

LIVRE OFFICIEL DU **COLLÈGE**

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

Sous la direction du Pr Jean-Luc Faillie



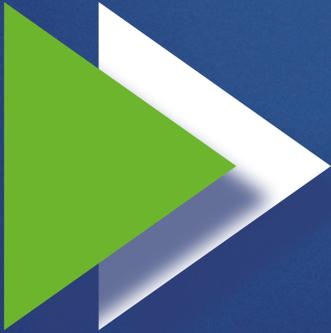
**Collège National des Enseignants  
de Thérapeutique (CNET)**

Sous la direction du Pr Serge Perrot



Le bon usage  
du médicament  
et des thérapeutiques  
non médicamenteuses

**6<sup>e</sup> édition actualisée**



**R  
2  
C**

- Le programme de connaissances R2C
- L'ouvrage officiel des deux Collèges
- Les objectifs de connaissances hiérarchisés : rangs A et B
- Les situations de départ en lien avec les objectifs de connaissances

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

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

Sous la direction du Pr Jean-Luc Faillie



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

Sous la direction du Pr Serge Perrot



# Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

6<sup>e</sup> édition actualisée

**R 2 C**

Collection dirigée par le Pr Serge Perrot  
Centre hospitalier Cochin, Paris

**MED-LINE**  
Editions

**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 - 6<sup>e</sup> ÉDITION*

ISBN : 978-2-84678-338-5

© 2024 ÉDITIONS MED-LINE

Couverture et mise en page : Meriem Rezgui

Achevé d'imprimer par Printcorp en juillet 2024. Dépôt légal août 2024.

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<sup>er</sup> 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** .....7

**Les auteurs** .....8

## ITEM 321 : PRINCIPES DU BON USAGE DU MEDICAMENT

**Chapitre 1 :** **Définir et évaluer le bon usage du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM** .....13

*Item 321-1*

**Chapitre 2 :** **Définir les bases du suivi pharmacologique : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?** .....19

*Item 321-2*

**Chapitre 3 :** **Étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et dans les établissements et acteurs de cette prise en charge** ..... 27

*Item 321-3*

**Chapitre 4 :** **Détecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable** .....31

*Item 321-4*

## ITEM 322 : LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE : BON USAGE DANS DES SITUATIONS À RISQUE

**Chapitre 5 :** **Apport de la pharmacogénétique à la prescription médicamenteuse et à la médecine personnalisée**..... 39

*Item 322-1*

**Chapitre 6 :** **Sujets obèses, femmes enceintes et allaitantes, enfants** ..... 43

*Item 322-2A*

**Chapitre 7 :** **La personne âgée** ..... 59

*Item 322-2B*

**Chapitre 8 :** **L'insuffisant rénal** ..... 65

*Item 322-2C*

**Chapitre 9 :** **Le patient atteint de maladies du foie** ..... 73

*Item 322-2D*

**Chapitre 10 :** **Argumenter une décision médicale partagée avec un malade et son entourage** .... 81

*Item 322-3*

**Chapitre 11 :** **Argumenter une prescription médicamenteuse, les modalités de surveillance et d'arrêt du médicament** ..... 85

*Item 322-4*

**Chapitre 12 :** **Préciser la conduite à tenir pour le traitement médicamenteux en cas d'intervention chirurgicale ou de geste invasif programmé** ..... 93

*Item 322-5*

<b>Chapitre 13 :</b>	<b>Repérer, diagnostiquer et évaluer le retentissement d'une dépendance médicamenteuse</b> .....	105
	<i>Item 322-6</i>	
<b>Chapitre 14 :</b>	<b>Indications et principes du sevrage médicamenteux</b> .....	111
	<i>Item 322-7</i>	
<b>Chapitre 15 :</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b> .....	115
	<i>Item 322-8</i>	

ITEM 323 : ANALYSER ET UTILISER LES RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES  
DANS LA PERSPECTIVE DU BON USAGE

<b>Chapitre 16 :</b>	<b>Analyser et utiliser les résultats des études cliniques dans la perspective du bon usage</b> .....	125
	<i>Item 323</i>	

ITEM 324 : ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE, OBSERVANCE ET AUTOMÉDICATION

<b>Chapitre 17 :</b>	<b>Éducation thérapeutique du patient</b> .....	141
	<i>Item 324-1</i>	
<b>Chapitre 18 :</b>	<b>Observance. Argumenter une prescription médicamenteuse</b> .....	145
	<i>Item 324-2</i>	
<b>Chapitre 19 :</b>	<b>Automédication</b> .....	149
	<i>Item 324-3</i>	

ITEM 325 : IDENTIFICATION ET GESTION DES RISQUES LIÉS AUX MÉDICAMENTS ET AUX BIOMATÉRIAUX,  
RISQUE IATROGÈNE, ERREUR MÉDICAMENTEUSE

<b>Chapitre 20 :</b>	<b>Identification et gestion des risques liés aux médicaments et aux biomatériaux, risque iatrogène, erreur médicamenteuse</b> .....	159
	<i>Item 325</i>	

ITEM 326 : CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PRESCRIPTION THÉRAPEUTIQUE  
ET RECOMMANDATIONS POUR LE BON USAGE

<b>Chapitre 21 :</b>	<b>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</b> .....	181
	<i>Item 326-1</i>	
<b>Chapitre 22 :</b>	<b>Signification des indices de bénéfice clinique et d'intérêt thérapeutique : SMR, ASMR</b> .....	189
	<i>Item 326-2</i>	

<u>Chapitre 23 :</u>	<b>Rapport bénéfice/risque et bénéfice net</b> .....	195
	<i>Item 326-3</i>	
<u>Chapitre 24 :</u>	<b>Connaître le rôle des professionnels impliqués dans l'exécution d'une prescription, et leurs responsabilités légales et économiques</b> .....	201
	<i>Item 326-4</i>	
<u>Chapitre 25 :</u>	<b>Modalités de prescription et délivrance</b> .....	205
	<i>Item 326-5</i>	
<u>Chapitre 26 :</u>	<b>Développement professionnel continu sur le médicament</b> .....	211
	<i>Item 326-6</i>	

ITEMS 327 ET 328 : THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES ET DISPOSITIFS MÉDICAUX

<u>Chapitre 27 :</u>	<b>Utilité et risques des Interventions Non Médicamenteuses (INM) et des Thérapies Complémentaires (ThC)</b> .....	217
	<i>Item 327</i>	
<u>Chapitre 28 :</u>	<b>Thérapeutiques non médicamenteuses et dispositifs médicaux</b> .....	231
	<i>Item 328-1</i>	
<u>Chapitre 29 :</u>	<b>Expliquer les modalités des cures thermales et en justifier la prescription</b> .....	243
	<i>Item 328-2</i>	

ITEM 329 : TRANSFUSION SANGUINE ET PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG :  
INDICATIONS, COMPLICATIONS, HÉMOVIGILANCE

<u>Chapitre 30 :</u>	<b>Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance</b> .....	255
	<i>Item 329</i>	

ITEM 330 : PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DES CLASSES DE MÉDICAMENTS LES PLUS COURANTES  
CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT (HORS ANTI-INFECTIEUX)

<u>Chapitre 31 :</u>	<b>Principales classes d'antibiotiques, d'antiviraux, d'antifongiques et d'antiparasitaires</b> .....	271
	<i>Items 330-1 et 177</i>	
<u>Chapitre 32 :</u>	<b>Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS). Les corticoïdes</b> .....	295
	<i>Item 330-2A</i>	
<u>Chapitre 33 :</u>	<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b> .....	305
	<i>Item 330-2B</i>	
<u>Chapitre 34 :</u>	<b>Les antihypertenseurs</b> .....	317
	<i>Item 330-3</i>	
<u>Chapitre 35 :</u>	<b>Antithrombotiques (1) : antiagrégants plaquettaires</b> .....	331
	<i>Item 330-4A</i>	

<u>Chapitre 36</u> :	<b>Antithrombotiques (2) : anticoagulants</b> .....	337
	<i>Item 330-4B</i>	
<u>Chapitre 37</u> :	<b>Les diurétiques</b> .....	349
	<i>Item 330-5</i>	
<u>Chapitre 38</u> :	<b>Les psychotropes et antiépileptiques</b> .....	357
	<i>Item 330-6</i>	
<u>Chapitre 39</u> :	<b>Les hypolipémiants</b> .....	373
	<i>Item 330-7</i>	
<u>Chapitre 40</u> :	<b>Médicaments du diabète</b> .....	381
	<i>Items 330-8, 247</i>	
<u>Chapitre 41</u> :	<b>Les antalgiques</b> .....	395
	<i>Items 330-9 et 135</i>	
<u>Chapitre 42</u> :	<b>Contraceptifs</b> .....	415
	<i>Items 330-10A et 36</i>	
<u>Chapitre 43</u> :	<b>Ménopause : Traitement hormonal de la ménopause</b> .....	431
	<i>Items 330-10B et 124</i>	
<u>Chapitre 44</u> :	<b>Anticancéreux</b> .....	441
	<i>Item 330-1</i>	

## Introduction

---

Réalisé par le Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM) et le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (CNET), cette nouvelle édition du cours Référentiel « *Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses* » est conforme au programme de connaissances de la « Réforme du second cycle des études médicales » (R2C), qui a fait l'objet d'une nouvelle numérotation et d'une hiérarchisation des objectifs de connaissances en rang A (connaissances indispensables pour tout futur médecin) et rang B (à connaître à l'entrée dans une spécialité de troisième cycle).

Il est réalisé par des équipes universitaires impliquées dans l'enseignement de la Pharmacologie médicale et de la Thérapeutique, deux disciplines transversales.

Connaître le médicament, les dispositifs médicaux et les thérapeutiques non médicamenteuses sont des éléments indispensables à la pratique de tout médecin. Ce Référentiel développe tous les aspects de la pharmacologie et de la thérapeutique et doit permettre aux futurs médecins d'argumenter la décision de prescription, le bon usage, le choix du traitement, les modalités de suivi et de réévaluation du traitement.

Ce Référentiel témoigne :

- de l'importance de ces spécialités dans le programme de connaissances de la R2C ;
- de l'importance de ces approches dans la prise en charge de tous les patients ;
- et enfin d'une collaboration pédagogique et universitaire de ces deux spécialités.

Les auteurs, dont l'expertise est reconnue, doivent être ici chaleureusement remerciés pour leur implication dans la réalisation de cet ouvrage.

Pour chacun des items du programme de connaissances abordés, les objectifs hiérarchisés en rang A et rang B sont listés dans un tableau au début de chaque chapitre. L'ouvrage prend en compte les situations de départ, en lien avec les objectifs de connaissances. Elles peuvent être appelées dans le texte et sont synthétisées et listées à la fin de chaque chapitre dans un tableau récapitulatif.

Nous espérons que cet ouvrage répondra à vos attentes et vous guidera au mieux dans votre préparation.

Pr Jean-Luc Faillie pour le CNPM

Pr Serge Perrot pour le CNET

Coordonnateurs respectifs de l'ouvrage

## Les auteurs

**Dr Marine AUFFRET,**

Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon 1

**Dr Haleh BAGHERI,**

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, et Centre de Pharmacovigilance de Toulouse, Faculté de Médecine et 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 Saclay (Bicêtre)

**Dr Lina BENAJIBA,**

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

**Dr Driss BERDAÏ,**

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

**Pr Fabrice BERNA,**

Service Psychiatrie, CHU/Université de Strasbourg, Inserm U1329

**Pr Philippe BERTIN,**

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

**Pr 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 Cité

**Pr Régis BORDET,**

Département de Pharmacologie Médicale, Université de Lille, CHU Lille

**Dr Stéphane BOUCHET,**

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

**Pr Béatrice BOUHANICK,**

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

**Pr Alain CARIOU,**

Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Cochin, Université Paris Cité

**Dr Benoît CHAMPIGNEULLE,**

Médecine intensive et Réanimation, Hôpital Cochin, Université Paris Cité

**Pr Jean-Luc CRACOWSKI,**

Département universitaire de Pharmacologie, Université Grenoble Alpes

**Pr Jean DOUCET,**

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

**Pr Jean-Luc FAILLIE,**

Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU Montpellier, Université de Montpellier

**Pr Raphaël FAVORY,**

Service de Médecine Intensive et de Réanimation, CHRU de Lille, Université de Lille

**Pr Pierre-Olivier GIRODET,**

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

**Dr Matthieu GRÉGOIRE,**

Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

**Dr Guillaume GRENET,**

Équipe Évaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques UMR CNRS 5558, Lyon, Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, CHU Lyon

**Pr Jean-Michel HALIMI,**

Service de Néphrologie, CHRU de Tours, Université de Tours

**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 Behrouz KASSAI-KOUPAI,**

Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie de Lyon, Université Claude Bernard, Hospices Civils de Lyon

**Pr Jean-Jacques KILADJIAN,**

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

**Pr Jacques KOPFERSCHMITT,**

Service des Urgences, CHU Strasbourg

**Dr Marc LABRIFFE,**

Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU de Limoges

**Pr Marc LAMBERT,**

Service de Médecine Polyvalente de post Urgence, CHRU de Lille, Université de Lille

**Dr Maryse LAPEYRE-MESTRE,**

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, et Centre de Pharmacovigilance de Toulouse, Faculté de Médecine et CHU de Toulouse

**Pr Maurice LAVILLE,**

Service de Néphrologie et Thérapeutique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université Claude Bernard-Lyon 1

**Pr Jean-Christophe LEGA,**

Équipe Évaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques UMR CNRS 5558, Lyon, Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, CHU Lyon

**Pr Claire LE JEUNNE,**

Service de Médecine Interne Polyvalente, Hôpital Cochin, Université Paris Cité

**Dr Florian LEMAITRE,**

Service de Pharmacologie Biologique, Centre d'Investigation Clinique, CHU de Rennes

**Dr Raphael LE MAO,**

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

**Dr Frédéric LIBERT,**

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Clermont-Ferrand

**Dr Sabine MAINBOURG,**

Service Bases Cliniques et épidémiologiques, Pôle de Santé Publique, CHU Lyon, Équipe Évaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques UMR CNRS 5558, Lyon

**Dr Lorraine MAITROT-MANTELET,**

Unité de Gynécologie médicale, Hôpital Port-Royal, Université Paris Cité

**Pr Sylvain MANFREDI,**

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

**Dr Isabelle MARÉCHAL,**

Service Hémovigilance, CHU Charles Nicolle, Rouen

**Dr Lucy MEUNIER,**

Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Montpellier

**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,**

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, et Centre de Pharmacovigilance de Toulouse, Faculté de Médecine et CHU de Toulouse

**Pr Jean-Louis MONTASTRUC,**

Professeur Émérite de Pharmacologie Médicale et Clinique, Membre de l'Académie Nationale de Médecine

**Pr Stéphane MOULY,**

Département de Médecine Interne, AP-HP Nord – Université Paris Cité, 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 Grégory NINOT,**

Institut du Cancer de Montpellier et Université de Montpellier – INSERM

**Pr Julien NIZARD,**

Service Douleur, Soins palliatifs et de support, Éthique clinique, CHU Nantes

**Dr Mikail NOURREDINE,**

Équipe Évaluation et Modélisation des Effets Thérapeutiques UMR CNRS 5558, Lyon, Service hospitalo-universitaire de pharmacotoxicologie, CHU Lyon

**Pr David ORLIKOWSKI,**

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

**Pr François PAILLE,**

Service d'Addictologie, CHU Nancy

**Pr Antoine PARIENTE,**

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

**Dr Caroline PECRIAUX,**

Centre Antipoison, Centre de Pharmacovigilance, Hospices Civils de Lyon

**Pr Serge PERROT,**

Centre de la Douleur et d'Éducation Thérapeutique, Hôpital Cochin, Université Paris Cité

**Pr Gisèle PICKERING,**

Laboratoire de Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la Douleur, Plateforme d'Investigation Clinique/INSERM CIC 1405, CHU de Clermont Ferrand

**Pr Geneviève PLU-BUREAU,**

Unité de Gynécologie médicale, Hôpital Port-Royal, Université Paris Cité

**Dr Géraldine POENOU,**

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

**Dr Mohammad Ryad POKEERBUX,**

Service de Médecine Polyvalente de post Urgence, CHU de Lille, Université de Lille

**Pr Gilles POTEL,**

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

**Dr Nicolas ROCHE,**

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

**Dr Nicolas ROGNANT,**

Service de Néphrologie et Thérapeutique, Centre Hospitalier Lyon Sud, Université Claude Bernard-Lyon 1

**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

**Pr Francesco SALVO,**

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

**Dr Etienne SAUDEAU,**

Service de médecine physique et de réadaptation pédiatrique, Hôpital Raymond Poincaré, Garches

**Dr Laurence SLAMA,**

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

**Pr Fabienne TAMION,**

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

**Dr Anne-Priscille TROUVIN,**

Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur, Hôpital  
Cochin, Université Paris Cité

**Pr Pascale VERGNE-SALLE,**

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

**Pr Laurence VERNEUIL,**

Professeur de Dermatologie, Inserm U1153, Université Paris  
Cité

**Dr Thierry VIAL,**

Centre Antipoison, Centre de Pharmacovigilance, Hospices  
Civils de Lyon

**Pr Jean-Paul VIARD,**

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

**Pr Caroline VICTORRI-VIGNEAU,**

Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Nantes

**Dr Cécile YELNIK,**

Service de Médecine Polyvalente de post Urgence, CHU de  
Lille, Université de Lille

# ITEM 321

## PRINCIPES DU BON USAGE DU MÉDICAMENT

- Chapitre 1 :** Définir et évaluer le bon usage du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM y compris les Accès précoces et les Accès compassionnels
- Chapitre 2 :** Définir les bases du suivi thérapeutique 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

# Définir et évaluer le bon usage du médicament en suivant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et hors AMM y compris les Accès précoces et les Accès compassionnels

Pr Serge Perrot \*, Dr Driss Berdaï\*\*

\* Centre de la Douleur et d'Éducation Thérapeutique,  
Hôpital Cochin, Université Paris Cité

\*\* Service de Pharmacologie Médicale, CHU de  
Bordeaux

## OBJECTIFS : N° 321-1

→ Définir et évaluer le bon usage du médicament, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et hors AMM y compris les autorisations d'accès précoces et d'accès compassionnel

### PLAN

1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
2. Autorisation d'Accès Précoce (AAP)
3. Recommandation d'Accès Compassionnel (AAC)
4. Les médicaments financés hors Tarification à l'Activité (hors T2A)
5. Prescriptions hors AMM
6. Évaluation du bon usage des médicaments

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Définition	Définir et évaluer le bon usage du médicament	Connaître la procédure des AMM et les conditions de prescriptions hors AMM



Les situations de départ sont listées à la fin du chapitre.

- 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 et thérapeutiques associées (cf. item n° 322).
- 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 (item n° 326), la décision thérapeutique se doit d'être effectuée avant tout dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

## A 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 27 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 *soyez prudent* – triangle orange niveau 2 *soyez très prudent* – triangle rouge niveau 3 *ne pas conduire*).
- 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).

## A 2. Autorisation d'Accès Précoce (AAP)

- L'autorisation **d'accès précoce** s'obtient par demande d'un laboratoire pharmaceutique et est délivrée pour un médicament répondant aux conditions suivantes :
  - il est destiné à traiter une maladie rare, grave ou invalidante ;
  - il n'existe pas de traitement approprié disponible ;
  - la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
  - le médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinent.
- L'autorisation d'accès précoce peut être accordée :
  - en post-AMM dans un contexte où le médicament ne bénéficie pas encore d'un remboursement ; l'indication concernée par l'accès précoce peut alors être identique ou plus restreinte que l'indication de l'AMM ;
  - en pré-AMM. L'entreprise le commercialisant s'engage alors à faire une demande d'AMM dans les 2 ans suivant la demande d'accès précoce. En pré-AMM, c'est l'ANSM qui doit se prononcer sur la balance bénéfice-risque du médicament dans l'indication concernée. La HAS évalue et se prononce sur la demande d'accès précoce au regard de la stratégie thérapeutique existante.
- L'autorisation d'accès précoce implique un recueil de données par le prescripteur et le patient sous la responsabilité du laboratoire. Ces données permettent à la HAS une réévaluation annuelle.

## A 3. Recommandation Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)

- L'accès compassionnel concerne les médicaments **non destinés à être commercialisés** dans l'indication concernée et pour lesquels il n'y a pas de démarche d'AMM en cours. Elle s'obtient à la demande de professionnels de

santé, des ministres ou sur des signalements et à l'initiative de l'ANSM. L'ANSM évalue et statue sur ces demandes d'accès compassionnels.

- Les médicaments bénéficiant d'une AAC, comme ceux ayant fait l'objet d'une AAP, sont pris en charge par l'Assurance Maladie.

## A 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.

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.

## A 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 AAP, des AAC 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 (et autres autorisations administratives) 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 scientifique, que le patient en ait été informé clairement et que les traces de cette information et de cette recherche bibliographique figurent de façon écrite (tracée) 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 (et autres autorisations administratives), **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.

## A 6. Évaluation du bon usage des médicaments

- Le bon usage du médicament doit être promu et évalué de manière continue. La Haute Autorité de Santé (HAS) contribue à cette évaluation dans le cadre de ses compétences à développer la qualité des soins. Elle évalue aussi le service médical rendu (SMR) des médicaments et dispositifs médicaux et apprécie également leur progrès au regard des stratégies thérapeutiques existantes (ASMR). Les autorités peuvent également émettre des référentiels de bon usage des médicaments à l'attention des prescripteurs dans le but d'harmoniser les pratiques et que celles-ci soient conformes à l'état de la science. Elles proposent également des Fiches d'Intérêt Thérapeutique pour les médicaments d'exception.
- L'optimisation du bon usage du médicament repose enfin sur les recommandations émises par les sociétés savantes médicales et les contrats visant au bon usage (CAQES ou Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiency des Soins) établis entre les Agences Régionales de Santé (ARS et leurs OMEDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques) et les établissements sanitaires ainsi que sur des outils mis à disposition des prescripteurs et visant à l'amélioration des pratiques : appui des centres régionaux de pharmacovigilance, plans de gestion des risques des produits de santé mis sur le marché, base de données publique des médicaments, dossier médical partagé et dossier pharmaceutique...
- L'évaluation de l'usage des médicaments peut être effectuée au travers d'études quantitatives ou qualitatives notamment des études de pratiques ou des études de cohortes à même de faire émerger des signaux notamment de mésusage ou d'événements indésirables qui permettront, le cas échéant, de proposer des actions rectificatives comme la modification des documents de bon usage du médicament (RCP ou résumé des caractéristiques des produits).

## 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 : AAP, AAC, 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](http://www.ansm.sante.fr)
- <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/>

**PRINCIPALES SITUATIONS DE DÉPART EN LIEN AVEC L'ITEM 321-1 :**  
**« Définir et évaluer le bon usage du médicament »**

Situation de départ	Descriptif
<b>En lien avec la prise en charge aiguë et chronique</b>	
<b>264.</b> Adaptation des traitements sur un terrain particulier (insuffisant rénal, insuffisant hépatique, grossesse, personne âgée...)	Connaître les règles de prescription et de remboursement dans le cadre de l'AMM et hors AMM. Des procédures accélérées permettent l'accès au soin des médicaments sans AMM : AAP, AAC, médicaments hors GHS.
<b>266.</b> Consultation de suivi d'un patient polymédiqué	
<b>En lien avec les situations diverses</b>	
<b>334.</b> Demande de traitement et investigation inappropriés	
<b>338.</b> Prescription médicale chez un patient en situation de précarité	
<b>342.</b> Rédaction d'une ordonnance/d'un courrier médical	
<b>348.</b> Suspicion d'un effet indésirable des médicaments ou d'un soin	

## Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses

**R2C****6<sup>e</sup> édition actualisée**

- L'ouvrage officiel réalisé par le Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM) et le Collège National des Enseignants de Thérapeutique (CNET) pour les étudiants du DFASM.
- Conçu et rédigé par plus de 70 enseignants des deux spécialités.
- Tout le programme de connaissances du « Bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses » pour la R2C et pour les modules du DFASM.
- Pour chaque item, les objectifs de connaissances hiérarchisés en rang A et rang B (dans un tableau en début d'item et tout au long de l'item grâce à un repérage couleur).
- Toutes les situations de départ en lien avec les différents objectifs de connaissances (à la fin de l'item dans un tableau récapitulatif).
- Une fiche de synthèse par item pour retenir l'essentiel.

39 € TTC

ISBN : 978-2-84678-338-5

**MED-LINE**  
Editions[www.med-line.fr](http://www.med-line.fr)