inserm U1096, Faculté de Médecine-Pharmacie

Pr Michel TOD,

Département de Physiologie, Pharmacologie, Toxicologie, Faculté de Pharmacie, Lyon 1, Lyon

Pr Pascale VERGNE-SALLE,

Service de Rhumatologie et Centre de la Douleur, CHU Dupuytren, Limoges

Dr Thierry VIAL,

Centre Antipoison, Centre de Pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon

Pr Jean-Paul VIARD,

Unité de Thérapeutique en Immunoinfectiologie, Hôtel-Dieu, Université de Paris

Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

Pr Denis VITAL DURAND,

Service de Médecine Interne, CHU Lyon Sud, Université Claude Bernard, Lyon

ITEM 318

PRINCIPES DU BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

- Chapitre 1 :** Définir et évaluer le bon usage du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM
- Chapitre 2 :** Définir les bases du suivi pharmacologique : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?
- Chapitre 3 :** Étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et dans les établissements et acteurs de cette prise en charge
- Chapitre 4 :** Détecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable
- Chapitre 5 :** Identifier les médicaments essentiels (liste de l'OMS)

Définir et évaluer le bon usage

du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM y compris les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) et Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

Pr Jean-François Bergmann*, Dr Driss Berdai**

* Service de Médecine Interne, Hôpital Lariboisière, Université Paris-Diderot

** Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

OBJECTIFS ECN 318-1

→ Définir et évaluer le bon usage du médicament, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et hors AMM (y compris recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

PLAN

1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
2. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)
3. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)
4. Les médicaments financés hors Tarification à l'Activité (hors T2A)
5. Prescriptions hors AMM

MOTS CLÉS : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé ; Autorisation de Mise sur le Marché ; Autorisation Temporaire d'Utilisation ; Dosage de médicaments ; Effets indésirables ; Hôpital ; Médicaments essentiels ; Monitoring thérapeutique ; OMS ; Pharmacovigilance ; Prescription ; Recommandation Temporaire d'Utilisation ; Suivi thérapeutique ; Soins primaires.

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les principes d'évaluation des médicaments par les autorités de santé.
- Connaître l'usage des médicaments dans les indications et les processus d'utilisation hors indication.
- Connaître les principes du monitoring thérapeutique et de la surveillance biologique de certains médicaments.
- Analyser les spécificités des prises en charge médicamenteuses en médecine hospitalière, en médecine de ville, en soins primaires, secondaires, tertiaires.
- Connaître les principes de la notification, déclaration, enregistrement et traitement des événements indésirables liés aux médicaments et aux thérapeutiques non médicamenteuses.
- Connaître les moyens d'élaboration de la liste des médicaments essentiels.

- **Le bon usage du médicament est l'utilisation du bon médicament à la bonne dose pour la bonne durée au bon patient en fonction de la maladie à traiter et du terrain. Ceci signifie que la décision thérapeutique doit être justifiée, que seuls les traitements nécessaires doivent être prescrits et qu'ils doivent être arrêtés dès que possible.**

• Le bon usage du médicament repose sur 3 facteurs :

- **Un bon diagnostic et une bonne évaluation pronostique permettant de prendre une décision thérapeutique adaptée.**
- **Le choix d'un traitement prenant en compte les caractéristiques du malade :** la molécule ou les molécules choisies, les doses, les associations, les durées de traitement prennent en compte non seulement la pathologie à traiter, mais aussi le malade en tant que personne et notamment les éventuelles situations à risque (cf. question n° 319).
- **Le respect des Autorisations de Mise sur le Marché et des recommandations officielles concernant les médicaments.** À côté des recommandations des Autorités compétentes (Haute Autorité de Santé, ANSM, INCa) et des notions de bénéfice clinique et d'intérêt thérapeutique relatif (question n° 323), la décision thérapeutique se doit d'être effectuée avant tout dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

1.1. Les bases scientifiques de l'évaluation pour l'AMM

- Les principes d'évaluation de l'AMM reposent sur 3 caractéristiques :
 - **La qualité pharmaceutique** : composition et conditionnement du produit, contrôle de la qualité et du respect des bonnes pratiques de fabrication.
 - **L'efficacité** : preuve, par des essais cliniques, d'une efficacité dans une indication bien définie et dans une population bien précise. Cette efficacité est au mieux démontrée par des essais randomisés contrôlés en double aveugle en supériorité versus placebo et en supériorité ou en non infériorité versus un traitement de référence.
 - **La sécurité** : toxicologie préclinique et surtout sécurité et effets indésirables dans les essais cliniques, avec analyse quantitative et qualitative de ces effets indésirables, à interpréter en regard de l'efficacité (rapport bénéfice/risque).

1.2. Les procédures d'AMM

- Elles peuvent être **nationales** ou **européennes** :
 - **La plupart des nouveaux médicaments demandent une Autorisation de Mise sur le Marché pour les 28 États Membres de l'Union Européenne.** L'évaluation se fait à l'European Medicines Agency (EMA) à Amsterdam à partir d'un dossier commun évalué par deux pays rapporteurs. En fonction de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament, un vote à la majorité simple où chaque pays compte pour une voix entraîne, en cas de réponse positive, une AMM européenne pour tous les pays, y compris ceux qui ont voté contre.
 - **Lorsque l'industriel ne souhaite qu'une AMM nationale dans un seul pays, il peut faire une demande uniquement à l'autorité compétente de ce pays, par exemple l'ANSM en France.** C'est cette procédure qui concerne les modifications des propriétés d'un médicament ayant une ancienne AMM nationale.
 - **Lorsqu'un médicament a déjà une AMM nationale et souhaite étendre cette AMM à d'autres pays d'Europe,** il peut le faire sous le principe de la reconnaissance mutuelle où le pays ayant donné une AMM nationale vient défendre celle-ci devant les autres pays d'Europe. Mais cette liste de pays européens ne peut être que partielle et c'est la firme qui décide dans quel pays elle veut étendre cette AMM nationale.

1.3. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) après l'obtention de l'AMM

CARACTÉRISTIQUES DU NOUVEAU MÉDICAMENT RÉSUMÉES DANS UN DOCUMENT IDENTIQUE POUR TOUS LES PAYS D'EUROPE

- Les formes et présentations du médicament.
- La composition quantitative et qualitative, y compris les excipients.
- La ou les indications reconnues.
- La posologie et le mode d'administration, y compris dans différentes populations ou sous-populations.
- Les contre-indications absolues ou relatives.
- Les mises en garde et précautions d'emploi.
- Les interactions médicamenteuses en précisant celles qui sont contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi ou simplement à prendre en compte.
- L'effet du médicament sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement.
- Les effets indésirables en précisant leur fréquence et leur gravité.
- Les risques et symptômes des surdosages ainsi que la conduite à tenir.
- Les données de pharmacodynamie regroupant les principaux résultats des essais cliniques.
- La pharmacocinétique.
- Les incompatibilités modalités de conservation, modalités de prescription, délivrance, prise en charge.
- Les coordonnées du laboratoire titulaire de l'AMM.

1.4. Mentions légales hors RCP

- En dehors des mentions du RCP listées ci-dessus, d'autres mentions légales doivent être connues :
 - **La notice patient** qui doit être écrite en langage clair et facilement compréhensible et qui résume différents éléments suivants :

- | | |
|----------------------|--|
| • Indications. | • Contre-indications. |
| • Posologie. | • Effets indésirables. |
| • Modalités d'usage. | • Conduite à tenir en cas de problème. |
| • Précautions. | • Titulaire de l'AMM. |

- **La boîte (conditionnement)** doit aussi faire apparaître un certain nombre de mentions légales :

- | |
|--|
| • Nom du médicament. |
| • Dénomination commune internationale (DCI), dosage, nombre d'unités. |
| • Code barre ou datamatrix. |
| • Liste I ou II ou non listé. |
| • Date de péremption. |
| • Mentions légales (ne pas dépasser la dose prescrite, ne pas laisser à portée des enfants...). |
| • Pictogramme conduite automobile (triangle jaune niveau 1 <i>soyez prudent</i> – triangle orange niveau 2 <i>soyez très prudent</i> – triangle rouge niveau 3 <i>ne pas conduire</i>). |
| • Titulaire de l'AMM. |
| • Pictogramme grossesse (danger ou interdit chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception, ou chez la femme enceinte). |

2. Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

- Cette autorisation est délivrée par l'ANSM à titre exceptionnel à certains médicaments, dans des indications précises, afin de traiter des maladies graves ou rares en l'absence de traitement approprié. L'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments dans ces indications doivent être fortement présumées au vu des connaissances scientifiques disponibles.
- Deux types d'ATU sont possibles :
 - ATU de cohorte : elles sont sollicitées par le laboratoire pharmaceutique et accordées à des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'obtenir une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La demande d'AMM doit avoir été déposée ou le laboratoire intéressé doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé.
 - ATU nominatives : elles sont demandées par le médecin prescripteur au bénéfice d'un patient nommé désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale. Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

3. Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

- Les RTU sont des recommandations officielles permettant d'utiliser un médicament déjà commercialisé avec une AMM **dans une pathologie autre n'ayant pas l'AMM**, à la vue de données scientifiques d'efficacité et de sécurité rendant cette utilisation acceptable.

- Il s'agit donc d'une autorisation officielle, donnée par la Commission d'Évaluation du rapport bénéfice/risque de l'ANSM pour l'utilisation hors AMM. Mais à l'inverse des ATU, le médicament doit déjà être commercialisé dans une autre indication en France et doit donc déjà avoir une AMM. Cependant la RTU correspond à une autre posologie ou une autre durée de traitement que celle encadrée par l'AMM antérieure.
- Les RTU sont établies sur la base d'une analyse bibliographique de l'efficacité et de la sécurité du médicament grâce à des documents fournis par la firme ou obtenus en dehors d'elle.
- Elles permettent, lorsqu'il y a un problème urgent de santé publique, d'avoir accès à un médicament déjà sur le marché français pour traiter une autre pathologie pour lequel les données cliniques laissent présumer d'une efficacité, de l'absence d'alternative thérapeutique, d'une urgence médicale pour une pathologie à haute morbi-mortalité.
- Des considérations économiques et de santé publique peuvent pousser à délivrer une RTU pour un médicament peu cher en alternative d'un médicament ayant déjà l'AMM dans l'indication revendiquée mais avec un prix beaucoup plus élevé.

4. Les médicaments financés hors Tarification à l'Activité (hors T2A)

- Tout séjour hospitalier d'un patient donne lieu au paiement de l'hôpital (ou la clinique) d'un montant correspondant au GHS (Groupe Homogène de Séjour). C'est le système de tarification à l'activité ou T2A.
- Pour les médicaments hospitaliers courants, le prix du médicament hospitalier peut être modéré et est inclus dans la tarification à l'activité du séjour (GHS). Mais pour les médicaments innovants et très coûteux, leur inclusion dans la tarification du GHS peut être irréaliste : lorsque le coût du médicament est excessivement élevé par rapport au coût du GHS, il ne peut pas être utilisé de façon efficiente pour le service qui le prescrirait car alors le coût réel de la prescription serait sans rapport avec le prix du GHS remboursé. Pour **ces médicaments innovants et coûteux dont la liste a été établie par le Conseil de l'Hospitalisation**, il est possible d'obtenir une tarification en sus : lors d'une prescription adaptée, l'établissement d'hospitalisation recevra un paiement couvrant les dépenses liées à ces médicaments onéreux facturables « hors T2A » (ou « en sus du GHS »). Mais cette utilisation doit être contrôlée et les médecins doivent s'engager à les prescrire dans des indications reconnues.

C'EST AINSI QUE POUR TOUS LES MÉDICAMENTS UTILISÉS HORS GHS ONT ÉTÉ DÉFINIS ET VALIDÉS PAR L'ANSM QUATRE NIVEAUX DE PREUVE PERMETTANT L'ÉVALUATION DU BON USAGE :

- **Groupe I** : indication reconnue dans le cadre de l'AMM.
- **Groupe II** : indication reconnue à haut niveau de preuve et consensus mais sans AMM.
- **Groupe III** : contre-indication clairement démontrée du médicament.
- **Groupe IV** : niveau de preuve insuffisant pour recommander l'usage de ce médicament.

- **REMBOURSEMENT :**

La Sécurité Sociale est prête à rembourser les indications en groupe I et en groupe II, sûrement pas en groupe III et éventuellement en groupe IV.

Seul le groupe I correspond réellement à l'AMM.

Lorsque le médecin prescrit un médicament hors GHS, il doit préciser l'indication dans le dossier médical du patient, donc indirectement le groupe I, II, III, IV correspondant. Ceci permet une prescription reconnue et acceptable de ce médicament innovant dans le groupe II même hors AMM.

En revanche les prescriptions hors AMM du groupe III ne devraient pas conduire à un remboursement.

Quant au groupe IV, le remboursement pourrait ne pas être systématique.

Tout doit être fait pour inciter aux prescriptions dans les groupes I et II.

Tout doit être fait aussi du côté de l'industriel comme du côté de la recherche clinique académique pour que le niveau de preuve permette de passer des indications du groupe IV au groupe II et pour que les indications du groupe II conduisent à une AMM permettant un passage en groupe I.

5. Prescriptions hors AMM

- Nous avons vu que certaines prescriptions hors AMM sont d'ores et déjà acceptables, règlementées et sujettes à procédure officielle. Il s'agit des ATU, des RTU et des prescriptions des médicaments innovants hors GHS en groupe II et éventuellement en groupe IV.
- Mais à côté de cela il est toujours possible de prescrire un médicament hors de ces indications lorsqu'un **cas particulier** laisse penser qu'un médicament pourrait être efficace chez un malade isolé, à la vue de l'atypie de sa situation et des données de la littérature. Le prescripteur se devant de tout faire pour soigner au mieux les patients, il peut décider d'utiliser un médicament hors AMM pour ses propriétés cliniques correspondant à la situation particulière observée. Il n'a d'ailleurs pas d'obligation de résultat et un échec, ou l'apparition d'effets indésirables liés à cette prescription hors AMM, ne pourrait en aucun cas lui être imputé dès lors que cette décision s'appuierait sur des données de la littérature, que le patient en ait été informé clairement et que les traces de cette information et de cette recherche bibliographique figurent de façon écrite dans le dossier du patient.
- Dans ces cas de prescription hors AMM, la Sécurité Sociale, qui ne reconnaît que le remboursement des médicaments dans l'AMM, **peut ne pas accepter de rembourser les frais induits et le médicament serait donc à la charge du patient**. Mais à côté de ce problème de remboursement, le problème de la prescription hors AMM n'est pas en soi générateur d'illégalité dès lors qu'elle n'est pas réalisée dans un contexte d'imprudence ou d'ignorance, qu'elle s'appuie sur des données de la science et qu'elle a été correctement expliquée au patient.

Conclusion

- En conclusion, il est important que le bon usage des médicaments se base sur les données actuelles de la science et donc sur les autorisations de mise sur le marché, mais des procédures accélérées permettent l'accès au soin des médicaments sans AMM : ATU, RTU, médicaments hors GHS.

Il est cependant important de souligner que chaque décision thérapeutique doit être mûrement pesée et doit s'appuyer sur la connaissance du médecin, sur les preuves d'efficacité mais aussi sur des spécificités individuelles du patient.

► Bibliographie

- www.ansm.sante.fr
- www.medicament.gouv.fr

Toute l'UE 10

Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

- La 4^e édition de l'ouvrage officiel réalisé par le Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM) et le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (APNET).
- Tout le programme de l'UE 10 : Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses.
- L'indispensable à connaître pour l'ECN et les modules du DFASM.
- Des tableaux, des encadrés, les mots-clés pour faciliter ses révisions.
- Les références bibliographiques et les dernières recommandations.
- Une fiche Points-clés par chapitre pour retenir l'essentiel.
- Le Coup de pouce de l'enseignant : pour chaque dossier, les équipes universitaires du CNPM et de l'APNET vous transmettent leurs conseils, leur expérience et vous signalent les pièges à éviter.

Un livre indispensable pour mettre toutes les chances de votre côté.

Cette édition concerne les étudiants de 6^e, 5^e et 4^e année à la rentrée universitaire 2020-2021 qui passeront respectivement l'ECN en 2021, 2022 et 2023.

Pour les étudiants concernés par la réforme du 2^e cycle (R2C), une nouvelle édition adaptée sera proposée.

39 € TTC

ISBN : 978-2-84678-280-7



MED-LINE
Editions
www.med-line.fr

