

**THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 janvier 2021  
Par Monsieur NOUI Hakim**

---

**États des lieux et réglementations actuelles des prescriptions  
hors AMM à l'officine après l'affaire Mediator**

---

**Membres du jury :**

**Président : Pr GRESSIER Bernard**, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse : Pr DINE Thierry**, Praticien Hospitalier, Groupe hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseurs : MAFTOUH Abdelghani**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire de la Pharmacie Belle Croix à Quesnoy sur Deûle et **NIELOUD Mélanie**, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire de la Pharmacie Pompidou à La Madeleine.





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

<b>M.</b>	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>M.</b>	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>Mme</b>	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
<b>Mme</b>	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie
<b>M.</b>	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
<b>Mme</b>	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
<b>M.</b>	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
<b>M.</b>	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
<b>Mme</b>	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
<b>M.</b>	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>M.</b>	COURTECUISS E	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
<b>M.</b>	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
<b>Mme</b>	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
<b>Mme</b>	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
<b>M.</b>	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
<b>M.</b>	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
<b>M.</b>	DURIEZ	Patrick	Physiologie
<b>M.</b>	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie

<b>M.</b>	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
<b>M.</b>	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
<b>M.</b>	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
<b>M.</b>	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
<b>M.</b>	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
<b>Mme</b>	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
<b>Mme</b>	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
<b>Mme</b>	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
<b>M.</b>	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>Mme</b>	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
<b>Mme</b>	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
<b>Mme</b>	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
<b>M.</b>	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
<b>M.</b>	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
<b>Mme</b>	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
<b>M.</b>	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

<b>Civ.</b>	<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Laboratoire</b>
<b>Mme</b>	BALDUYCK	Malika	Biochimie
<b>Mme</b>	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

<b>M.</b>	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
<b>Mme</b>	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
<b>M.</b>	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
<b>Mme</b>	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
<b>M.</b>	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
<b>M.</b>	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
<b>Mme</b>	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
<b>Mme</b>	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
<b>M.</b>	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
<b>M.</b>	BERTIN	Benjamin	Immunologie
<b>M.</b>	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
<b>M.</b>	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
<b>M.</b>	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
<b>M.</b>	BRIAND	Olivier	Biochimie
<b>M.</b>	CARNOY	Christophe	Immunologie
<b>Mme</b>	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
<b>Mme</b>	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>Mme</b>	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
<b>Mme</b>	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

<b>M.</b>	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	DANEL	Cécile	Chimie analytique
<b>Mme</b>	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
<b>Mme</b>	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
<b>M.</b>	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
<b>Mme</b>	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
<b>M.</b>	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
<b>M.</b>	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>M.</b>	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
<b>Mme</b>	FOULON	Catherine	Chimie analytique
<b>M.</b>	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>M.</b>	GERVOIS	Philippe	Biochimie
<b>Mme</b>	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>Mme</b>	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	GROSS	Barbara	Biochimie
<b>M.</b>	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
<b>Mme</b>	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa- Mounira	Pharmacotechnie industrielle
<b>Mme</b>	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
<b>M.</b>	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
<b>M.</b>	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
<b>Mme</b>	LALLOYER	Fanny	Biochimie

<b>Mme</b>	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
<b>Mme</b>	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
<b>Mme</b>	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
<b>Mme</b>	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
<b>Mme</b>	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
<b>Mme</b>	MARTIN	Françoise	Physiologie
<b>M.</b>	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
<b>M.</b>	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
<b>Mme</b>	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
<b>Mme</b>	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
<b>Mme</b>	PINÇON	Claire	Biomathématiques
<b>M.</b>	PIVA	Frank	Biochimie
<b>Mme</b>	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
<b>M.</b>	POURCET	Benoît	Biochimie
<b>M.</b>	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
<b>Mme</b>	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
<b>Mme</b>	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
<b>M.</b>	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
<b>Mme</b>	SEBTI	Yasmine	Biochimie
<b>Mme</b>	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
<b>Mme</b>	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
<b>M.</b>	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
<b>M.</b>	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants



<b>M.</b>	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
<b>M.</b>	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
<b>M.</b>	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
<b>Mme</b>	FAUQUANT	Soline	Anglais
<b>M.</b>	HUGES	Dominique	Anglais
<b>M.</b>	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
<b>M.</b>	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
<b>M.</b>	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences associés - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
<b>Mme</b>	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
<b>M.</b>	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
<b>M.</b>	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
<b>M.</b>	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
<b>M.</b>	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

**Monsieur DINE**, Je vous remercie de m'avoir accompagné dans l'accomplissement de cette thèse, pour vos conseils avisés et pour le temps que vous avez consacré pour moi. Veuillez recevoir mon plus profond respect.

Monsieur **GRESSIER**, vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, soyez assuré de toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Je suis particulièrement reconnaissant envers les Docteurs **MAFTOUH Abdelghani** et **NIELOUD Mélanie**, pour votre disponibilité et l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ma thèse. Merci avant tout d'avoir contribué à ma formation.

Je remercie tous mes anciens collègues de travail lorsque j'étais étudiant, et qui ont contribué à faire le pharmacien que je suis aujourd'hui :

- **Pharmacie des Halles** : Merci à Pierre et Camille, Firas, Malik, Fouad, Nico, Momo, Julien, Ibra, Anissa, Chaida ...
- **Pharmacie des 400 maisons** : Merci à Monsieur DEGROOTE, Khad, Dadou, Nawel, Marc, Fanny, Bérange.
- **Pharmacie des Francs** : Merci à Madame DOURDENT, Justine, Véro, Ophélie.
- **Pharmacie de l'Alma** : Merci à monsieur TALEUX, Mohamed, Guillaume, Sarah, Melek, Ibtissem, Camille, Valentine ...
- **Pharmacie Belle Croix** : Merci à Monsieur MAFTOUH, Clotilde, Laurence, Justine, Florine, Mamynou, Patrick, Sylvie, Anne-Sophie.
- **Pharmacie Pompidou** : Merci à Mélanie, Nolwenn, Laurence, Floriane, Meriam, Dorothe, Mathieu.

Je tiens également à remercier à titre personnel :

**Mes parents et ma famille**, merci de m'avoir accompagné et soutenu depuis le début. Merci pour tout et par cette thèse j'espère vous faire honneur.

**Merci à la team pharma** : Soulai, Ayoub, Najib, Elias, Ali, Mahdi, Abdel, Samy, BJ, Mehdi et bien d'autres.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>18</b>
<b>I- Le parcours du médicament</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1- De la genèse du médicament à l'obtention de l'AMM</b> .....	<b>19</b>
1.1.1- La phase préclinique .....	20
1.1.2- La phase clinique chez l'homme .....	20
<b>1.2- L'éthique et le droit dans les essais cliniques thérapeutiques</b> .....	<b>22</b>
<b>1.3- L'autorisation de mise sur le marché</b> .....	<b>22</b>
1.3.1- Procédures européennes à l'EMA (European Medicines Agency) .....	23
• La procédure centralisée .....	23
• La reconnaissance mutuelle.....	23
• La procédure décentralisée .....	23
1.3.2- Procédure nationale à l'ANSM .....	23
<b>1.4- Durée de vie de l'AMM</b> .....	<b>24</b>
<b>1.5- Après l'AMM</b> .....	<b>24</b>
<b>II- Retour sur l'affaire Médiator</b> .....	<b>25</b>
<b>2.1- Le Mediator un anorexigène pas comme les autres ?</b> .....	<b>25</b>
2.1.1- Mécanisme d'action des anorexigènes dans la régulation de la faim .....	26
2.1.2- Les dérivés de l'amphétamine et l'invention des molécules anorexigènes .....	27
2.1.3- Selon l'IGAS, un décalage du Mediator avec sa réalité pharmacologique d'anorexigène .....	29
2.1.4- Le Benfluorex, une molécule qui dérive de la norfenfluramine tout comme la fenfluramine .....	30
2.1.5- Pharmacologie du Benfluorex.....	30
2.1.6- Les effets secondaires rapportés avec l'usage du Mediator .....	31
2.1.7- Le cas du Mediator hors de France .....	32
2.1.8- L'utilisation hors AMM du Médiator .....	32
2.1.9- Le procès colossal du Mediator .....	33
<b>2.2- L'après Médiator</b> .....	<b>34</b>
2.2.1- La loi Bertrand : une loi promulguée pour restaurer la confiance .....	34
2.2.2- Un avant et un après médiateur suite à la loi Bertrand du 29 décembre 2011.....	35
2.2.2.1- Avant la loi Bertrand .....	35
2.2.2.2- Après la loi Bertrand.....	36
➤ Un cadre juridique mieux défini.....	36
➤ Devoir d'information du patient .....	36
➤ Devoir de vigilance des pharmaciens.....	37
2.2.3- ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) : un régime redéfini.....	37
2.2.3.1- Avant la Loi Bertrand.....	37
2.2.3.2- Après la Loi Bertrand .....	38
<b>III- Encadrement actuel des prescriptions hors AMM en France</b> .....	<b>39</b>
<b>3.1- Au niveau national : la recommandation temporaire d'utilisation (RTU)</b> .....	<b>39</b>
<b>3.2- Au niveau national AcSé</b> .....	<b>40</b>
<b>3.3- Au niveau régional CAMTEA (Consultation et Avis Multidisciplinaires pour Traitements d'Exceptions en Addictologie (le dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-pas de Calais)</b> .....	<b>42</b>

3.3.1- Exemples de protocoles mis en place au sein de la CAMTEA .....	45
• Baclofène à haute posologie dans le mésusage de l'alcool .....	45
• Topiramate dans l'hyperphagie compulsive .....	46
<b>3.4- Au niveau local.....</b>	<b>46</b>
<b>IV- Aspect réglementaire des prescriptions hors AMM : les responsabilités .....</b>	<b>48</b>
4.1- La responsabilité médicale.....	48
4.2- La responsabilité pharmaceutique .....	51
<b>V- Etat des lieux en France des prescriptions hors AMM.....</b>	<b>53</b>
5.1- Sondage auprès de pharmaciens d'officine sur les prescriptions hors AMM .....	54
5.2- Les prescriptions hors AMM non justifiées en quelques exemples .....	60
5.2.1- Misoprostol (CYTOTEC) en gynécologie obstétrique .....	60
5.2.2- L'acétate de cyprotérone dans le traitement hors AMM de l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré ..	61
5.2.3- Inhibiteurs de la pompe à protons.....	63
5.3- Les prescriptions hors AMM justifiées en quelques exemples .....	65
5.3.1- Les prescriptions hors AMM en pédiatrie .....	65
5.3.2- Utilisation de la doxylamine chez la femme enceinte .....	66
5.4- Plus récemment dans le contexte de l'épidémie du COVID 19.....	68
5.4.1- Dans la prescription hors AMM du plaquenil (hydroxychloroquine).....	68
5.4.2- Dans la prescription hors AMM du Rivotril (clonazepam) .....	70
<b>Conclusion.....</b>	<b>72</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>74</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>80</b>



## Liste des abréviations

AcSé : programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes

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 du médicament et des produits de santé

ASCO : American society of clinical oncology

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BHP : Baclofène à haute posologie

CAMTEA : Consultation et avis multidisciplinaire pour traitement d'exception en addictologie

CDM : Code de déontologie médicale

CHMP : Committee for medicinal products for human use

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNPV : Commission nationale de pharmacovigilance

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

CP : Code pénal

CPP : Comité de protection des personnes

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la santé publique

CSS : Code de la sécurité sociale

CTPV : Comité technique de pharmacovigilance

EMA : Agence européenne des médicaments

HAS : Haute autorité de santé

HCSP : Haut conseil de la santé publique

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IPPHS : International primary pulmonary hypertension study

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IVG : Interruption volontaire de grossesse

MPV : Médecin de pharmacovigilance



NR : Non remboursable

NVG : Nausées et vomissements de la grossesse

OMS : Organisation mondiale de la santé

PGR : Plan de gestion des risques

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RGO : Reflux gastro œsophagien

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

URCAM : Union régionale des caisses d'assurance maladie

## INTRODUCTION

Afin d'être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM est délivrée en France par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou en Europe par l'agence européenne des médicaments (EMA). Ces dernières vont pouvoir définir le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'AMM est établie spécifiquement pour des indications thérapeutiques données, une posologie et une fréquence d'utilisation fixées et pour un groupe de patients bien défini. Au-delà de ces dispositions, la prescription est dite hors AMM.

Selon l'académie de médecine, on estime qu'en France, les prescriptions hors AMM représenteraient 15 à 20% (en 2018) de la totalité des prescriptions. Elles sont bien plus conséquentes dans certains domaines bien spécifiques comme la cancérologie, les maladies rares, la pédiatrie ou encore la psychiatrie.

En effet, les essais cliniques ne sont pas réalisés chez certaines catégories de personnes pour des raisons éthiques et juridiques telles que les enfants, les personnes âgées ou les femmes enceintes. Cette particularité explique le fait que la prescription hors AMM, dans ces domaines, soit particulièrement fréquente.

Au-delà des problèmes thérapeutiques, la prescription hors AMM se pose réellement au centre de contraintes de santé publique, économique et juridique. En effet, les principes du droit de la santé sont souvent remis en question telles que la liberté de prescription des médecins ou encore la dispensation des médicaments par le pharmacien. Qui est vraiment responsable ?

Néanmoins, la prescription hors AMM n'est pas sans risque, car lorsqu'un médicament est délivré en dehors de ses champs d'indication (de posologie, d'indication thérapeutique, de patients cibles, de dosage...), la qualité, l'efficacité ou encore la sécurité de la thérapeutique amènent à des prescriptions qui n'ont pas été approuvées par les autorités sanitaires.

En témoigne le Mediator qui fût initialement présenté comme antidiabétique, mais qui a été massivement prescrit hors AMM comme coupe-faim et anorexigène. Ainsi, ce médicament donna lieu à un véritable scandale sanitaire et sa commercialisation a été arrêtée le 30 novembre 2009.

Par conséquent, Xavier Bertrand, ministre chargé de la santé à l'époque promulgua le 29 décembre 2011, une loi dite « loi Bertrand » relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament. Par le biais de cette loi, X.Bertrand promet un avant et un après Mediator en prévoyant un encadrement des prescriptions hors AMM en France.

Dix ans après cette affaire, **qu'en est-il des prescriptions hors AMM ?**

## I- Le parcours du médicament

### 1.1- De la genèse du médicament à l'obtention de l'AMM

Afin d'obtenir l'AMM d'un médicament, environ quinze années sont nécessaires : phase préclinique, clinique et obtention de l'AMM, telles sont les grandes étapes pour qu'une molécule qui présente un intérêt thérapeutique devienne « *réellement* » un médicament.

Ce parcours est fastidieux car il est très long et fortement réglementé. Finalement, de nombreuses molécules se retrouvent non-suffisamment efficaces ou mal tolérées.



#### Résumé des grandes étapes du médicament (1)

Tout d'abord, on retrouve la phase **préclinique** qui va permettre l'évaluation d'une molécule sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*). Vient ensuite, la phase **clinique** qui permettra de passer chez l'Homme dans le but d'évaluer cette molécule chez des personnes saines non malades. In fine, l'intérêt et la sécurité de cette molécule seront évalués chez des Hommes malades.

Si cette molécule s'avère profitable, le laboratoire qui souhaite la commercialiser, doit attendre, à nouveau, entre une à trois années pour obtenir l'AMM. Cette autorisation de mise sur le marché étant attribuée par les autorités sanitaires (ANSM), un prix et un taux de remboursement seront également fixés, à condition, que cette molécule y soit éligible.

C'est seulement après ces différentes étapes que le médicament pourra être commercialisé. Cependant, afin de poursuivre l'acheminement de la commercialisation, le médicament demeure évalué sur la base de sa sécurité et de ses bénéfices thérapeutiques sur le terrain, c'est-à-dire, en situation réelle. Cela s'appelle la **pharmacovigilance**.

### 1.1.1- La phase préclinique

Ces études précliniques ont pour objectif de connaître le comportement de la molécule candidate sur des cellules mises en culture et à l'intérieur d'organismes animaux vivants. Ainsi, cette molécule sera testée sur trois espèces différentes, dont un rongeur. Ces expérimentations permettront d'étudier les données pharmacologiques, toxiques et pharmacocinétiques. En effet, plusieurs paramètres seront évalués, tels que :

- Mécanisme d'action,
- Vitesse de diffusion dans l'organisme,
- Distribution de la molécule dans les tissus,
- Dose active
- Mode de transformation et d'élimination dans l'organisme

Grâce au rassemblement de ces données, il sera possible de déterminer et d'estimer la dose possible à administrer chez l'Homme et notamment, la dose sans effet toxique chez l'animal.

Depuis les années 80, la condition animale est de plus en plus au cœur des préoccupations. En effet, les conditions de traitement ont été nettement améliorées. De plus, on observe une limitation du recours aux animaux car le nombre d'animaux utilisés dans ce cadre a sensiblement diminué. Cette limitation a été permise notamment grâce au développement d'autres modèles de culture, telles que les cellules en culture ou encore des programmes de simulations informatiques d'effets thérapeutiques.

### 1.1.2- La phase clinique chez l'homme

Lors de cette phase clinique, la sécurité du médicament et son efficacité chez des volontaires malades ou sains seront évaluées. Ainsi, on peut établir une balance bénéfice-risque, et si celle-ci s'avère positive, c'est-à-dire, que si les bénéfices sur la santé sont supérieurs aux risques, alors la molécule pourra apparaître sur le marché.

On distingue 3 grandes phases dans l'évaluation clinique chez l'Homme :

#### **a) la phase 1 :**

Cette phase est menée chez une vingtaine de volontaires, malades ou sains, selon la molécule définie. Cette phase constitue un intérêt dans l'évaluation de la toxicité et il sera ainsi possible d'observer la cinétique de la molécule, c'est-à-dire, son évolution dans l'organisme en fonction du temps.



**Phase I : évaluation de la toxicité**(1)

**b) la phase 2 :**

La deuxième phase est menée chez des volontaires malades, de facto, la dose minimale efficace du médicament et ses potentiels effets indésirables sont alors évalués. On va alors injecter cette dose minimale efficace à un nombre important de malades (une centaine) afin de rechercher un bénéfice thérapeutique.



**Phase II : détermination de la dose minimale efficace**(1)

**c) la phase 3 :**

Et enfin, avant la mise sur le marché, la phase finale consiste à évaluer l'efficacité du médicament. En définitive, l'efficacité du médicament sera testée sur un échantillon beaucoup plus conséquent de patients (de plusieurs centaines à plusieurs milliers). Ainsi, ces malades pourront être divisés en deux groupes, afin de comparer le candidat médicament à un médicament de référence ou à un placebo. En termes de temps, cette dernière étape se déroule sur plusieurs années.



### Phase III : évaluation de l'efficacité du médicament(1)

#### d) la phase 4 :

Cette phase concerne toute la partie en aval de la commercialisation du médicament. En effet, celle-ci permet d'établir un suivi au long cours dans les conditions réelles d'utilisation du médicament. Cette étape permet de mettre en lumière des effets indésirables graves, des éventuelles complications...

Toutes ces informations sont collectées par des professionnels de santé qui sont dans l'obligation de signaler tout effet indésirable grave aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent. Ces données sont alors transmises à l'ANSM qui sera en charge de prendre une décision : retrait du marché du médicament ou apport de restrictions d'emploi. Ce service de pharmacovigilance existe également au niveau européen et se nomme **EudraVigilance**.

#### 1.2- L'éthique et le droit dans les essais cliniques thérapeutiques

Le développement d'un nouveau médicament doit répondre à un cadre légal bien défini. L'éthique est alors au centre de ces essais thérapeutiques et elle vise à protéger les personnes qui participent aux essais cliniques. Dans ce cadre, afin qu'un essai clinique puisse avoir lieu, celui-ci doit remplir les conditions suivantes :

- Recevoir un avis favorable d'un comité de protection des personnes (CPP)
- Bénéficier d'une autorisation de l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Ces recherches sont dirigées par un médecin expert qui a pour mission d'informer les personnes concernées et de recueillir leur consentement éclairé par écrit.

#### 1.3- L'autorisation de mise sur le marché

Le point de départ de cette procédure est initié par le laboratoire voulant commercialiser le candidat médicament. À partir des données précliniques et cliniques, l'AMM est accordée

sur une base d'évaluation scientifique de la qualité, l'efficacité, la sécurité et du rapport bénéfice/risque du médicament. L'AMM est demandée pour une indication spécifique, et le médicament doit répondre à tous ces critères pour chacune de ces indications. Généralement, une année s'écoule entre le dépôt du dossier d'enregistrement et l'obtention de l'AMM.

Il existe deux types de procédures de demande : la procédure européenne à l'EMA et la procédure nationale à l'ANSM.

### **1.3.1- Procédures européennes à l'EMA (European Medicines Agency)**

- **La procédure centralisée**

Cette demande est réalisée dans le cadre de l'obtention d'une AMM européenne, c'est-à-dire, une demande centralisée pour tous les pays de l'Union européenne. Le comité décisionnaire est le CHMP (committee for medicinal products for human use), puis le jugement est validé par la commission européenne. Cette procédure centralisée est obligatoire pour tous les produits issus des biotechnologies (anticorps monoclonaux), les médicaments du SIDA et les maladies dysimmunitaires, le diabète, les maladies neurodégénératives, les maladies rares.

- **La reconnaissance mutuelle**

La demande d'AMM est déposée dans un seul pays de l'Union européenne et ce dernier accorde l'AMM, alors elle pourra ensuite être étendue aux autres pays par processus de reconnaissance de cette AMM nationale précédemment octroyée.

- **La procédure décentralisée**

La demande d'AMM est alors déposée dans plusieurs pays, un Etat membre de référence et des Etats membres concernés. Le démarrage de la procédure et l'instruction du dossier ont lieu en même temps dans l'ensemble des Etats membres. Si un accord général est trouvé, l'AMM sera alors délivrée par chacune des autorités compétentes des différents Etats membres.

### **1.3.2- Procédure nationale à l'ANSM**

Une évaluation du médicament est réalisée par l'ANSM sur la base de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité. Le candidat médicament doit être en capacité de présenter un rapport bénéfice/risque au moins égal à celui des médicaments déjà installés sur le marché. Puis, trois issues sont possibles : l'avis favorable, la demande de complément d'information, l'avis non favorable. C'est le directeur général de l'ANSM qui prend la décision d'autoriser sur le marché ou non.

## 1.4- Durée de vie de l'AMM

L'AMM est délivrée pour une durée de validité initiale de 5 ans. A l'issue de ces cinq années, le renouvellement est accordé pour une durée de validité infinie sauf :

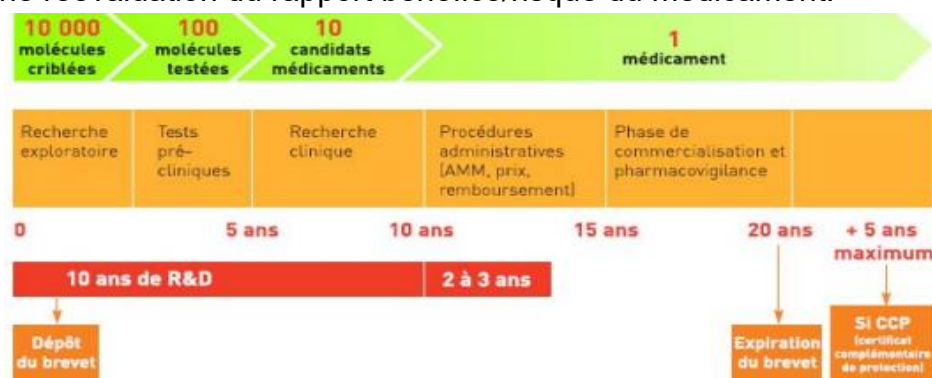
- S'il existe un risque médicamenteux
- S'il n'y a pas d'effet thérapeutique
- S'il existe un défaut de qualité
- Si les conditions remplies par l'AMM ne sont plus remplies
- Si l'étiquetage ou la notice sont non conformes

Une suspension de l'AMM peut aussi être décidée, celle-ci peut aller d'un an au retrait complet du médicament.

## 1.5- Après l'AMM

Depuis 2005, un PGR (Plan de Gestion des Risques) est obligatoire pour tous les médicaments qui présentent une nouvelle substance active. Ce PGR a pour objectifs principaux de mieux caractériser et prévenir les risques, de compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché, de surveiller les conditions réelles d'utilisation.

La pharmacovigilance est la surveillance des effets indésirables d'un médicament, celle-ci est très importante suite à la commercialisation d'un principe actif. Elle est basée sur des notifications obligatoires de professionnels de santé (médecins, pharmaciens...) ou spontanées des patients. Ces notifications sont destinées aux CRPV (Centres Régionaux de Pharmacovigilance), il en existe actuellement 31 en France. Suite au recueil des effets indésirables potentiellement graves, les CRPV transmettent les données à l'ANSM qui procède à une réévaluation du rapport bénéfice/risque du médicament.



### De la recherche moléculaire à l'obtention de l'AMM(2)



## II- Retour sur l'affaire Médiator

*D'après un rapport de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales)(3)*

Un scandale sanitaire a secoué la France au cours de l'année 2009, l'origine de celui-ci provient d'un médicament : le Médiator (benfluorex). Cette affaire a été surmédiatisée car ce médicament a provoqué la mort de nombreuses personnes. En France, on estime le nombre de décès à plusieurs milliers, entre 1500 et 2000 (4)-(5). A ce jour, le nombre de victimes reste encore difficile à évaluer, mais on peut noter qu'en 2015 l'office national d'indemnisation des accidents médicaux avait déjà reçu près de 8700 demandes d'indemnisation(6). Au 30 août 2019, le laboratoire Servier avait déjà indemnisé 3732 patients pour 131.8 millions d'euros.

Le Médiator a été mis sur le marché en 1976 puis, retiré en 2009. Initialement, ce médicament était indiqué chez des patients ayant un taux de graisse trop élevé dans le sang (**hypertriglycémie**) ou un taux de sucre trop élevé dans le sang (**hyperglycémie**). Cependant, au moment du retrait du produit, sa seule indication était en complément au régime adapté chez les diabétiques en surcharge pondérale.

Il a longuement été utilisé hors du cadre de son AMM, dans l'aide à la perte de poids, chez des personnes non diabétiques ou ne présentant pas d'anomalie du taux de triglycérides.

On estime que durant toute la durée de sa commercialisation, environ 5 millions de personnes ont été traitées par le Mediator, avec une période moyenne de prise du médicament d'environ 18 mois.

Ce scandale sanitaire a mis en évidence de nombreux problèmes de santé publique, notamment : une mauvaise gestion des alertes au niveau de la pharmacovigilance, un manque de transparence de la part du laboratoire Servier qui dissimula délibérément les visées pharmacologiques de son médicament, des conflits d'intérêts entre les autorités sanitaires et les industriels et surtout un grand nombre de prescriptions hors AMM.

### 2.1- Le Mediator un anorexigène pas comme les autres ?

Après avoir obtenu son AMM en 1974, le Mediator (Benfluorex) a été commercialisé en France de 1976 à 2009 par le laboratoire Servier.

Le Mediator appartient à la famille des fenfluramines, en résumé, il est un « cousin » du Ponderal (dl fenfluramine) qui a obtenu une AMM française en 1965 et l'isoméride (dex-fenfluramine), qui lui a obtenu son AMM en France en 1985.

A la suite d'effets indésirables graves tels que des valvulopathies cardiaques et d'hypertension artérielle pulmonaire, le Ponderal et l'Isomeride ont été retirés du marché en 1997. Ces derniers avaient pour indications des médicaments de la classe des anorexigènes.

Le Médiator a été placé sur le marché, avec, comme AMM suivante : adjuvant au traitement des hypertriglycémies et comme adjuvant au régime chez les diabétiques en surcharge pondérale, or, jamais en tant qu'anorexigène. Il échappera à cette mise à l'écart du marché de ses homologues en 1997...

### 2.1.1- Mécanisme d'action des anorexigènes dans la régulation de la faim

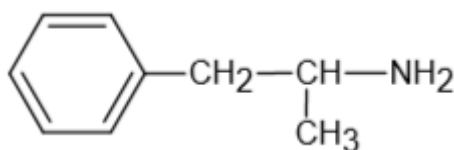
La régulation du centre de la faim se fait au niveau de l'hypothalamus dans le système nerveux central.

Nous pouvons alors distinguer deux types de centres régulateurs :

- Les centres de la satiété (noyaux ventromédians de l'hypothalamus) : leur stimulation provoque une inhibition de la prise alimentaire.
- Les centres de la faim (hypothalamus latéral) : leur stimulation entraîne une prise de nourriture.

Les anorexigènes vont jouer leur rôle soit en accélérant la sensation de satiété, soit en retardant la sensation de faim, cela va alors diminuer la prise alimentaire. Ces derniers agissent par le biais de neurotransmetteurs tels que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine, leur sécrétion peut être augmentée ou alors diminuée.

Tous les anorexigènes centraux dérivent de la structure chimique de l'amphétamine :



**Structure de l'amphétamine**

L'amphétamine est un puissant nooanaleptique (c'est-à-dire qui agit sur la vigilance du sujet), celle-ci va stimuler très fortement le système nerveux central avec comme effets suivants : perte de sommeil, accélération du rythme cardiaque, dilatation des pupilles (mydriase), diminution de la prise alimentaire. Ses propriétés stimulantes et anorexigènes ont été découvertes en 1937. Elle fût utilisée massivement pendant la seconde guerre mondiale. Cependant, elle présente de nombreux effets indésirables comme des effets

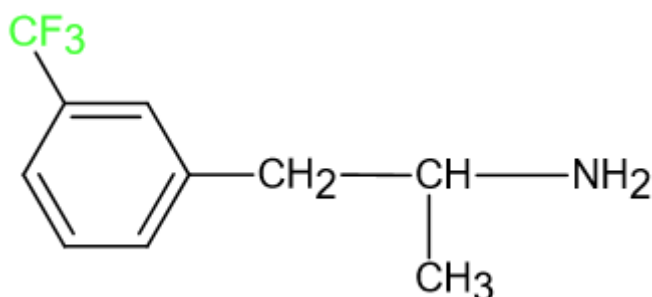
psychiatriques, la dépendance et l'accoutumance, ce qui a rapidement freiné son utilisation.

### 2.1.2- Les dérivés de l'amphétamine et l'invention des molécules anorexigènes

Vers la fin des années 50, l'obésité devenait un problème de santé publique et notamment aux Etats Unis. En parallèle, naissaient également des problèmes de considérations esthétiques et culturelles sur la minceur. L'ambition des industriels était de créer une molécule miracle qui posséderait les mêmes effets anorexigènes que l'amphétamine mais sans ses effets toxiques. Les travaux débutèrent alors, et on chercha à partir de la molécule mère qu'est l'amphétamine de rajouter des groupements chimiques afin de moduler ses effets.

En 1960, puis en 1961, une nouvelle molécule anorexigène dérivée de l'amphétamine a été mise en évidence par deux chercheurs américains (Albert Weissman et Al). Cette dernière serait dotée d'un fort pouvoir anorexigène et présenterait peu d'effets secondaires centraux chez l'animal.

Cette substance est la norfenfluramine :



#### Structure de la norfenfluramine

On peut remarquer que cette molécule possède la même structure que l'amphétamine modifiée par l'ajout d'un groupement trifluoré (CF<sub>3</sub>), en vert sur la figure.

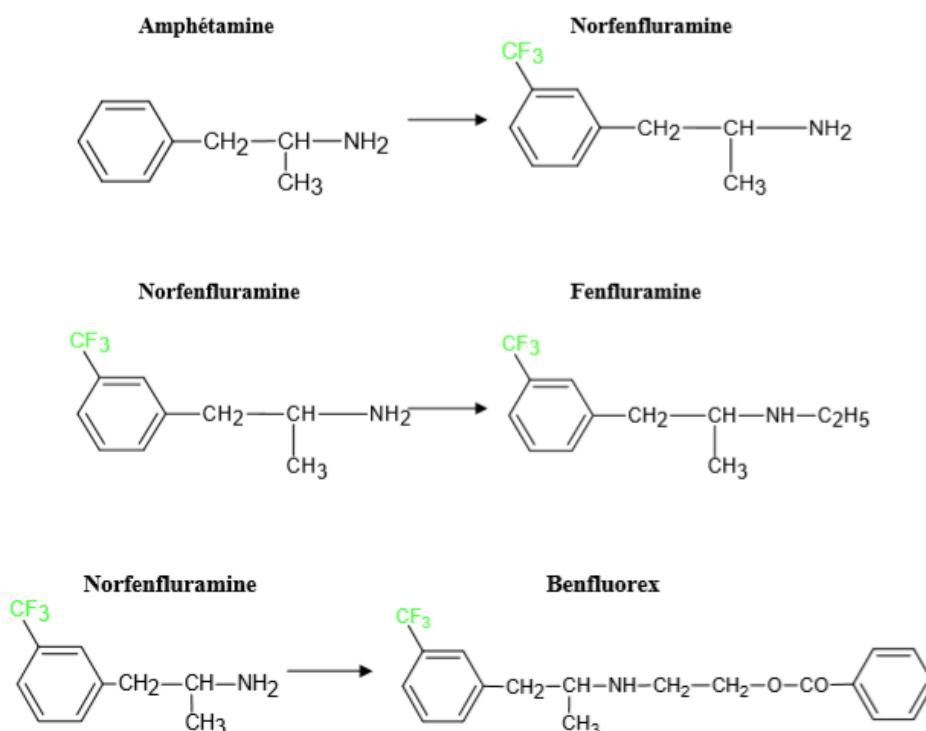
Cette découverte fût un déclic pour le laboratoire Servier qui va consacrer des années de recherche sur les dérivés de l'amphétamine en voulant mettre au point de nouveaux anorexigènes dépourvus des effets indésirables graves de l'amphétamine.

C'est à partir de cette publication princeps d'A Weissman que le développement de composés trifluorés de la phenyl-ethylamine s'est effectué, donnant naissance au groupe des fenfluramines et notamment la fenfluramine, la norfenfluramine et le benfluorex.

En 1963, les laboratoires Servier commercialiseront cette nouvelle molécule sous le nom de PONDERAL (Fenfluramine).

Aux Etats-Unis, en 1973 elle sera commercialisée sous le nom de PONDIMIN et au Royaume-Uni en 1967 sous le nom de PONDERAX.

Les trois molécules suivantes : la fenfluramine, la norfenfluramine et le benfluorex sont toutes liées et dérivent chacune d'entre elles d'une molécule commune : l'amphétamine. Comme le décrit le schéma suivant :



En 1995, la dangerosité du groupe des fenfluramines dont font partie le Ponderal et l'isoméride est établie, et, de ce fait, leur AMM sera suspendue en 1997. Il sera très vite mis en évidence l'apparition de cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en lien avec ces derniers. Le laboratoire Servier à l'origine de la commercialisation de ces deux

molécules savait depuis la fin des années 60 que la Fenfluramine provoquait des cas d'HTAP chez l'animal.

Chez l'Homme, Ponderal et Isomeride sont suspectés respectivement depuis 1981 et 1992 de provoquer des cas d'HTAP. Un recensement important du nombre de cas d'HTAP (47 et 16) a été lié à l'usage de ces deux médicaments.

En 1995, une grande étude pharmaco-épidémiologique (étude IPPHS, lancée en 1992) a prouvé que la présence d'un risque d'HTAP est liée à l'usage des anorexigènes et plus particulièrement du groupe des fenfluramines.

Le 3 mai 1995, la CNPV prend la décision de restreindre les indications de prescription pour tous les anorexigènes (traitement de 2ème intention, après échec d'un traitement diététique adapté, d'obésité patente ayant un indice de masse corporelle supérieure à 30, limitation de la durée de traitement à 3 mois et contre-indication chez l'enfant).

En désignant tous les anorexigènes, la CNPV comprend tous les anorexigènes disposant d'une AMM et non l'ensemble de la classe au sens pharmacologique du terme. Le Benfluorex n'étant pas considéré comme un anorexigène, celui-ci n'est alors pas impacté par ces mesures.

Par conséquent, le pondéral et l'Isoméride sont retirés du marché tandis que le Benfluorex demeure présent sur le marché.

### **2.1.3- Selon l'IGAS, un décalage du Mediator avec sa réalité pharmacologique d'anorexigène**

En 1970, les chercheurs du groupe Servier vont expliquer clairement l'étude des dérivés fluorés de l'amphétamine et la découverte de la norfenfluramine. Ils y expriment le fait que l'ensemble des dérivés fluorés de l'amphétamine représentent une classe pharmacologique en soi, distincte de l'amphétamine.

Le recueil prêtera une grande attention à la molécule, pas encore nommé Benfluorex, futur mediator mais qui porta initialement le code suivant S992(7). Elle est présentée comme une molécule ayant des propriétés sur le métabolisme des lipides et des glucides.

Ce recueil a été rédigé par des scientifiques appartenant au laboratoire Servier et signé par J.Duhault. A travers celui-ci, on constate deux points de vue différents concernant le SE992. D'un côté il est présenté comme un anorexigène puissant : « *clearly a potent anorexic* » et de l'autre côté comme une molécule qui agit sur le métabolisme des lipides et des glucides : « *it is suggested that S992 may decrease body weight by changing the metabolic pattern, particularly with respect to lipids and carbohydrates* ».

Le Mediator va rapidement être mis en avant par le laboratoire Servier, désigné comme spécifique du point de vue pharmacologique par rapport aux autres molécules du groupe des fenfluramines. Cette firme aura alors valorisé des indications thérapeutiques qui seraient propres au Mediator puisque lorsqu'il est mis sur le marché en 1976, il va être proposé comme adjuvant au traitement des hyperlipidémies et du diabète de type II et non comme un anorexigène.

#### **2.1.4- Le Benfluorex, une molécule qui dérive de la norfenfluramine tout comme la fenfluramine**

Le Benfluorex est proche de la molécule de norfenfluramine sur trois points :

- La Norfenfluramine est proche au niveau moléculaire de l'amphétamine et cela signe la continuité qu'il y a entre cette dernière et le groupe des fenfluramines ;
- D'autre part, du point de vue pharmacologique, la Norfenfluramine est le métabolite actif de la Fenfluramine ;
- La Norfenfluramine est le métabolite du Benfluorex, ce qui place donc cette dernière au sein de la famille des Fenfluramines.

Donc, la Norfenfluramine est un métabolite commun à la Fenfluramine et au Benfluorex. Or, comme vu précédemment, en 1995 a été établi que la Fenfluramine est une molécule dangereuse qui sera d'ailleurs retirée du marché deux ans plus tard, le 15 septembre 1997.

Pour soutenir l'intérêt du Médiator, la thèse défendue par le laboratoire Servier est la suivante : la fenfluramine et ses dérivés appartiennent à une famille bien spécifique qu'est celle des amphétaminiques qui sont des substances anorexigènes certes, mais sans les effets indésirables de l'amphétamine. De plus, le laboratoire ajoute que le Mediator est lui-même bien spécifique au sein des fenfluramines car il possède une activité sur le métabolisme des glucides et des graisses.

Selon eux, le Mediator ne serait pas un anorexigène et n'appartiendrait pas à la famille des Fenfluramines.

#### **2.1.5- Pharmacologie du Benfluorex**

D'après une étude menée à la direction de l'évaluation de l'AFSSAPS, il a été jugé que la molécule de Benfluorex est complètement métabolisée en Norfenfluramine. Or, comme détaillé précédemment, cette dernière a des propriétés anorexigènes.

Par ailleurs, il a été prouvé également que suite à l'administration d'Isomeride, de Ponderal ou de Mediator aux doses thérapeutiques recommandées, les concentrations plasmatiques en Norfenfluramine étaient similaires, c'est-à-dire, environ 50 ng/l.

Ces doses correspondent à 450 mg/j de Benfluorex, 60 mg/j de fenfluramine et 30 mg/j d'isomeride et sont, en réalité, les doses nécessaires pour atteindre une concentration équivalente plasmatique de Norfenfluramine afin d'obtenir un effet anorexigène similaire.

Le Mediator est alors considéré comme précurseur d'une seule substance active : la norfenflurmine. De 1976 à 2009, tous les patients ont alors ingéré de la norfenfluramine à des doses efficaces.

### 2.1.6- Les effets secondaires rapportés avec l'usage du Mediator

**Dès 1995**, on compte 10 notifications spontanées concernant des HTAP mettant en cause le Mediator associé à des anorexigènes. Cependant, le CTPV déclare qu'il n'existe aucun cas d'HTAP qui résulte de la prise de Mediator en monothérapie. Les CNPV vont reconnaître le risque d'HTAP lié à l'usage des anorexigènes dérivés de l'amphétamine. Face à cette situation, ils vont proposer des restrictions de leurs indications et leur interdiction dans les préparations magistrales. Le Mediator, classé anorexigène dans la liste des préparations magistrales, est alors interdit. Néanmoins, en tant que spécialité pharmaceutique, il n'est pas considéré comme anorexigène, ce qui permet la poursuite de sa commercialisation. En parallèle, une enquête non officielle du CRPV de Besançon a débuté en juillet 1995 et a fait part de l'homologie de structure entre le Mediator et les fenfluramines, tous deux anorexigènes.

**En 1998** : deux cas d'HTAP sont signalés pour lesquels un traitement anorexigène est associé. De ce fait, le CRPV de Besançon dénonce l'incohérence du maintien du Mediator en tant que spécialité pharmaceutique, face à son retrait des préparations magistrales contenant des molécules anorexigènes. Ce centre rappelle également que les concentrations sanguines de norfenfluramine sont identiques si l'on prend du Mediator ou de la fenfluramine.

**1999** : Un cas de valvulopathie aortique est notifié au CRPV de Marseille et un cas d'HTAP est recensé auprès du CRPV de Saint-Antoine.

**2003** : L'agence du médicament espagnole informe l'agence européenne d'un cas de valvulopathie cardiaque.

**2006** : Un cas de valvulopathie est signalé au centre hospitalier de Toulouse.

**2007** : Seul le cas de valvulopathie de Toulouse est décrit par l'unité de pharmacovigilance de l'AFFSSAPS pour la CNPV. Celui-ci marque une étape dans cette affaire car le cas Mediator est repris dans son ensemble avec notamment ses données pharmacologiques et les cas évocateurs de problèmes équivalents à ceux des anorexigènes du groupe des fenfluramines.

De plus, cette même année, la non-demande de renouvellement en Espagne et en Italie est également notifiée. Finalement, le rapport bénéfice/risque du Médiator est totalement remis en cause.

**2008** : Un nouveau cas de valvulopathie est détecté par le CRPV de Brest au CTPV.

**2009** : Seront notifiés au CTPV, 28 cas d'HTAP, dont 13 où le mediator est associé à un anorexigène. Au total, de 1998 à 2009, 30 cas seront révélés.

En parallèle, une étude Brestoïse conclut au risque de valvulopathie associée à la prise de Mediator. L'étude REGULATE, initiée par le laboratoire Servier, conclut à des anomalies valvulaires et morphologiques. La CNPV transmet ces données pour la commission d'AMM et le laboratoire propose une modification du RCP.

Sur la base de ces données, le Mediator sera retiré du marché en 2009.

### 2.1.7- Le cas du Mediator hors de France

En février **1978**, les autorités sanitaires Belges ont décidé de refuser l'autorisation à la commercialisation du Mediator sur leur territoire en raison de ; « l'action hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant invoquées n'étaient pas suffisamment étayées » et que « l'effet anorexigène de la molécule pouvant expliquer certainement beaucoup de résultats favorables obtenus ».

En Suisse, en **1997** les autorités sanitaires ont interrogé le laboratoire Servier sur l'homologie de structure du Mediator avec les fenfluramines. En 1998, le laboratoire décida de suspendre la commercialisation du Mediator.

En **2003**, c'est au tour de l'Espagne de suspendre la commercialisation de la molécule à la suite d'un cas d'HTAP déclaré dans une revue de cardiologie.

Enfin, en **2004**, la commercialisation du médicament est suspendue également en Italie.

### 2.1.8- L'utilisation hors AMM du Médiator

C'est en **1995**, suite à l'enquête du CRPV de Besançon, qu'est invoqué un mésusage du Mediator. Deux ans plus tard, l'assurance maladie de Saint Etienne fait part au



département de pharmacovigilance d'un mésusage du Médiator affirmant que celui-ci est utilisé comme coupe-faim ou amaigrissant chez des patients non diabétiques ou ne présentant pas d'hypercholestérolémie.

En **1998**, l'URCAM de Bourgogne a mis en évidence que le tiers des prescriptions de Mediator était réalisé hors AMM.(8) La même année, un médecin de Montpellier a signalé auprès du service de pharmacovigilance du CHU de cette ville, une utilisation importante hors AMM comme anorexigène du Mediator en ville.

En **1999**, le CRPV de Marseille déplore un mésusage de cette molécule avec une importante augmentation de 50% des ventes en pharmacie, en grande partie hors AMM.

En **2004**, le CTPV fait suite à un cas de bouffées délirantes sous Médiator, cette spécialité fait l'objet d'un mésusage comme coupe-faim.

En **2007**, la provenance des prescriptions hors AMM est différente, selon les sources, mais la mission d'information sur le Mediator rapportée au Sénat(9) affirme que :

- Le rapport de l'IGAS a estimé un taux de mésusage de 20%
- Le Dr Morelle affirmait sans pour autant citer ses sources que le taux de prescriptions hors AMM était de 80% à la fin des années 1990
- Le nombre de boîtes de Mediator vendues sont passées de 6.5 millions en 1999 à 8millions en 2002.

### **2.1.9- Le procès colossal du Mediator**

Le 21 septembre 2011, Jacques Servier et son groupe sont mis en examen pour homicides involontaires et escroquerie. En 2013, l'ANSM est, elle aussi, mise en examen pour homicides et blessures involontaires. On reproche à cette dernière une certaine négligence pour avoir tardé à suspendre le médicament et ce, malgré les nombreuses alertes reçues depuis 1995. A noter que Jacques Servier décèdera le 16 avril 2014.

On reproche à la firme pharmaceutique d'avoir dissimulé la toxicité et les propriétés anorexigènes du Mediator. Le groupe Servier défend des erreurs d'appréciation et récuse toute faute intentionnelle.

Au total, près de 6500 victimes représentent la partie civile et la somme de plus de 225 millions est réclamée pour le paiement des dommages et intérêts. Quant à la centaine de caisses d'assurance maladie qui a pris en charge le remboursement de ce médicament, elles ont demandé près de 450 millions d'euros afin de réparer la duperie.

La décision du tribunal est attendue pour 2021.

## 2.2- L'après Médiateur

### 2.2.1- La loi Bertrand : une loi promulguée pour restaurer la confiance

La loi relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé fut promulguée le 29 décembre 2011 (loi Bertrand). Cette dernière est issue du scandale autour de l'affaire Médiateur.

En juillet 2011, Xavier Bertrand, alors ministre du travail, de l'emploi et de la santé à l'époque, déclarait « *les laboratoires doivent comprendre que les choses ont changé après l'affaire Médiateur* »

Cette fameuse loi voulant révolutionner le monde de la santé en France repose sur trois piliers. Premièrement, on retrouve la transparence dans les conflits d'intérêts. Deuxièmement, à présent, lorsque surviendra des interrogations sur un médicament, le bénéfice du doute reviendra aux patients et non plus aux laboratoires. Enfin, le dernier point évoque une meilleure information des patients et surtout une meilleure formation des professionnels de santé.

L'affaire Médiateur a conduit à un véritable manque d'indépendance et de transparence dans le domaine sanitaire, ce qui a amené les autorités françaises à un fonctionnement totalement nouveau permettant de rendre l'information plus transparente et ainsi, d'éviter, à l'avenir, de nouveaux scandales sanitaires.

On peut retrouver également cette notion de transparence outre atlantique, aux Etats Unis avec le concept de « *Sunshine Act* » ; ce concept a promulgué le système de transparence pour de nombreux pays européens. C'est pourquoi, la loi Bertrand est parfois surnommée « *Sunshine Act à la française* ».

Par le biais de cette loi, Xavier Bertrand souhaite donner plus de visibilité aux patients et au grand public, il insiste vraiment sur cette notion de transparence, pour preuve, ses propos issus d'une conférence de presse en 2011 : « *il faut que toutes les conventions passées entre tous les laboratoires, tous les médecins, tous les experts et toutes les sociétés savantes soient désormais publiques, consultables. Toutes, sans exception. Vous connaissez le système américain du « Sunshine Act ». C'est la même logique qui s'imposera en France* »(10).

Cette loi prévoit notamment :

- Un renforcement de la lutte contre les conflits d'intérêts, ainsi, lors de leur prise de fonctions, les experts appelés à siéger dans une commission ou un conseil auprès

des ministres de la santé et de la sécurité sociale doivent rédiger une déclaration d'intérêts.

- De créer l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) qui remplace l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé) qui voit ses pouvoirs de sanctions administratives renforcés et qui joue un rôle dans le nouveau système de pharmacovigilance.
- De consolider le suivi des médicaments après l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Un meilleur encadrement de la publicité sur les dispositifs médicaux.(11)

Cf annexe numéro 1 concernant la surveillance des médicaments après leur mise sur le marché(12)

## 2.2.2- Un avant et un après médiateur suite à la loi Bertrand du 29 décembre 2011

### 2.2.2.1- Avant la loi Bertrand

Avant le 29 décembre 2011, les prescriptions hors AMM ne faisaient pas l'objet d'un encadrement juridique rigoureux. Juridiquement, seul l'article L162-4 du code de la sécurité sociale obligeait le prescripteur à mentionner « *non remboursable* » (NR) sur l'ordonnance.

« Les médecins sont tenus de signaler sur l'ordonnance, support de la prescription, le caractère non remboursable des produits, prestations et actes qu'ils prescrivent : 1° Lorsqu'ils prescrivent une spécialité pharmaceutique en dehors des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 ; 2° Lorsqu'ils prescrivent un produit ou une prestation en dehors des indications thérapeutiques ou diagnostiques, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée à l'article L. 165-1 ; 3° Lorsqu'ils prescrivent des actes ou prestations en dehors des indications ou des conditions de prise en charge ou de remboursement, telles qu'elles figurent sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-1-7 ; 4° Lorsqu'ils prescrivent des actes et prestations non remboursables en application de l'article L. 321-1. Lorsque les médecins réalisent des actes non remboursables, ils n'établissent pas le document prévu à l'article L. 161-33 »(13).

La responsabilité du prescripteur était pleinement engagée, de plus, cette pratique était autorisée par la législation et la réglementation. Ces prescriptions étaient variables en fonction des pathologies.

De nombreuses sanctions pour des prescriptions hors AMM ont déjà été prononcées par l'ordre national des médecins. La peine maximale est de deux ans d'interdiction d'exercice dans le cas d'un manquement aux obligations déontologiques.

D'ailleurs, cette idée est mise en lumière dans l'article 39 du code de déontologie : « *les médecins ne peuvent proposer aux malades ou à leur entourage comme salubre ou sans danger un remède ou un procédé illusoire ou insuffisamment éprouvé. Toute pratique de charlatanisme est interdite* »(14).

#### **2.2.2.2- Après la loi Bertrand**

##### ➤ Un cadre juridique mieux défini

Le cadre juridique de la prescription hors AMM est désormais mieux défini. Dorénavant, « *une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son AMM en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation, sous réserve :*

- *que l'indication ou les conditions d'utilisation considérées aient fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).*

Ou

- *que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. »(15)*

##### ➤ Devoir d'information du patient

Le médecin a l'obligation d'informer le patient que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son AMM et qu'il n'y a pas d'alternative médicamenteuse appropriée. De plus, il doit également informer le patient sur les contraintes, les risques encourus, et les bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament.

D'une part, la mention « *prescription hors autorisation de mise sur le marché* » doit être mentionnée sur l'ordonnance, d'autre part, le prescripteur doit motiver sa prescription dans le dossier médical du patient. Les conditions de prises en charge par l'assurance maladie de la spécialité pharmaceutique prescrite doivent également être données au patient.

À titre dérogatoire et pour une durée limitée, toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation peut désormais, sous condition, faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement.

#### ➤ Devoir de vigilance des pharmaciens

Les pharmaciens doivent apporter une attention particulière aux prescriptions hors AMM, ils ont donc un devoir de vigilance face à ces situations.

D'une façon générale, lorsqu'un pharmacien refuse de délivrer un médicament, il est dans l'obligation d'en informer le prescripteur et de le mentionner sur l'ordonnance.

*« Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance »(16).*

Il a déjà été infligé par le conseil d'état une sanction ordinale à un pharmacien qui avait accordé « *une trop grande confiance* » au prescripteur, auteur de la prescription litigieuse.

### 2.2.3- ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) : un régime redéfini

Pour rappel, l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est une procédure de mise à disposition exceptionnelle de médicaments n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cela facilite l'accès aux nouveaux traitements lorsqu'il y a un réel besoin de santé publique.

#### 2.2.3.1- Avant la Loi Bertrand

Cette disposition, inscrite dans le Code de la santé publique, est mise en place en France depuis 1994. Cela a permis à plusieurs milliers de patients d'avoir accès chaque année à un traitement plusieurs mois avant l'obtention de l'AMM.

Parmi les pathologies concernées, on retrouve les pathologies neurologiques et infectieuses, ainsi que les cancers.

Par exemple, certains antirétroviraux utilisés dans le VIH, ont suivi cette procédure exceptionnelle en moyenne douze mois avant la décision d'AMM. Depuis 1994, plus de 400 spécialités médicamenteuses sont passées par la demande d'ATU et une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Cette procédure exceptionnelle peut s'étendre à certains médicaments autorisés à l'étranger ou encore des produits en cours de développement.

### **2.2.3.2- Après la Loi Bertrand**

Le régime des ATU a été renforcé par cette loi afin de concilier innovation thérapeutique et sécurité du patient.

Ainsi les ATU sont accordées à titre temporaire et exceptionnel lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- La pathologie concernée est rare ou grave ;
- Il n'existe aucune alternative thérapeutique avec une AMM adéquate et disponible en France ;
- Le rapport bénéfice/risque du médicament candidat à l'ATU est présumé positif.

La loi ne s'oppose pas aux procédures d'ATU mais le régime de délivrance a été redéfini. La prescription des médicaments concernés se fait sous la responsabilité d'un médecin à un patient nommément désigné.

La loi précise alors les conditions qu'un laboratoire doit remplir pour l'obtention des ATU nominatives par l'ANSM : AMM ou ATU de cohorte, essai clinique en cours ou qui sera déposé, protocolisation pour le suivi des patients...

Le médecin prescripteur doit justifier que le patient (ou s'il est mineur, son représentant légal) a reçu une information adaptée à sa situation. Cette procédure suivie est dorénavant inscrite dans le dossier médical du patient.

L'utilisation d'un médicament sous ATU est autorisée pour une durée limitée dans le temps et potentiellement renouvelable par l'ANSM sur demande du titulaire des droits d'exploitation ou du médecin prescripteur. Des dérogations ont été prévues.

## III- Encadrement actuel des prescriptions hors AMM en France

### 3.1- Au niveau national : la recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

La RTU établie par l'ANSM a pour but de sécuriser et d'encadrer les pratiques de prescription hors AMM sur le territoire national, qui peut exposer les patients à des risques. (7) Elle est créée en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique bénéficiant d'une AMM ou d'une ATU dans l'indication considérée.

L'ANSM va évaluer le rapport bénéfice/risque ; si celle-ci est favorable, elle est alors accordée pour une durée de 3 ans, renouvelable. Attention, elle ne peut en aucun cas être demandée par le laboratoire.

Pour accorder une RTU, il faut que les médicaments possèdent déjà une AMM et qu'ils soient alors prescrits hors du cadre de cette autorisation et qu'il existe un besoin thérapeutique.

On fait alors la différence entre la RTU et l'ATU qui est une autorisation d'utilisation d'un médicament qui ne dispose pas encore d'AMM.

Ce protocole d'utilisation encadre la pratique du hors AMM, en recommandant une posologie, une population cible et la durée du traitement.

Le prescripteur doit alors inscrire sur l'ordonnance la mention suivante : « *prescription sous recommandation temporaire d'utilisation* ». Celle-ci est utile afin d'analyser la prescription par le pharmacien et faciliter ainsi, le contrôle pharmaceutique, chose qui est impossible en cas de prescription hors AMM et donc, problématique pour les autorités françaises. Par ailleurs, cette pratique permet l'accès au remboursement pour les patients.

Le laboratoire est dans l'obligation de mettre en place un suivi des patients traités portant sur l'efficacité et la sécurité de la pratique hors AMM concernée permettant ainsi à l'ANSM l'évaluation du rapport bénéfice/risque sur lequel repose la RTU. Sans respect de ce suivi, il est possible d'encourir à une suspension ou un retrait sans délai.

Concernant les conditions de remboursement, il faut rappeler que les médicaments prescrits en dehors de leur AMM ne font pas l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie sauf lorsqu'elles sont prescrites dans les conditions prévues par une RTU.

Il faut un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie pour décider de la prise en charge ou non du remboursement. Cet arrêté peut fixer les conditions de prises en charge en

considérant la RTU. Si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou évite sa dégradation, alors les spécialités prescrites dans le cadre d'une RTU seront prises en charge.

Si un patient est en ALD, il faut inscrire explicitement dans le protocole de soins que la spécialité prescrite l'est dans le cadre d'une RTU.

Concernant le tarif de remboursement, si la spécialité est déjà remboursable pour au moins une indication donnée, est alors fixé un nouveau prix entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et l'entreprise.

Il est possible que la spécialité soit transformée en vue de son utilisation dans le cadre de la RTU (division, modification du conditionnement, modification de la présentation...), on fixe alors un nouveau prix en tenant compte des coûts liés aux transformations.

Il se peut également que la spécialité pharmaceutique ne soit inscrite sur aucune des listes des médicaments remboursables ou agréée à l'usage des collectivités, dans ce cas-là, elle est prise en charge ou remboursée dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient. Ceci est fixé par les ministres de la santé et de la sécurité sociale.

Comme exemple, on peut citer l'AVASTIN (Bévacizumab) 25mg/ml, solution à diluer pour perfusion dont l'indication de la RTU est le traitement de la dégénérescence maculaire néo vasculaire liée à l'âge.

Autre exemple, on peut évoquer le CIRCADIN (Mélatonine 2mg), comprimé à libération prolongée dans le traitement des troubles du rythme veille-sommeil liés à un syndrome de Rett, un syndrome de Smith-Magenis, un syndrome d'Angelman, une sclérose tubéreuse, ou à des troubles du spectre autistique chez l'enfant de plus de 6 ans.(17)

### 3.2- Au niveau national AcSé

Le programme AcSé (programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes), a été créé en juin 2013. Ce dernier est en accord avec l'ANSM puisqu'il vise à proposer aux patients enfants et adultes qui sont atteints de cancer et en échec thérapeutique, des thérapies ciblant des mutations génétiques décelées dans leur tumeur, indépendamment de l'organe concerné.

Ce programme est partagé en différents essais cliniques de phase 2 qui porte sur des médicaments avec une AMM mais pour une autre indication.



Le but de ce programme est multiple :

- Premièrement, il vise à proposer aux patients en échec de thérapies validées, d'accéder à un traitement basé, quant à lui, sur une anomalie moléculaire de leur tumeur, isolément de l'organe ciblé. Ce mécanisme est réalisé dans le cadre sécurisé d'un essai clinique de phase 2.

Les patients qui ont accès à un essai clinique existant ne peuvent pas être concernés par ce programme.

- Deuxièmement, il a pour intérêt d'étudier ces molécules innovantes chez des patients atteints de différents types de cancers présentant cette anomalie moléculaire ciblée mais qui n'ont pas d'AMM dans cette indication, pas d'essai clinique de développement, ni d'ATU.
- Enfin, cela permet une garantie en terme d'égalité d'accès aux traitements innovants à tous les patients qui peuvent en bénéficier et ce, sur tout le territoire français.

La découverte d'altérations de certaines molécules dans les cellules cancéreuses a permis de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques, et ainsi, le développement des médicaments contre ces cibles.

On a aussi découvert ces altérations dans des cancers d'organes différents. Les médicaments qui ciblent ces altérations ayant une AMM ou dans le but d'obtenir une AMM pour le traitement d'un cancer d'un organe spécifique pourraient donc être utiles et efficaces pour les patients atteints du cancer d'un organe différent mais qui présente la même anomalie génétique.

Ce programme AcSé a pour but de proposer aux patients atteints d'un cancer et en échec de thérapies disponibles et validées, des thérapies ciblant les altérations génétiques qui sont présentes dans leur tumeur et indépendantes de l'organe concerné.

Finalement, le programme permet un accès facilité, accéléré et sécurisé des patients à ces traitements, en dehors de leurs indications validées dans le cadre de l'AMM.

Ce programme a été développé à l'initiative de l'institut de lutte contre le cancer avec le soutien de l'ANSM, d'UNICANCER et de la fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Il assure un repérage précoce des innovations thérapeutiques dans le cadre du cancer et surtout une mise à disposition rapide pour les patients pouvant en bénéficier.

AcSé est reconnu au niveau mondial et fait l'objet, en 2016, d'une publication dans Nature Reviews Clinical Oncology et de plusieurs communications à l'ASCO.(18)

La mise en œuvre de ce programme a développé certains aspects dans le cadre des prescriptions hors AMM ; en effet une molécule innovante possédant d'une AMM ou qui va en obtenir une pour un cancer d'un organe spécifique, peut être efficace pour des patients atteints de cancer d'un organe différent mais qui présente une anomalie génétique ciblée par la molécule. Ainsi, des indications de prescriptions d'un médicament sont ouvertes à d'autres pathologies.

L'usage hors AMM d'un médicament, en termes de santé publique n'est pas très adéquat, vu que cette pratique ne permet pas la collecte d'informations sur la pharmacovigilance et l'efficacité. Il est alors nécessaire d'encadrer la prescription de ces médicaments pour garantir aux patients de meilleures conditions de sécurité et d'égalité d'accès à ces thérapeutiques innovantes.

### 3.3- Au niveau régional CAMTEA (Consultation et Avis Multidisciplinaires pour Traitements d'Exceptions en Addictologie (le dispositif collégial de prescription hors AMM des addictologues du Nord-pas de Calais)

CAMTEA est un dispositif collégial mis en place par des addictologues du Nord-Pas-de-Calais, celui-ci est composé également de médecins de pharmacovigilance. Ce dispositif offre la possibilité d'effectuer des prescriptions hors AMM encadrées dans le domaine de l'addictologie. Il améliore ainsi l'échange entre médecins et la surveillance des patients. Cela facilite aussi le repérage et, de facto, le signalement des effets secondaires correspondant à l'emploi de traitements hors AMM.

En addictologie les prescriptions hors AMM ont un intérêt non négligeable, car il existe des indications pour lesquelles il n'existe aucun traitement ou les traitements de référence sont inefficaces dans certaines indications.

Afin de pratiquer régulièrement des prescriptions hors AMM en addictologie, basées sur des preuves et avec un cadre de surveillance accru pour les patients ayant recours à ces pratiques, plusieurs services en addictologie du Nord pas de Calais ont fondé un dispositif collégial de médecins qui ont intégrés le service de pharmacovigilance du CHRU de Lille.

A partir des données de la littérature, ce dispositif va permettre l'élaboration des protocoles de prescriptions hors AMM prédéfinis.

Chaque médecin effectue ses propres consultations mais ce sont tous les membres qui définissent ensemble les modalités de prescription et de surveillance. Une assemblée

plénière nommée conseil scientifique se réunit tous les six mois. Dans l'encadrement des prescriptions, on distingue alors trois niveaux : l'élaboration des protocoles de prescription, la pratique clinique et la pharmacovigilance.

### ➤ **L'élaboration des protocoles de prescription**

Tout traitement prescrit hors AMM et qui fait partie du dispositif CAMTEA est soumis au protocole de prescription et d'encadrement précis et écrit de la thérapeutique avant toute pratique des consultations de prescriptions.

Pour chaque traitement, les médecins référents du traitement collectent les données de la littérature sur l'indication en addictologie envisagée pour le traitement.

Ils vont alors établir un classement des niveaux de preuves et noter les données signalées pour la tolérance ou les effets secondaires qui semblent être spécifiques à ce traitement et dans cette indication. Ensuite, les médecins référents exposent leur résultat devant l'ensemble du groupe, afin qu'ils valident ou non l'indication.

Si l'indication est validée, alors ils élaborent le protocole de prescription et définissent les modalités de prescription, les contre-indications, les mesures de surveillance spécifiques liées au traitement et les informations à partager auprès du patient.

Les médecins référents du traitement ont pour mission de suivre en permanence les données publiées dans la littérature sur le sujet et d'en informer, si besoin, l'ensemble des autres médecins de la structure. Ceci est nécessaire afin de discuter des éventuels changements devant être apportés au protocole.

### ➤ **La pratique clinique : prescription et surveillance**

Les consultations CAMTEA de prescriptions hors AMM se font selon des modalités définies pour chaque protocole validé par le conseil scientifique. Le médecin addictologue possède une certaine marge de prescription dans le sens où il pourra ajuster au mieux les consignes du protocole au cas par cas de chaque patient. Si un patient supporte mal une augmentation de posologie, le médecin pourra bien sûr en tenir compte. Il existe une véritable souplesse laissée au médecin dans le but d'optimiser la santé du patient.

En revanche s'il existe une certaine souplesse, des consignes restent obligatoires quel que soit le traitement. En effet, la loi du 29 décembre 2011 impose la mention « *prescription hors AMM* » sur toute ordonnance et y compris les ordonnances réalisées dans la CAMTEA.

Une fiche d'information est remise au patient détaillant le protocole de prescription proposé. Ce document est signé à la fois par le médecin et le patient. Ce dernier rencontre également le médecin de pharmacovigilance qui lui permettra de connaître son patient et d'obtenir des informations médicales à son sujet.

### ➤ **Pharmacovigilance**

Le but de la pharmacovigilance est la surveillance de la sécurité du médicament et celle-ci joue un rôle fondamental dans les prescriptions hors AMM.

Au niveau du dispositif de la CAMTEA, à l'initiation de la prescription, le patient est reçu par le médecin de pharmacovigilance (MPV) afin de détecter les précautions d'emploi, de collecter les informations médicales et d'adapter une prise en charge individuelle selon le patient.

Il est alors sensibilisé au bon usage du médicament, aux situations à risque, au sevrage médicamenteux, aux associations médicamenteuses etc.

Toutes ces informations seront transmises par le MPV aux médecins qui vont prendre en charge le patient (médecin généraliste, psychiatre, addictologue...).

Les Médecins prescripteurs signalent les effets indésirables graves au MPV en aval de la prescription. Le MPV évalue ensuite si ces effets indésirables sont liés ou non au traitement et informe alors les médecins prescripteurs à l'origine des déclarations.

Une information des médecins prescripteurs de la CAMTEA est réalisée au cours d'un conseil scientifique si nécessaire. Ceci peut être réalisé par courriel s'il existe un réel danger. On peut alors aboutir à une modification du protocole ou simplement une mise en garde des patients. Les effets indésirables graves ou inhabituels sont notifiés auprès du système national de pharmacovigilance.

Le MPV ne rencontre qu'une seule fois le patient sauf si ce dernier souhaite d'autres rendez-vous ou encore sur demande des médecins prescripteurs, en cas d'apparition d'un effet indésirable non urgent et atypique, pour lequel l'avis du MPV est demandé.

Il peut y avoir une sollicitation d'urgence du MPV sans revoir le patient, si un évènement indésirable grave survient, le MPV a alors pour rôle d'établir l'imputabilité de l'effet indésirable au traitement et auquel cas de signaler ce dernier au réseau de pharmacovigilance et également remonter l'information à la CAMTEA.

### 3.3.1- Exemples de protocoles mis en place au sein de la CAMTEA

- **Baclofène à haute posologie dans le mésusage de l'alcool**

Le baclofène est un myorelaxant, il est indiqué pour le traitement : des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des contractures spastiques des affections médullaires d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique ou néoplasique, des contractures spastiques d'origine cérébrale.

En 2011, l'ANSM avait publié un point de mise en garde concernant l'utilisation hors AMM du baclofène à haute posologie (BHP) dans le maintien de l'abstinence à l'alcool.

Un peu plus tard, l'agence a assoupli ses mesures grâce à la publication de deux articles importants concernant l'utilisation du BHP.

En 2012, un nouveau point d'alerte de l'ANSM a reconnu l'intérêt du BHP dans le traitement du mésusage de l'alcool mais l'agence a insisté pour que ces prescriptions hors AMM soient organisées par des addictologues de la CAMTEA. La prise en charge par ces spécialistes permet un meilleur encadrement.(19)

Depuis septembre 2010, la CAMTEA dispose d'un protocole de prescription de BHP dans les pathologies de dépendance à l'alcool et dans les problèmes d'abus. Les patients concernés sont les personnes souhaitant maintenir une abstinence ou tenter de réduire leur consommation d'alcool en l'absence de troubles psychiatriques non stables.

Dans cette situation, les patients sont soumis à un bilan rénal avant toute prescription initiale, ensuite le traitement est augmenté très progressivement par paliers hebdomadaires de 15mg/j maximum. Environ trois semaines plus tard, une nouvelle consultation est établie afin de réévaluer la tolérance et l'efficacité du traitement à cette dose. Ensuite, un suivi mensuel est nécessaire et un médecin du dispositif est joignable en cas de problème.

Après chaque consultation, les effets indésirables sont notifiés sur une liste et il est demandé aux patients de remplir un questionnaire d'auto-évaluation concernant leur consommation d'alcool.

Cette prescription hors AMM encadrée, répond à la demande des patients, tout en leur offrant un niveau de surveillance accru. Ils sont impliqués également directement dans la surveillance des effets secondaires et dans la gestion du traitement. La collégialité de CAMTEA est très pratique concernant les problèmes liés au traitement.

À ce jour le baclofène bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la prise en charge des patients alcoolos dépendants, plus précisément dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et dans la réduction majeure de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants à haut risque jusqu'au niveau faible de la consommation, tel que défini par l'OMS. En association à un suivi psychosocial décidé par le médecin.(20)

- **Topiramate dans l'hyperphagie compulsive**

Le topiramate est un antiépileptique, il est utilisé seul pour traiter les convulsions chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans, avec d'autres médicaments pour traiter les convulsions chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus et pour prévenir les migraines chez l'adulte.(21)

Depuis septembre 2011, la CAMTEA dispose d'un protocole de prescription du topiramate dans les indications suivantes : troubles du comportement alimentaire de type boulimie et hyperphagie compulsive.

Là aussi ; il s'agit d'un protocole particulier à respecter car il faut que le médecin de la CAMTEA s'engage à délivrer une information claire au patient sur les modalités de prescription du topiramate. Un bilan hématologique est effectué au cours de la première consultation.

Le protocole de la CAMTEA prévoit notamment une augmentation progressive de topiramate de 25mg/j les quatre premières semaines puis de 50mg/j les semaines suivantes. Ainsi, l'appréciation de la tolérance au traitement est possible.

Des consultations d'addictologie sont également prévues lors de la première, deuxième et quatrième semaine de traitement.

Au travers de ces deux exemples, on s'aperçoit que la CAMTEA est un dispositif collégial de médecins qui tentent d'élaborer des protocoles de prescriptions n'ayant pas encore d'AMM et de surveillance en addictologie.

Concernant le Topiramate, Ces traitements ont certaines bases scientifiques mais ils n'ont pas encore été évalués par des instances officielles. C'est donc un dispositif qui tente d'apporter au niveau régional des preuves scientifiques.

### 3.4- Au niveau local

L'encadrement des prescriptions hors AMM au niveau local se fait par des RCP (réunions de concertation pluridisciplinaires) qui peuvent être initiées dans des centres de référence, comme les centres de référence sur les maladies rares, centres de référence sur les maladies neuromusculaires, centres de référence sur les angioœdèmes...).

Les RCP ont pour but de regrouper plusieurs professionnels de santé de disciplines différentes dont les compétences sont multiples pour permettre la meilleure prise en charge possible des patients en fonction de l'état de la science.

Lors des RCP, le dossier des patients est discuté de façon collégiale, il existe une réelle traçabilité des prises de décision. La démarche est alors expliquée au patient.

Les RCP sont utiles pour le cas des patients présentant une pathologie rare ou complexe telles que les maladies neuromusculaires.

Cela joue un rôle important au niveau des prescriptions hors AMM, en effet le fait que la RCP soit collégiale, permettra de rompre la solitude d'un clinicien face à une caisse de sécurité sociale ne voulant pas entendre parler d'un traitement hors AMM.(22)

L'encadrement des prescriptions hors AMM peut également se faire de façon plus institutionnelle en COMEDIMS (commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles).

C'est une instance pluridisciplinaire composée de médecins, pharmaciens et infirmiers. Par ses propositions et avis, celle-ci contribue à l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins dans le domaine médicamenteux et des dispositifs médicaux stériles. Après recherche et analyse des données bibliographiques des situations cliniques hors référentiel, un établissement de cotation du niveau de preuve est établi selon la cotation de la HAS (Haute Autorité de Santé) et pour chaque étude analysée.

C'est ainsi que, chaque indication hors du référentiel est classée en quatre niveaux de validation scientifique : indication validée, sursis à statuer, non recommandée ou insuffisance de données.(23)

## IV- Aspect réglementaire des prescriptions hors AMM : les responsabilités

L'acte de prescription et de dispensation engagent la responsabilité du médecin et du pharmacien. L'enjeu est alors de taille concernant les prescriptions hors AMM, puisque celles-ci représentent 20 % des prescriptions selon l'académie de médecine en novembre 2018.

Le Docteur Patrick Bouet, président du conseil national de l'Ordre des médecins rappelle que : « *La prescription hors AMM, en l'absence d'autres alternatives, engage fortement la responsabilité du médecin. Celui-ci se doit alors d'informer son patient sur ce choix thérapeutique, et doit impérativement s'assurer de recevoir son consentement éclairé avant de s'engager plus avant dans cette voie. Plus que d'ordinaire, l'importance du colloque singulier comme d'une démarche thérapeutique fondée sur les données acquises de la science, deux des fondements de notre exercice, prennent tout leur sens quand le médecin fait ce choix* »(24).

Carine Wolf-Thal, présidente du conseil national de l'Ordre des pharmaciens, nous indique quant à elle que : « *dans le cadre d'une dispensation hors AMM, le pharmacien doit redoubler de vigilance lors de son analyse pharmaceutique. Il doit apporter un conseil renforcé au patient, attirer son attention sur les effets indésirables ou encore le mettre en garde contre la possibilité d'interaction avec des médicaments d'automédication. Le dialogue entre médecins prescripteurs et pharmaciens est primordial* »(25).

### 4.1- La responsabilité médicale

Selon l'article 8 du code de déontologie médicale (CDM) et l'article 4127-8 du CSP (code de santé publique), le médecin bénéficie d'une liberté de prescription, en effet : « *Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles* »(26).

Dans le même temps, le médecin ne peut faire courir un risque injustifié à ses patients, c'est ce que l'on peut lire dans l'article 40 du code de déontologie médicale et dans l'article R.4127-40 du code de la santé publique : « *Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié* »(27).



D'autre part, le médecin doit être en mesure de justifier son choix et avoir procédé à une évaluation du rapport bénéfice/risque du traitement.

*Article L110-5 du CSP : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. Ces dispositions s'appliquent sans préjudice ni de l'obligation de sécurité à laquelle est tenu tout fournisseur de produits de santé ni de l'application du titre II du présent livre ».*

De façon générale, le médecin doit prescrire un médicament dans le cadre de son AMM et dans l'intérêt du patient. Cependant, comme vu précédemment, des exceptions à ces règles existent, c'est le cas notamment des ATU et des RTU.

En l'absence d'ATU ou de RTU délivrées par l'ANSM et seulement si l'intérêt du patient le commande, la prescription hors AMM est alors prévue par le code de la santé publique dans l'article L.5121-12-1 du CSP :

*« En l'absence de recommandation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, une spécialité pharmaceutique ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient »(15).*

Par conséquent, le médecin est en droit de prescrire hors AMM en l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée, et sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient.

## **Quelles sont les sources sur lesquelles le médecin peut s'appuyer pour prescrire hors AMM ?**

Pour qu'une prescription hors AMM soit conforme aux règles de bonnes pratiques médicales, elle doit en théorie s'appuyer sur d'autres sources de justifications scientifiques. Trois sources de justifications scientifiques peuvent être utilisées. Premièrement, c'est la validation par une autorité de santé étrangère fondée sur les mêmes exigences que l'ANSM en France. Deuxièmement, c'est la recommandation par un comité d'experts français validé par une instance officielle de santé autre que l'ANSM. Et enfin, ce sont les publications scientifiques émanant de la littérature internationale. Ce dernier cas représente les situations les plus difficiles et sur lesquelles les médecins s'appuient le plus pour prescrire hors AMM.

Tout cela étant fait afin de justifier la validité de la prescription et l'absence de risque disproportionné pour le patient.

## **Quelles sont les obligations du médecin vis-à-vis du patient ?**

Le médecin a une obligation d'information renforcée vis-à-vis du patient et c'est dans ce sens qu'il est tenu d'informer le patient en cas ;

- De non-conformité de la prescription par rapport à son AMM ;
- De l'absence d'alternative thérapeutique à bénéfice équivalent ;
- De risques encourus et des bénéfices potentiels ;
- De l'absence de prise en charge du produit de santé prescrit par l'Assurance maladie (article L.162-4 et L.162-1-7 du code de santé publique).

Au regard de la réglementation et sur le plan documentaire, les obligations du médecin sont renforcées en cas de prescription hors AMM en :

- Apposant la mention « hors AMM » sur l'ordonnance (articles L.5121-12-1 du CSP, L162-4 et L.162-1-7 du CSS) ;
- Motivant sa prescription médicale dans le dossier patient et en apportant une traçabilité des raisons pour lesquelles il a choisi de prescrire hors AMM.

Toutefois, on peut supposer que cela engendre un risque de perte d'adhésion du patient, un doute chez le malade qui remettrait en cause le bien-fondé de la prescription thérapeutique car le terme « *hors autorisation* » peut être perçue de façon négative.

D'autre part, cela entraînerait une interruption prématurée du traitement en raison de son caractère non remboursable.

## **La responsabilité du médecin peut-elle être engagée ?**

Toute prescription est un acte médical engageant la responsabilité de son auteur et la justification de la prescription hors AMM doit être apportée par tout moyen. Comme vu précédemment, le médecin ne peut proposer aux patients des thérapeutiques insuffisamment prouvées (article R.4127-39 du CSP) ou leur faisant courir un risque injustifié (article R.4127-40 du CSP).

C'est ainsi, que la responsabilité du médecin peut être engagée au niveau :

- Disciplinaire, notamment sur le fondement des articles R.4127-8, R.4127-32, R.412739 et R.4127-40 du CSP ;
- Civile, sur le fondement des articles L.1142-1, L5121-12-1 et L,1110-5 du code de la santé publique ;
- Pénale, le médecin peut voir sa responsabilité pénale engagée sur le fondement notamment de la mise en danger de la vie d'autrui (article 223-1 CP) ou de l'atteinte à l'intégrité physique (article 222-19 CP).

### **4.2- La responsabilité pharmaceutique**

Selon l'arrêté du 28 novembre 2016 et l'article R.4235-48 du CSP, la dispensation est l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer, et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments.(28)

La dispensation hors AMM est légale et reste sous la responsabilité du pharmacien. Cependant, les prescriptions hors AMM présentent un risque important et impliquent un renforcement de la vigilance du pharmacien lors de son analyse pharmaceutique. Ces analyses doivent être réalisées au cas par cas, et un contact avec le prescripteur est fortement recommandé. Toutefois, si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien peut alors refuser la dispensation, tout en informant le prescripteur, et en le mentionnant sur l'ordonnance (article R.4235-61 du CSP).

### **Quelles sont les obligations du pharmacien vis-à-vis du patient ?**

Selon les bonnes pratiques de dispensation, il existe un renforcement des obligations du pharmacien envers le patient :

- Il informe le patient du mode d'administration, de la posologie, du moment de prise et de la durée du traitement ;
- Il conseille le patient sur le bon usage des médicaments, souligne les précautions d'emploi et alerte sur les mises en garde, attire l'attention du patient sur les effets indésirables et sur la possibilité d'interactions avec des médicaments d'automédication.

Sur le plan documentaire, il est fortement recommandé au pharmacien de rédiger une intervention pharmaceutique lorsque ce dernier identifie un problème qui pourrait mettre en jeu l'efficacité ou la sécurité du médicament. L'objectif est de formaliser, par écrit, l'analyse pharmaceutique, ainsi que sa transmission éventuelle au prescripteur. Ainsi, la traçabilité des échanges avec les prescripteurs est primordiale, et peut s'effectuer par messagerie sécurisée ou appel téléphonique.

### **La responsabilité du pharmacien peut-elle être engagée ?**

Comme pour toute délivrance, la responsabilité du pharmacien est triple en cas de dispensation hors AMM puisqu'elle est engagée au niveau pénal, civil et disciplinaire.

La responsabilité pénale sanctionne un fait volontaire ou involontaire, ayant ou non entraîné un préjudice pour un tiers. On la qualifie de responsabilité personnelle, dans ce cas on rencontre deux catégories d'infractions : les infractions d'ordres générales qui sont prévues dans le code pénal (par exemple la mise en danger de la vie d'autrui) et les infractions spécifiques prévues dans le code de santé publique (par exemple la vente d'un médicament sans AMM, le non-signalement d'un effet indésirable grave...).

La responsabilité civile concerne les dommages causés à un tiers par le pharmacien (à un patient).

La responsabilité disciplinaire sanctionne les manquements par les pharmaciens inscrits à l'ordre. Elle condamne alors ses obligations déontologiques et professionnelles prévues par le code de la santé publique.

## V- Etat des lieux en France des prescriptions hors AMM

Selon les chiffres de l'académie de médecine, en novembre 2018 :

- La proportion globale des prescriptions hors AMM représenterait 20 % sur l'ensemble des prescriptions ;
- Dans le domaine hospitalo-universitaire, 80 % des prescriptions sont hors AMM en pédiatrie ;
- Enfin dans le traitement de la douleur, 34 % serait la proportion des prescriptions hors AMM en gériatrie.

En pratique, on peut considérer que la prescription hors AMM est courante même si les chiffres publiés sont variables mais surtout non fiables puisque, ces prescriptions hors AMM restent difficiles à vérifier en l'absence de la mention « *hors AMM* » sur l'ordonnance, malgré les dispositions législatives.

Les médicaments les plus fréquemment prescrits hors AMM sont les antalgiques, les antithrombotiques, les antidépresseurs et les protecteurs gastriques. L'une des raisons les plus courantes de ces prescriptions hors AMM est la restriction quant à l'indication thérapeutique de ces spécialités.

Malgré l'évolution des connaissances et des habitudes de prescription, il n'est pas rare que soit déposé un dossier d'extension d'AMM pour les anciens médicaments. En effet, les brevets de ces médicaments sont souvent échus et les industriels ne sont pas incités à investir afin d'obtenir ces modifications. Ainsi, on peut constater avec le temps un écart entre une indication d'AMM ancienne et, en pratique, un usage plus large.

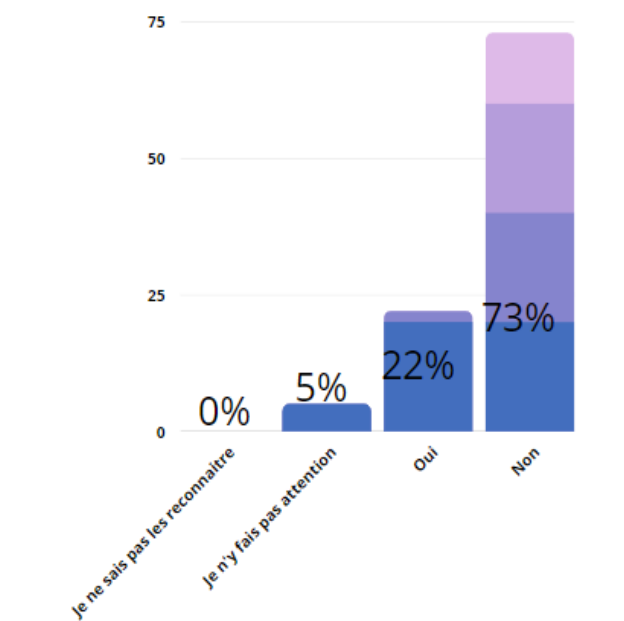
Il est constaté également que le cadre réglementaire des RTU est trop difficile à utiliser et n'est pas adapté, même lorsque la RTU est accordée. En effet, il est observé un faible taux d'adhésion incluant 7 % de l'effectif traité.(29)

L'utilisation hors AMM peut être aussi liée au caractère limitée ou spécifique de la population concernée par ces pathologies. On retrouve cette pratique dans les prescriptions pédiatriques, les maladies rares, et dans certaines indications en transplantation et en cancérologie.

## 5.1- Sondage auprès de pharmaciens d'officine sur les prescriptions hors AMM

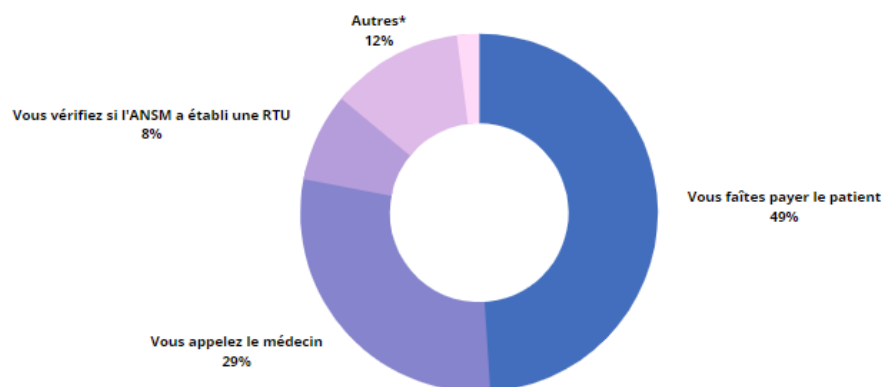
D'après les résultats parus dans la revue PHARMA en avril 2017 (n° 141), réalisée auprès de pharmaciens d'officine. Cette étude a été menée auprès de 343 pharmacies du 28 février au 09 mars 2017, elle a permis l'obtention de 522 réponses. Ci-dessous l'analyse des résultats obtenus :

### Voyez-vous passer beaucoup de prescriptions hors AMM ?



Sur 522 pharmaciens d'officine interrogés à la question : « voyez-vous passer beaucoup de prescriptions hors AMM ? », 73 % y ont répondu « non », alors que 22 % y ont répondu « oui », 5 % n'y prêtent pas attention. Néanmoins, suite à cette question, on remarque que tous les répondants savent les distinguer.

## Comment réagissez-vous face à une prescription hors AMM ?

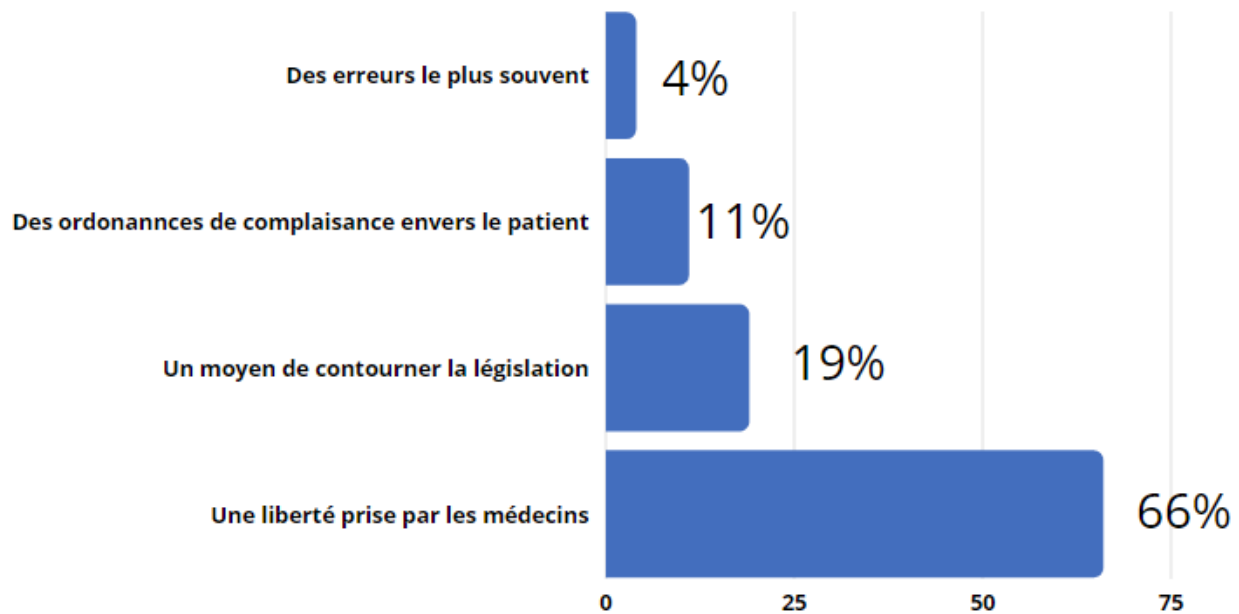


\*"Je rédige une opinion pharmaceutique"

Les réactions face à une prescription hors AMM sont diverses :

- 29 % des pharmaciens interrogés appellent le médecin pour vérifier la pertinence de l'ordonnance ;
- 8 % vérifient si l'ANSM a établi une RTU ;
- La majorité des pharmaciens (49%) font régler le patient ;
- 12 % ont une attitude différente et proposent entre autres de rédiger une opinion pharmaceutique ;
- Et 2 % refusent la délivrance.

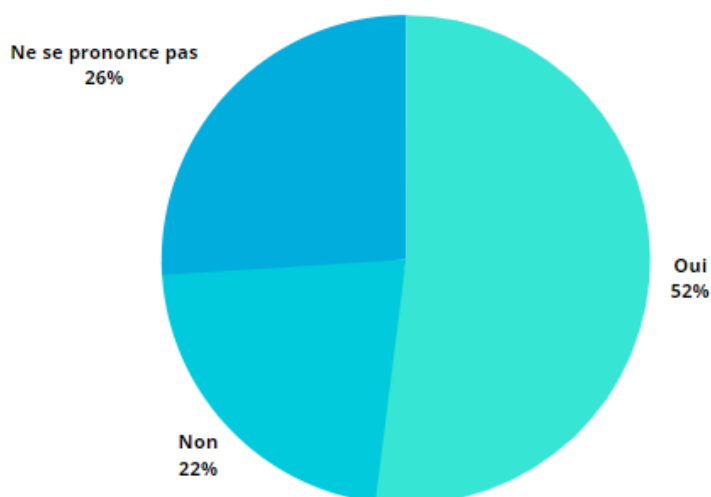
## Que représente pour vous une prescription hors AMM ?



La majorité des pharmaciens (66%) estime que les prescriptions hors AMM sont une liberté prise par les médecins. 19 % des pharmaciens pensent que c'est un moyen de contourner la législation. 11 % d'entre eux jugent que ces prescriptions sont des ordonnances de complaisance envers le patient. Et enfin, 4 % des pharmaciens associent ces prescriptions à des erreurs.



## Un encadrement fort des ordonnances hors AMM est-il nécessaire ?

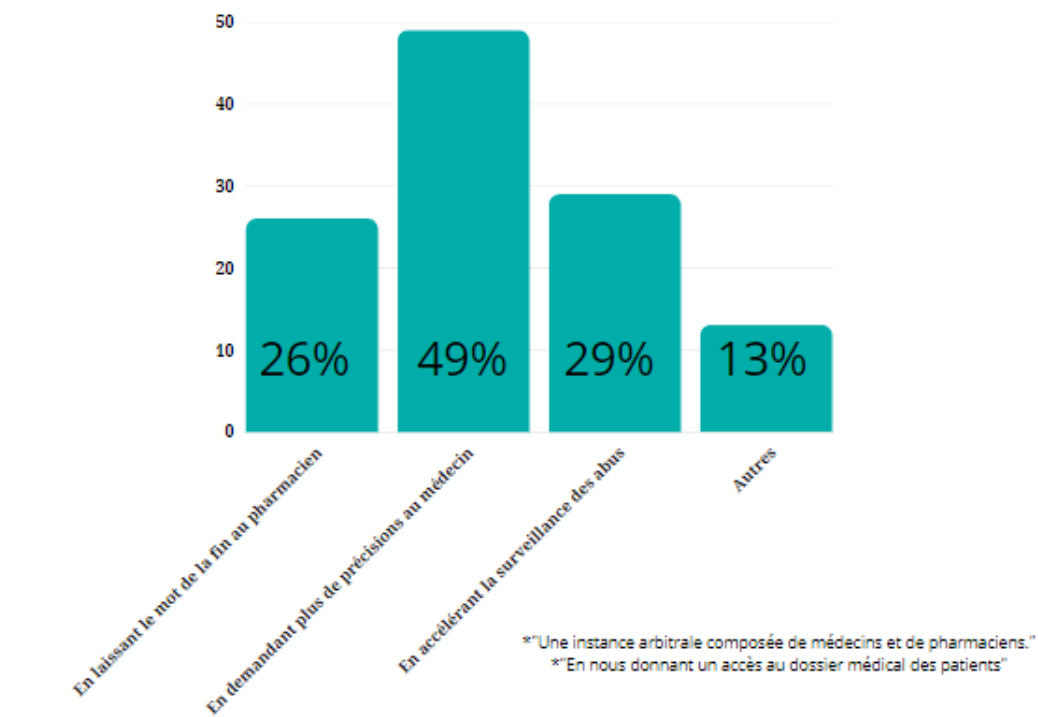


Une grande partie des pharmaciens interrogés (52%) trouvent nécessaire d'instaurer un encadrement des prescriptions hors AMM, ce qui n'est pas une attente chez 22 % d'entre eux. 26 % ne se sont pas prononcés sur ce sujet.

Par ailleurs, un pharmacien adjoint des Ardennes (08) affirme « *il devrait y avoir plus de contrôles sur ce genre de prescriptions* ».

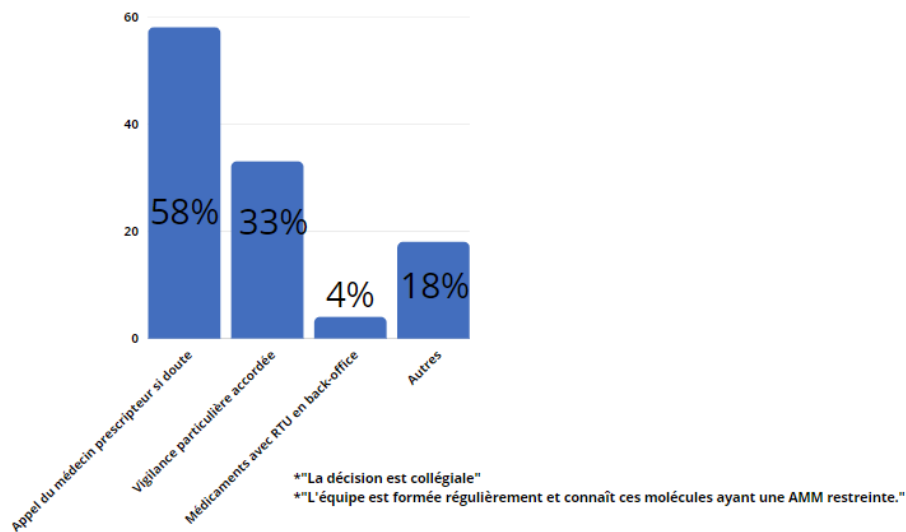
De plus, un pharmacien du Val d'Oise (95) argumente : « *le nombre de prescriptions hors AMM est très élevé Je ne comprends pas qu'on n'oblige pas les laboratoires à mettre à jour les RCP des médicaments au vu des publications médicales !* ».

## Comment faciliter le traitement des prescriptions hors AMM ?



Afin de faciliter le traitement des prescriptions hors AMM, 49 % des pharmaciens jugent pertinent de demander au médecin plus de précisions sur l'ordonnance concernant la pathologie ou l'affection traitée. Par ailleurs, 29 % de la population interrogée considère qu'il faut accentuer la surveillance des abus. De plus, 26 % des pharmaciens questionnés considèrent que la décision finale revient au dispensateur du médicament, expert de ce dernier. Enfin, 13 % des pharmaciens évoquent d'autres idées, par exemple, la mise en place d'une instance arbitrale composée de médecins et de pharmaciens.

## Et dans votre officine, comment ceci pourrait-il être facilité ?



- Un appel du médecin prescripteur au moindre doute pour 58 % des interrogés ;
- Une vigilance particulière accordée aux prescriptions hors AMM pour 33 % des pharmaciens ;
- Une liste des médicaments bénéficiant d'une RTU en back office pour 4 % des interrogés ;
- Et enfin 18 % des sondés agissent autrement face à cela. Certains évoquent que la décision est collégiale. Et pour d'autres, l'équipe est formée régulièrement et connaît ces molécules ayant une AMM restreinte.

## 5.2- Les prescriptions hors AMM non justifiées en quelques exemples

Les prescriptions hors AMM sont inacceptables en dehors des circonstances particulières détaillées précédemment. Ces prescriptions hors AMM injustifiées proviennent le plus fréquemment d'un manque de connaissances ou une méconnaissance des recommandations établies par les autorités publiques de santé. Elles peuvent provenir également d'habitudes erronées de prescription ou d'une référence à des informations non suffisamment validées. Lorsqu'elles s'apparentent à un mésusage, ces prescriptions sont d'autant plus inadmissibles et à risque, car elles ne prennent pas en compte les contres indications, les restrictions d'indications, les précautions d'emploi, les changements de posologie décidés par les autorités identifiées dans des circonstances données de prescription ou d'utilisation.

De ce fait, cette pratique hors AMM peut être associée à l'augmentation du nombre d'effets indésirables. Il appartient au prescripteur d'avoir conscience de ses responsabilités et de vérifier que sa prescription est fondée.

### 5.2.1- Misoprostol (CYTOTEC) en gynécologie obstétrique

Le misoprostol est une spécialité commercialisée depuis 1987 en France. Il est indiqué dans le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastroduodénales induites par les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens). Or, depuis l'arrivée des IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) sur le marché, le cytotec est très peu utilisé pour ses indications en gastroentérologies (cf encadré ci-dessous).

En effet, le cytotec a été majoritairement prescrit hors AMM dans des indications en gynécologie obstétrique pour déclencher l'accouchement à partir de la 37<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, dans l'IVG (Interruption Volontaire de Grossesse), ou encore dans la préparation des femmes dans la pose d'un dispositif intra-utérin. Ces utilisations hors AMM peuvent entraîner la survenue d'effets indésirables graves comme l'apparition d'une rupture utérine, des hémorragies ou des anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Ainsi, en 2018, le laboratoire Pfizer, en accord avec l'ANSM, a décidé d'arrêter la commercialisation du Cytotec.(30).

- Traitement de l'**ulcère gastrique** ou **duodénal évolutif** (Cf. [VIDAL Reco "Ulcère gastroduodénal"](#)).
- Traitement des **lésions gastroduodénales induites par les AINS**, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.
- Traitement **préventif des lésions gastriques et duodénales** et des **complications gastroduodénales graves induites par les AINS chez les sujets à risque** (notamment, âge de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

### Indications du Cytotec(31)

Ainsi, deux alternatives à base de prostaglandine dont l'utilisation est autorisée en France sont disponibles : pour une IVG médicamenteuse, Gymiso 200ug et Misoone 400 ug comprimé. À la différence du cytotec, ces deux médicaments sont réservés à l'usage professionnel (médecins et centres habilités).

Pour le déclenchement du travail à terme, Propess 10mg est commercialisé en France et il est réservé à l'usage hospitalier.

#### 5.2.2- L'acétate de cyprotérone dans le traitement hors AMM de l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré

L'acétate de cyprotérone est actuellement commercialisé en France pour deux indications :

- Hirsutismes féminins majeures lorsqu'ils ralentissent gravement sur la vie psychoaffective et sociale ;
- Traitement palliatif anti androgénique du cancer de la prostate.

Selon les recommandations, cette molécule doit être utilisée dans la dose la plus faible efficace et la plus courte durée de traitement possible. Une réévaluation annuelle de la prescription dans ses indications et sa posologie doit être réalisée. L'utilisation prolongée et à forte dose est à proscrire.

En début de traitement, une surveillance par IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) est recommandée puis régulièrement pour tous les patients traités.

Il a été découvert un risque de méningiome chez les patientes exposées à l'acétate de cyprotérone. Une étude française a montré un effet dose cumulée avec un risque multiplié

par 7 pour l'ensemble des patientes traitées sur une durée de plus de 6 mois et un risque multiplié par 20 au-delà de 5 ans de traitement(32).

### Recommandations générales

- **Proscrire les utilisations hors-AMM** telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré.
- **Utilisation non recommandée** chez l'enfant et la femme ménopausée.
- **Réévaluation annuelle de la prescription** (indication et posologie) en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes.
- Rechercher la **posologie minimale efficace** permettant de contrôler les symptômes.
- **Proscrire les utilisations prolongées** et à **fortes doses**.

### Réaliser une surveillance radiologique

- Réaliser une **imagerie cérébrale par IRM** (Imagerie par Résonance Magnétique) **en début de traitement** pour tous les patients, femmes et hommes.
- En cas de poursuite de traitement, **renouveler l'IRM à 5 ans, puis tous les 2 ans** si l'IRM à 5 ans est normale.
- Il est demandé aux médecins de **contacter leurs patients actuellement traités** par ANDROCUR ou génériques pour réévaluer la nécessité de poursuivre leur traitement et envisager un contrôle par IRM si la poursuite du traitement est décidée.
- Chez les patients ayant arrêté le traitement, il n'est pas nécessaire de réaliser une imagerie cérébrale en l'absence de signe clinique.
- En cas de découverte de méningiome, le traitement doit être **arrêté définitivement**. Un avis neurochirurgical est recommandé.

### Recommandations pour l'utilisation de l'acétate de Cyprotérone(32)

### 5.2.3- Inhibiteurs de la pompe à protons

Au cours de l'année 2015, une étude réalisée par l'ANSM a démontré que l'utilisation des IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) est très importante en France puisqu'elle concerne 16 millions de personnes, dont 8 millions de patients en initiation de traitement. Ces utilisations ne semblent pas respecter les recommandations de l'ANSM car 80% des initiations de traitement ne présentent pas de facteurs de risques associés.

L'utilisation des IPP sur le long terme n'est pas sans risque, rappelle l'ANSM, et elle indique également que la prescription d'IPP en prévention des lésions gastroduodénales, en cas de prise d'AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens), n'a d'intérêt qu'en présence de facteurs de risques.

Cette étude publiée en décembre 2018 avait pour objectif de décrire l'utilisation des IPP prescrits en ville par les médecins.

Pour rappel, ce tableau résume les indications des IPP :

Les IPP sont utilisés chez l'adulte dans les indications suivantes :

- le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO (Cf. [VIDAL Reco RGO de l'adulte](#)) ;
- le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Cf. [VIDAL Reco Traitement par AINS](#)) ;
- la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque (âge supérieur à 65 ans, ou antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde) ;
- l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux (Cf. [VIDAL Reco Ulcère gastroduodéal](#)).

#### Indications des IPP(33)

Les patients inclus dans l'étude devaient avoir bénéficié d'au moins un remboursement pour une délivrance d'IPP en 2015. On pouvait alors, parmi ces patients, distinguer les « *utilisateurs incidents* », qui étaient ceux qui n'avaient bénéficié d'aucun remboursement pour la délivrance d'IPP dans les 12 mois précédant la première date de délivrance d'IPP en 2015.

Cette étude a montré que 16 millions de Français ont utilisé au moins un IPP délivré sur prescription médicale en 2015, soit à peu près l'équivalent d'un quart de la population

française. La moitié d'entre eux étaient des utilisateurs incidents dont l'âge moyen s'élevait à 49 ans avec une majorité de femmes (56%).

Les IPP les plus prescrits étaient l'oméprazole (44%), l'ésoméprazole (30%) et le pantoprazole (14%). Pour les patients incidents, la durée moyenne du traitement était de 40.8 jours mais elle augmentait à 35 jours chez les patients de plus de 65 ans. Le nombre d'utilisateurs au long cours atteignait 4%, soit une durée de traitement dépassant 6 mois, et 10,2% pour les plus de 65 ans.

Ces IPP étaient majoritairement prescrits par des médecins généralistes (87%).

### **Dans quelles indications étaient prescrits ces IPP ?**

- Eradication d'H pylori dans 0.5% ;
- Préventions ou traitement des lésions gastroduodénales dans 64.8% ;
- Traitement d'une atteinte gastroduodénale dans 2.5%.

En 2015, la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales constituait, l'indication la plus fréquente. Or, 79.7% de ces sujets ne présentaient pas de facteurs de risques justifiant l'utilisation systématique d'un IPP en association avec un AINS, et dans 90.7% des cas l'AINS a été délivrée à la date du début de l'IPP, suggérant un traitement à visée préventive.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Âge supérieur à 65 ans (Cf. VIDAL Reco <a href="#">Prescription et populations particulières : Médicaments et personnes âgées</a>).</li><li>• Traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde systémique.</li><li>• Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal.</li></ul> |
|---|

### **Facteurs de risque justifiant l'utilisation d'un IPP en association à un AINS(33)**

Les données de cette étude montrent que les recommandations de la HAS (Haute Autorité de Santé) relatives au bon usage des IPP sont peu respectées dans le cadre de la prévention de l'ulcère gastroduodéal par AINS.



Les auteurs de ces recommandations établies en 2009 avaient remarqué un nombre considérable et injustifié de prescriptions des IPP en dehors de leur AMM dans :

- La dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) ;
- La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (cf : les facteurs de risque justifiant l'utilisation d'un IPP en association à un AINS ci-dessus).

### 5.3- Les prescriptions hors AMM justifiées en quelques exemples

#### 5.3.1- Les prescriptions hors AMM en pédiatrie

Les prescriptions hors AMM chez l'enfant se sont développées en raison des manques de recherche clinique. En effet, les médicaments sur le marché ont été insuffisamment évalués chez cette population, ce qui justifie l'absence d'indications ou encore de posologies.

Afin de constater ces prescriptions hors AMM, Aurore Palméro, Raphael Bissuel et l'équipe du Pr Jean Louis Montastruc à Toulouse ont réalisé une enquête sur le hors AMM en pédiatrie, 10 ans après une première étude du même genre. Cette enquête a montré que les prescriptions hors AMM représentaient 37.6% de l'ensemble de celles-ci en pédiatrie sans augmentation des effets indésirables.

L'étude réalisée en 2002 (Horen B et Coll) sur les prescriptions de 1419 enfants en villes suivis par des pédiatres, a montré un nombre inconsiderable de prescriptions hors AMM (43.2%). Ces prescriptions étaient associées à une hausse des effets indésirables avec un risque multiplié par 3.44.

Dix ans plus tard, cette équipe a réalisé le même type d'étude, cette fois, aux cotés de 38 médecins généralistes s'occupant de la prise en charge d'enfants.

Dans un premier temps, cette étude démontre que le hors AMM en pédiatrie est d'abord posologique : dans le sens d'une non-recommandation dans 56.4% des cas, inférieure (26.5%) ou supérieure (19.5%) aux posologies recommandées. De plus, 37.6% des 1960 enfants exposés à plus d'un médicament l'ont été hors AMM : 638 avec un produit, 94 avec deux produits et quatre avec trois produits.(34)

On constate également que dans 7.2% des cas, l'âge n'a pas été respecté. Dans 3.5% des cas, la voie d'administration était incorrecte. Enfin 0.3% des situations concernaient des contre-indications, l'équivalent de 2 cas dans l'étude.

Les produits les plus fréquemment prescrits hors AMM ont été des médicaments de pathologies courantes : les décongestionnants nasaux (tixocortol et tuaminoheptane), les anti-histaminiques (méquitazine et desloratadine) et les corticoïdes (bétaméthasone et prednisolone). Après analyse, on s'aperçoit que les prescripteurs sont rapidement limités par le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des médicaments en pédiatrie, ce qui entraîne ces derniers à prescrire dans des indications limitées à l'AMM. En témoigne la prescription de salbutamol pour un bronchospasme alors que son indication l'est seulement dans l'asthme.

L'étude montre également que les notifications d'effets indésirables avec la pratique du hors AMM ne sont pas augmentées. 23 effets indésirables ont été décrits, pour la plupart de la fièvre, des diarrhées et des érythèmes. Ces derniers ont impliqué majoritairement des antibiotiques et des vaccins. Tous les effets indésirables notifiés sont déjà répertoriés à l'exception d'une photo réaction à l'amoxicilline.

Ces résultats sont très rassurants et ils sont en adéquation avec ceux retrouvés par une vaste revue des effets indésirables chez l'enfant vu en consultation par un généraliste. Cette revue a montré que l'incidence des effets indésirables variait entre 0.75% et 1.41% des prescriptions.(35)

On peut remarquer que les effets indésirables sont nettement inférieurs à ceux observés dans l'étude de 2000, cela serait dû à une baisse des prescriptions des antibiotiques et des vaccins depuis 2000. De plus, ce constat serait également lié au fait que les médecins généralistes ont vu des enfants dans le cadre de pathologies bénignes et non pas pour des maladies cardiaques, cancéreuses ou psychiatriques.

Ces deux études, réalisées à dix ans d'intervalle, montrent que les prescripteurs ont fortement tendance à prescrire hors AMM en pédiatrie et malgré le fait que ces prescriptions soient bien tolérées, elles restent tant bien que mal très élevées.

### **5.3.2- Utilisation de la doxylamine chez la femme enceinte**

La doxylamine est un antihistaminique H1 de la classe des éthanolamines ayant un effet sédatif et anticholinergique.(36)

En France, la seule indication mentionnée dans le RCP est l'insomnie occasionnelle chez l'adulte, pour une posologie allant de 7.5 à 15mg par jour. En Israël, au Canada et aux

Etats Unis, une forme de doxylamine à libération prolongée associée à de la vitamine B6 (pyridoxine) est commercialisée afin de traiter les nausées et vomissements de la grossesse (NVG).(37)

En Argentine, on retrouve cela avec la spécialité Epidac(38) et en Espagne avec le médicament Cariban.(39)

A noter qu'en France, Cariban, est commercialisé depuis septembre 2020.

L'utilisation de la doxylamine a longuement été décriée, notamment dans la littérature anglo-saxonne, comme en témoigne la spécialité Bendectin (association de doxylamine et de pyridoxine), qui a été retirée du marché aux Etats Unis en 1983. En effet, quelques études ont associé cette spécialité à des malformations chez l'Homme.(40)-(41)

Bien que de nombreuses contre-études n'aient montré aucun effet tératogène du Bendectin(42)-(43)-(44), le laboratoire en charge de la commercialisation du médicament le retire volontairement du marché en 1983.Cependant, celui-ci est toujours approuvé par la FDA, et donc, par conséquent, encore commercialisé au Canada.

Après de nombreuses recherches concluant à aucun effet de malformation du Bendectin et à une augmentation des hospitalisations pour cause de NVG suite au retrait du marché(45) de la spécialité ; en 2013 le Diclegis qui équivaut au Dicletin a fait son retour aux Etats-Unis en 2013.

### **L'efficacité de la doxylamine sur les NVG a été prouvée par de nombreuses études :**

- En 1959, une étude publiée par Geiger et Coll analysant le Bendectin vs placebo chez 109 femmes enceintes, prouve alors que 95% des femmes étaient soulagées des NVG par Bendectin, contre 65% avec le placebo(46) ;
- Une revue publiée en 2002 conclue sur l'efficacité des antihistaminiques dans les NVG et notamment de la doxylamine(47) ;
- En 2010, une étude menée aux Etats Unis par Koren et Coll dans le but de recommercialiser le Dilectin sur le marché, a conclu que les femmes ayant eu recours au médicament et non au placebo, ont moins utilisé les médecines alternatives pour soulager leurs NVG et 48.9% d'entre elles ont poursuivi le traitement médicamenteux contre 32.8% que celles sous placebo.(48)

A ce jour d'après le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la doxylamine au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses et rassurantes et aucun effet néonatal atropinique ou sédatif n'a été rapporté lors d'expositions à la doxylamine en fin de grossesse.

Cependant, il faut noter que les données publiées sont peu nombreuses.(49)

C'est pourquoi la prescription hors AMM de doxylamine en France est possible pour la prise en charge des NVG de la femme enceinte au premier trimestre de grossesse. De nombreuses études placent cette molécule en première indication médicamenteuse dans le traitement des NVG après échec des règles hygiéno-diététiques (RHD). De plus, il a été également prouvé de très nombreuses reprises que ce médicament présente une innocuité fœtale et qu'il est sans danger dans l'utilisation chez la femme enceinte.

Dans de nombreux pays (Israël, Chili, Canada, Etats Unis...), c'est la première molécule qui est recommandée après échec des RHD.

En France, la haute autorité de santé souligne que les antihistaminiques, et, notamment la doxylamine, peuvent être utilisés comme une alternative aux mesures non pharmacologiques recommandées (gingembre, acupuncture, acupression...)(50)

Le CRAT et la revue « prescrire » recommandent également en première intention la doxylamine dans le traitement des NVG de la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse.

#### 5.4- Plus récemment dans le contexte de l'épidémie du COVID 19

##### 5.4.1- Dans la prescription hors AMM du plaquenil (hydroxychloroquine)

Par décret du 26 mai 2020, les dispositions réglementaires autorisant l'utilisation hors AMM du plaquenil dans les formes graves du COVID-19 ont été annulées.

C'est à la suite d'un nouvel avis du HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) qui a pris en compte les données d'efficacité mais surtout de toxicité du plaquenil dans le cadre du COVID-19, et recommande :

- Une évaluation du rapport bénéfice/risque de l'utilisation du plaquenil dans les essais thérapeutiques ;
- De ne pas utiliser le plaquenil seul ou en association à un macrolide dans le traitement du COVID-19 ;
- Le renforcement de la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant le plaquenil dans l'infection au COVID-19.

Un premier avis avait été émis par ce même conseil de santé publique en mars 2020 dans la place du plaquenil concernant la prise en charge des patients atteints de COVID-19, il recommandait notamment :

- Une utilisation restreinte du plaquenil uniquement dans les formes graves chez les patients hospitalisés, après décision collégiale des médecins et sous surveillance médicale stricte ;
- De privilégier l'inclusion des patients sous plaquenil, chaque fois que possible dans un essai clinique.

Toujours en mars 2020, la délivrance du plaquenil a été restreinte(51) afin d'éviter une utilisation hors AMM et non maîtrisée. C'est ainsi que : la prescription initiale de plaquenil était limitée aux rhumatologues, internistes, dermatologues, néphrologues, neurologues et pédiatres. Le renouvellement pouvant être réalisé par tout médecin.

Les nouvelles mesures prises en mai 2020 par le HCSP se basent sur une démonstration peu convaincante de l'efficacité du plaquenil. En effet plusieurs études cliniques ont été mises en œuvre en France et à l'étranger afin de confirmer l'efficacité de ce médicament. De ces études ressort d'une part, qu'il n'existe pas à ce jour de données en faveur d'une supériorité du plaquenil par rapport à un autre traitement, et d'autre part qu'aucun résultat n'a permis d'établir un intérêt du plaquenil chez les patients atteints de COVID-19.

Par ailleurs, des études établissent un profil de toxicité clairement démontré pour des patients traités par le plaquenil autre que ceux ciblés par l'AMM du plaquenil :

Une étude du CRPV de Dijon a recensé près de 6 cas d'événements indésirables sur 10 avec un traitement par plaquenil, notamment des événements cardiaques.

Une autre étude du CRPV de Nice, remet en cause l'utilisation du plaquenil seul ou en association à l'azithromycine, dans 88% des cas pour des événements indésirables cardiaques.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement symptomatique d'action lente de la polyarthrite rhumatoïde (cf. <a href="#">VIDAL Reco "Polyarthrite rhumatoïde"</a>).</li> <li>• Lupus érythémateux discoïde.</li> <li>• Lupus érythémateux subaigu.</li> <li>• Traitement d'appoint ou prévention des rechutes des lupus systémiques.</li> <li>• Prévention des lucites.</li> </ul> |
|---|

#### **Rappel des indications thérapeutiques de l'AMM de Plaquenil(52)**

En résumé, ce nouveau cadre réglementaire interdit l'utilisation hors AMM du plaquenil chez les patients atteints de COVID-19, ce qui est valable également chez les patients à l'hôpital présentant un caractère de gravité.

#### 5.4.2- Dans la prescription hors AMM du Rivotril (clonazepam)

En mai 2020, à la suite des tensions d'approvisionnement en midazolam en raison de l'épidémie du COVID-19, l'utilisation du Rivotril (clonazepam) a été provisoirement étendue jusqu'à la fin de l'état d'urgence sanitaire dans les conditions suivantes :

- Prescription par tout médecin, même non spécialiste ;
- Prescription hors AMM pour prendre en charge des situations d'anxiolyse et de sédation pour les soins palliatifs dans le respect des recommandations établies par la HAS.

Le Rivotril appartient à la classe des benzodiazépines, il possède des propriétés myorelaxantes, anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anti convulsivantes et amnésiantes. Il va notamment exercer une action agoniste sur les récepteurs BZ1 et BZ2 en modulant l'ouverture du canal chlore.(53)

RIVOTRIL comprimé (adulte et enfant) et solution buvable (enfant) :

- Traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

RIVOTRIL solution injectable à diluer :

- Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

#### Indications thérapeutiques dans le cadre de l'AMM du Rivotril(54)

En cas de difficulté d'approvisionnement du midazolam, d'autres benzodiazépines peuvent être utilisées en recours temporaire :

- **si une voie veineuse est possible :**

- le diazépam : 5 mg en IV lente pour l'induction, renouvelable une fois après 15 minutes,
- le clonazépam : 0,5 mg en IV, renouvelable une fois après 15 minutes ;

- **si une voie veineuse est impossible :**

- le diazépam : 5 mg en intrarectal pour l'induction, renouvelable une fois après 15 minutes,
- le clonazépam : 1 mg en SC pour l'induction, renouvelable une fois après 30 minutes,

En cas de situation de détresse nécessitant un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) et de difficulté d'approvisionnement du midazolam, ces posologies peuvent être doublées.

### **Alternatives au midazolam en cas de difficultés d'approvisionnement(55)**

Habituellement, seuls les neurologues et les pédiatres ont le droit de prescrire initialement les formes orales de Rivotril. Suite à l'arrêté du 26 mai 2020, cette prescription initiale est élargie à tout médecin. Il doit alors inscrire sur l'ordonnance si c'est le cas : « prescription hors AMM exceptionnelle », et une prise en charge est assurée par l'assurance maladie à hauteur de 65%. (56)

Pour rappel, la prescription de Rivotril doit être établie sur une ordonnance sécurisée, établie en toutes lettres et est limitée à 12 semaines.

Cette disposition s'ajoute dans la continuité concernant la spécialité Rivotril sous forme injectable, en effet, l'arrêté prévoit une utilisation hors AMM chez les patients atteints de COVID-19 et dont l'état clinique le justifie. Dans cette situation, l'assurance maladie prévoit une prise en charge à 100% et le médecin doit aussi mentionner sur l'ordonnance « prescription hors AMM dans le cadre du COVID-19 ».

## Conclusion

Ce qui prime en matière de prescription médicamenteuse, c'est le respect de l'AMM tel que présenté dans le résumé des caractéristiques du produit. En effet, c'est ce qui garantit une utilisation du médicament dans les conditions optimales, c'est-à-dire, dans des dispositions où la balance bénéfique/risque a été jugée la plus favorable possible.

L'affaire du Mediator a réellement été un point de transition concernant les prescriptions hors AMM. En effet, la loi Bertrand du 29 décembre 2011 en découlera, avec notamment un renforcement du repérage du hors-AMM, un cadre juridique mieux défini et des précisions apportées dans l'article L5121-12-1 du CSP.

L'AMM montre alors un cadre astreignant mais protecteur, assurément le fait de prescrire hors AMM reste une pratique à risque pour le patient et cela met en danger la responsabilité du prescripteur et celle du dispensateur : le pharmacien. D'un point de vue économique, ces prescriptions ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie, à l'égard de quelques exceptions. Cependant, on peut classer ces prescriptions en prescriptions hors AMM injustifiées et qui nécessitent un renforcement des lois en vigueur à leur encontre, de celles qui sont justifiées et qui restent indispensables à la prise en charge de certaines populations comme les enfants ou encore les femmes enceintes, etc.

Il reste du devoir des soignants d'apporter les meilleurs soins possibles aux patients, or dans certains cas, le respect strict des recommandations de l'AMM n'est pas en phase avec la meilleure prise en charge du malade. Ces faits sont le résultat de plusieurs constats et notamment ;

- L'indication de l'AMM reste à l'origine du laboratoire pharmaceutique et ne répond pas toujours à l'ensemble des besoins des patients, ni à celles des utilisations envisageables ;
- Un certain nombre de situations pathologiques où certains patients sont écartés des essais cliniques, et ainsi, quelques maladies rares ne bénéficient d'aucun traitement validé ;
- L'AMM reste un fait scientifique fondé à un moment précis et évolue donc avec le temps, la vérité d'hier n'est pas toujours celle d'aujourd'hui.

Les dérogations sur lesquelles peut s'appuyer le prescripteur afin de prescrire hors AMM sont les autorisations temporaires d'utilisation et les recommandations temporaires d'utilisation, mais ces situations restent très réduites et le médecin est souvent seul face aux données acquises de la science et engage ainsi pleinement sa responsabilité.



Comme nous l'avons vu dans ce travail, l'obtention de l'AMM est un processus long et fastidieux (environ 15 ans), or il peut arriver que de nouvelles propriétés soient découvertes après la mise sur le marché d'un médicament. Encore faut-il que ces nouvelles propriétés débouchent sur un marché suffisamment rentable pour le titulaire de l'AMM, afin d'investir dans les études et les ressources nécessaires au dépôt d'une nouvelle demande d'AMM dans une autre indication.

Les situations de prescriptions hors AMM sont donc des situations d'impasses thérapeutiques, ainsi, il convient aux principaux acteurs que sont : le médecin, le pharmacien et le patient de travailler ensemble. Il est absolument nécessaire d'informer le patient sur les bénéfices attendus mais aussi les risques. Le médecin doit toujours se baser sur un bon niveau de preuves. Face à ces prescriptions, le pharmacien doit effectuer ses propres recherches bibliographiques en se basant notamment sur les recommandations, les accords entre professionnels de santé, si l'AMM est disponible dans un autre pays ou non etc. Seul un danger pour le patient peut motiver le refus de délivrance.

La pharmacovigilance a également un rôle important à jouer dans le suivi de la tolérance, la description des situations à risque et dans l'adaptation par rapport aux nouvelles données acquises.

En résumé, les prescriptions hors AMM doivent rester exceptionnelles mais elles sont toutefois essentielles face à certaines situations cliniques. Les situations de RTU sont trop peu nombreuses, il serait alors plus facile de proposer une adaptation des lois en vigueur afin d'encadrer les prescriptions hors AMM justifiées, qui seraient conformes aux données acquises de la science, qui pourrait donc conduire à un remboursement par l'assurance maladie. A l'inverse, il faudrait cesser les prescriptions hors AMM injustifiées qui font courir un risque important au patient. Bien au-delà de ça, elles représentent un coût colossal direct et indirect par le biais des effets iatrogéniques qu'elles induisent.

## Bibliographie

1. Médicament (développement du) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>
2. De l'idée au produit : genèse d'un médicament [Internet]. calameo.com. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/books/002049284cd37238d2f0b>
3. Enquête sur le Mediator (2011) [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.igas.gouv.fr/spip.php?article162>
4. Fournier A, Zureik M. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(4):343-51.
5. Hill C. Mortalité attribuable au benfluorex (Mediator®). *La Presse Médicale*. 2011;40(5):462-9.
6. Affaire Mediator : 1 078 dossiers d'indemnisation validés par l'Oniam [Internet]. *Le Quotidien du médecin*. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/affaire-mediator-1-078-dossiers-dindemnisation-valides-par-loniam>
7. Duhault J, Malen C. Effect of a fenfluramine derivative (S 992) on lipid and sugar metabolism. *Amphetamines and related compounds*. 1970;619-26.
8. Sabin B. L'évaluation du bon usage du médicament en France: définitions, enjeux et méthodes en pharmaco-épidémiologie. :68.
9. La réforme du système du médicament, enfin (Rapport) [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-15.html>
10. Prononcé le 15 janvier 2011 - Conférence de presse de M. Xavier Bertrand, ministre du travail, de l'em | *Vie publique.fr* [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/discours/180974-conference-de-presse-de-m-xavier-bertrand-ministre-du-travail-de-lem>
11. Médicament - Sénat [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/dossier-legislatif/pjl11-005.html>
12. Cahier+thématique+2+-+La+loi+relative+au+renforcement+de+la+sécurité+sanitaire+du+médicament.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/10427/150713/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+2+-+La+loi+relative+au+renforcement+de+la+s%C3%A9curit%C3%A9+sanitaire+du+m%C3%A9dicament.pdf>
13. Section 1 : Médecins (Articles L162-2 à L162-5-14) - *Légifrance* [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006741340/2004-08-17/>

14. Article 39 - Charlatanisme [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-39-charlatanisme>
15. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000029354480/2014-08-10/>
16. Paragraphe 4 : Règles à observer dans les relations avec le public. (Articles R4235-61 à R4235-67) - Légifrance [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006913718/2004-08-08/>
17. Liste des spécialités faisant actuellement l'objet d'une RTU - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 27 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/(offset)/1)
18. Le programme d'accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes (AcSé) - Essais cliniques et thérapies ciblées [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees/L-acces-securise-aux-therapies-ciblees-AcSe>
19. Utilisation du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance - Point d'information (actualisation juin 2012) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-du-baclofene-dans-le-traitement-de-l-alcool-d-dependance-Point-d-information-actualisation-juin-2012>
20. Résumé des caractéristiques du produit - BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=R>
21. Fiche info - TOPIRAMATE ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67515484>
22. Solé G. Mode d'emploi des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) - Objectifs et principe de fonctionnement. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2018;34:23-5.
23. [etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf)
24. Prescription et délivrance de médicaments hors AMM [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2020 [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/prescription-delivrance-medicaments-amm>

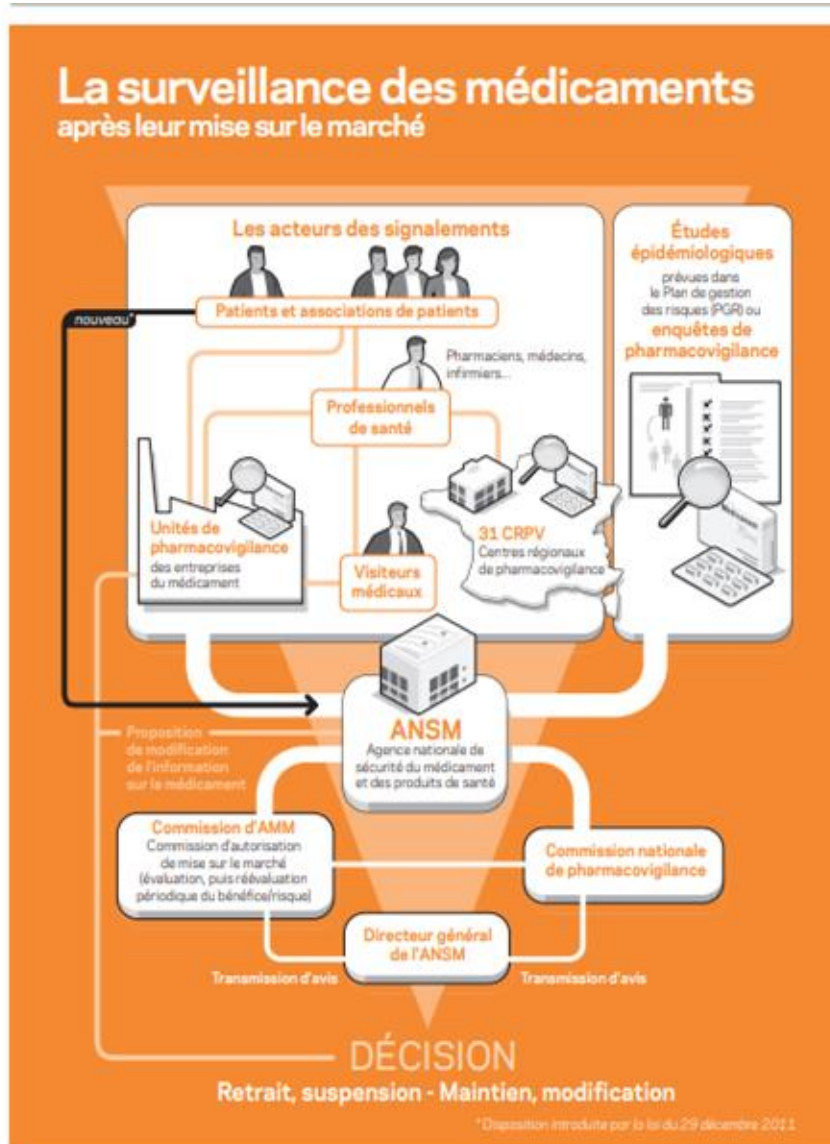
25. Prescription et délivrance de médicaments hors autorisation de mise sur le marché : le CNOM et le CNOP rappellent dans un document conjoint la responsabilité du prescripteur et du dispensateur - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Prescription-et-delivrance-de-medicaments-hors-autorisation-de-mise-sur-le-marche-le-CNOM-et-le-CNOP-rappellent-dans-un-document-conjoint-la-responsabilite-du-prescripteur-et-du-dispensateur?fbclid=IwAR2zag-Ngy1lrBMNHmnLEpz4EfZBW9iySwJ6ZFg2v95TpnK88QORbnMxsZ0>
26. Décret no 95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale - Légifrance [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000555170/>
27. Article 40 - Risque injustifié [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. 2019 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-patients-art-32-55/article-40-risque-injustifie>
28. Paragraphe 1 : Participation à la protection de la santé. (Articles R4235-47 à R4235-51) - Légifrance [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006913703/2004-08-08/>
29. Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre M-P, Chatelain C, Queneau P, et al. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 2018;202(8-9):1749-82.
30. Cytotec (misoprostol) : arrêt de commercialisation à compter du 1er mars 2018 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-a-compter-du-1er-mars-2018-Communiqué>
31. CYTOTEC (misoprostol) : arrêt de commercialisation prévu le 1er mars 2018 [Internet]. VIDAL. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22282/cytotec\\_misoprostol\\_arret\\_de\\_commercialisation\\_prevu\\_le\\_1er\\_mars\\_2018/](https://www.vidal.fr/actualites/22282/cytotec_misoprostol_arret_de_commercialisation_prevu_le_1er_mars_2018/)
32. ANDROCUR et génériques (cyprotérone) : point d'information de l'ANSM sur le risque de méningiome [Internet]. VIDAL. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/22837/androcure\\_et\\_generiques\\_cyproterone\\_point\\_d\\_information\\_de\\_l\\_ansm\\_sur\\_le\\_risque\\_de\\_meningiome/](https://www.vidal.fr/actualites/22837/androcure_et_generiques_cyproterone_point_d_information_de_l_ansm_sur_le_risque_de_meningiome/)
33. IPP en France : une utilisation très importante, pas toujours en adéquation avec les recommandations (étude de l'ANSM) [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/23058/ipp\\_en\\_france\\_une\\_utilisation\\_tres\\_importante\\_pas\\_toujours\\_en\\_adequation\\_avec\\_les\\_recommandations\\_etude\\_de\\_l\\_ansm/](https://www.vidal.fr/actualites/23058/ipp_en_france_une_utilisation_tres_importante_pas_toujours_en_adequation_avec_les_recommandations_etude_de_l_ansm/)
34. Pédiatrie : les prescriptions hors AMM, une réalité persistante en France (étude) [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur:

[https://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie\\_les\\_prescriptions\\_hors\\_amm\\_une\\_realite\\_persistante\\_en\\_france\\_etude/](https://www.vidal.fr/actualites/15099/pediatrie_les_prescriptions_hors_amm_une_realite_persistante_en_france_etude/)

35. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse Drug Reactions in Children—A Systematic Review. PLoS One [Internet]. 5 mars 2012 [cité 1 nov 2020];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293884/>
36. Résumé des caractéristiques du produit - DOXYLAMINE ARROW CONSEIL 15 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64741955&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
37. inc D. Nouvelles données sur le traitement des nausées et vomissements de la grossesse présentées lors de l'assemblée annuelle sur la grossesse de la Society for Maternal-Fetal Medicine [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.prnewswire.com/fr/communiqués-de-presse/nouvelles-données-sur-le-traitement-des-nausées-et-vomissements-de-la-grossesse-présentées-lors-de-l'assemblée-annuelle-sur-la-grossesse-de-la-society-for-maternal-fetal-medicine-191293271.html>
38. Embarazo & Náuseas [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.embarazoynauseas.com.ar/nve-052.html>
39. Cariban [Internet]. Inibsa. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://inibsa.com/en/inibsa-gynecology/treatment\\_nausea\\_pregnancy-en/](https://inibsa.com/en/inibsa-gynecology/treatment_nausea_pregnancy-en/)
40. Eskenazi B, Bracken MB. Bendectin (Debendox) as a risk factor for pyloric stenosis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1982;144(8):919-24.
41. Golding J, Vivian S, Baldwin late J. Maternal anti-nauseants and clefts of lip and palate. Human toxicology. 1983;2(1):63-73.
42. Lasagna L. The chilling effect of product liability on new drug development. The Liability maze: the impact of liability law on safety and innovation. 1991;334:33.
43. Einarson TR, Leeder JS, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. Drug Intelligence & Clinical Pharmacy. 1988;22(10):813-24.
44. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. Teratology. 1994;50(1):27-37.
45. Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects II: Ecological analyses. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2003;67(2):88-97.
46. Geiger CJ, Fahrenbach DM, Healey FJ. Bendectin in the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 1959;14(5):688-90.
47. Magee LA, Mazzotta P, Koren G. Evidence-based view of safety and effectiveness of pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy (NVP). American journal of obstetrics and gynecology. 2002;186(5):S256-61.

48. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):571. e1-571. e7.
49. <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxylamine> [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=doxylamine>
50. de Santé HA. Comment mieux informer les femmes enceintes. *Recommandations pour les professionnels de santé*. 2005;25-70.
51. COVID-19 : sécurisation de l'accès à PLAQUENIL et KALETRA pour les patients chroniques [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/24544/covid\\_19\\_securisation\\_de\\_l\\_acces\\_a\\_plaquenil\\_et\\_kaletra\\_a\\_pour\\_les\\_patients\\_chroniques/](https://www.vidal.fr/actualites/24544/covid_19_securisation_de_l_acces_a_plaquenil_et_kaletra_a_pour_les_patients_chroniques/)
52. COVID-19 et hydroxychloroquine : les recommandations du HCSP [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/24541/covid\\_19\\_et\\_hydroxychloroquine\\_les\\_recommandations\\_du\\_hcsp/](https://www.vidal.fr/actualites/24541/covid_19_et_hydroxychloroquine_les_recommandations_du_hcsp/)
53. Résumé des caractéristiques du produit - RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solutions à diluer injectables en ampoules - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63523836&typedoc=R#RcpPropPhar> macodynamiques
54. RIVOTRIL (clonazépam) : dérogation pour une prescription hors AMM en situation palliative, par tout médecin [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/25036/rivotril\\_clonazepam\\_derogation\\_pour\\_une\\_prescription\\_hors\\_amm\\_en\\_situation\\_palliative\\_par\\_tout\\_medecin/](https://www.vidal.fr/actualites/25036/rivotril_clonazepam_derogation_pour_une_prescription_hors_amm_en_situation_palliative_par_tout_medecin/)
55. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie)
56. Décret n° 2020-548 du 11 mai 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041865329/2020-05-14/>
57. pharmacies.fr LM des. Pourquoi rencontre-t-on des prescriptions de Xatral chez la femme ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 2861 du 25/12/2010 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2861/pourquoi-rencontre-t-on-des-prescriptions-de-xatral-chez-la-femme.html>

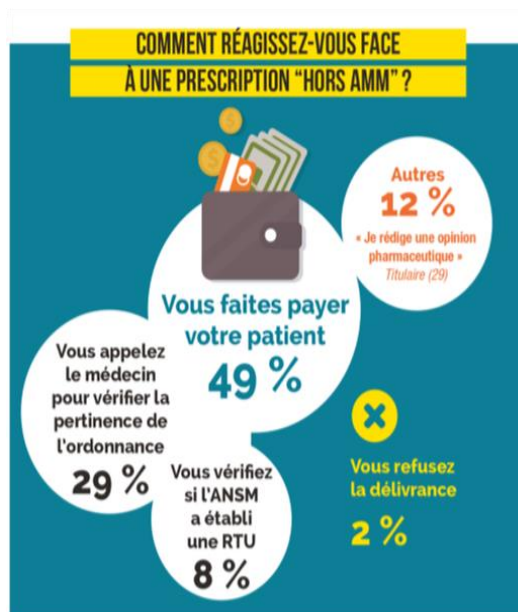
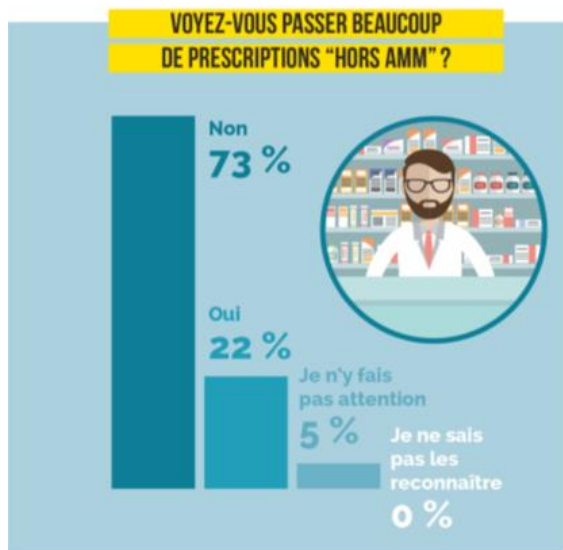
58. avis\_has\_art56\_sep\_vf.pdf [Internet]. [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/avis\\_has\\_art56\\_sep\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/avis_has_art56_sep_vf.pdf)
59. \*Antiémétiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>
60. Koren G, Maltepe C. 31: Preemptive Diclectin therapy for the management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2013;208(1):S20.
61. Leclerc J, Sanctuaire A, Boivin-Cyr AA, Cloutier K. Nouvelles recommandations pour la prise en charge des nausées et vomissements de la grossesse. *Perspective infirmière*. 2017;14(4):36-41.



La surveillance des médicaments après leur mise sur le marché(12)



D'après les résultats parus dans la revue PHARMA en avril 2017 (n° 141), réalisée auprès de pharmaciens d'officine. Cette étude a été menée auprès de 343 pharmacies du 28 février au 09 mars 2017 :



## UN ENCADREMENT FORT DES ORDONNANCES

### "HORS AMM" EST-IL NÉCESSAIRE ?



## COMMENT FACILITER LE TRAITEMENT

### DES PRESCRIPTIONS "HORS AMM" ?



En accélérant  
la surveillance  
des abus  
**29 %**

En demandant  
au médecin de  
préciser sur  
l'ordonnance la  
pathologie ou  
affection traitée  
**49 %**

**26 %**  
En laissant le  
mot de la fin au  
pharmacien,  
expert en  
médicament

**13 %**  
Autres

« Une instance arbitrale composée de  
médecins et de pharmaciens »  
*Titulaire (56)*

« En nous donnant un accès au  
dossier médical des patients »  
*Titulaire (63)*

## DANS VOTRE OFFICINE...

L'équipe est invitée à contacter  
le médecin prescripteur au  
moindre doute  
**58 %**



Une vigilance  
particulière est  
accordée aux  
prescriptions  
"Hors AMM"

**33 %**

Les médicaments bénéficiant d'une  
RTU sont affichés en back-office

**4 %**

« La décision est collégiale »  
*Titulaire (44)*

Autres

**18 %**

« L'équipe est formée régulièrement  
et connaît ces molécules ayant  
une AMM restreinte » *Titulaire (83)*

**Document commun issu de l'Ordre des pharmaciens et de l'Ordre des médecins rappelant le cadre légal de la dispensation et de la prescription Hors AMM, établi en septembre 2020 :**



**FICHE PRATIQUE**

## La prescription et délivrance de médicaments hors AMM

Ce document, fruit d'un travail réalisé en commun entre le Conseil national de l'Ordre des médecins et le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens, a pour but d'apporter toutes les informations utiles aux professionnels, amenés à prescrire ou dispenser des médicaments hors autorisation de mise sur le marché (hors AMM).

### **QUELQUES CHIFFRES**

Académies de médecine et de pharmacie (novembre 2018)

- 20 % : proportion globale des prescriptions hors AMM sur l'ensemble des prescriptions
- 80 % : proportion des prescriptions hors AMM en pédiatrie hospitalo-universitaire
- 34 % : proportion des prescriptions hors AMM en gériatrie dans le traitement de la douleur

### **DÉFINITION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)**

**L'AMM est obligatoire** pour qu'un laboratoire pharmaceutique commercialise une spécialité pharmaceutique. Elle est octroyée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'EMA) ou nationales (ANSM) sur la base des données de qualité pharmaceutique et si le rapport bénéfices/risques est jugé favorable dans l'indication revendiquée.

L'AMM est accompagnée du RCP (précisant les indications thérapeutiques validées, la posologie, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables...), de la notice pour le patient reprenant l'essentiel des informations du RCP, et de l'étiquetage qui précise les informations nécessaires pour identifier le médicament (dénomination, composition, date de péremption, conditions de conservation...).

### **MÉDECINS-PHARMACIENS**

Le dialogue entre médecins et pharmaciens doit être favorisé et fortement conseillé en cas de prescription et délivrance hors AMM.

### **LA RÈGLE**

#### **MÉDECINS**

**Le médecin bénéficie d'une liberté de prescription** mais doit la limiter à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins (article 8 et 40 du code déontologie et article L.162-2 du Code de la sécurité sociale – CSS).

**De façon générale, le médecin doit prescrire un médicament dans son AMM et dans l'intérêt du patient!** Des exceptions à cette règle existent toutefois (article L.5121-12-1 CSP) : ATU<sup>1</sup> ou RTU<sup>2</sup>.

#### **PHARMACIENS**

La dispensation est l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et des conseils nécessaires au bon usage des médicaments (arrêté du 28 novembre 2016 et article R.4235-48 CSP).

### **LA PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE HORS AMM EST-ELLE LÉGALE ?**

#### **MÉDECINS**

En l'absence d'ATU ou de RTU délivrée par l'ANSM et seulement si **L'INTÉRÊT DU PATIENT LE COMMANDE**. La prescription hors AMM est prévue par le code de la santé publique (article L.5121-12-1 CSP). Elle doit demeurer exceptionnelle.

#### **PHARMACIENS**

La dispensation hors AMM est légale et reste sous la responsabilité du pharmacien.

### **DANS QUELLES CONDITIONS SUIS-JE EN DROIT DE PRESCRIRE/DÉLIVRER HORS AMM ?**

#### **MÉDECINS**

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

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

#### **PHARMACIENS**

La prescription hors AMM présente un risque accru et implique une vigilance renforcée lors de son analyse pharmaceutique.

Ces demandes doivent être analysées au cas par cas et un contact avec le prescripteur est fortement conseillé. Si l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser la dispensation tout en informant immédiatement le prescripteur de son refus et en le mentionnant sur l'ordonnance (article R. 4235-61 CSP).

### **QUELLES SONT MES OBLIGATIONS VIS-À-VIS DE MON PATIENT ?**

#### **MÉDECINS**

Le médecin a une obligation d'information

**RENFORCÉE, il doit informer son patient :**

- de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM,
- de l'absence d'alternative thérapeutique à bénéfice équivalent,
- des risques encourus et des bénéfices potentiels,
- de l'absence de prise en charge du produit de santé prescrit par l'Assurance maladie (article L.162-4 et L.162-1-7 C.S.S).

#### **PHARMACIENS**

Les obligations du pharmacien sont renforcées :

- il informe le patient de la posologie, du mode d'administration, du moment de prise et de la durée du traitement;
- il conseille le patient sur le bon usage des médicaments, souligne les précautions d'emploi et alerte sur les mises en garde, attire l'attention du patient sur les effets indésirables et sur la possibilité d'interactions avec des médicaments d'automédication (Bonnes pratiques de dispensation).

### **QUELLES SONT MES OBLIGATIONS DOCUMENTAIRES AU REGARD DE LA RÉGLEMENTATION ?**

#### **MÉDECINS**

Les obligations du médecin sont renforcées en cas de prescription hors AMM. **Il doit veiller à :**

- porter la mention « Hors AMM » sur l'ordonnance (articles L.5121-12-1 CSP, L.162-4 et L.162-1-7 C.S.S),
- tracer dans le dossier patient les raisons pour lesquelles il a choisi d'avoir recours à une prescription hors AMM (article L.5121-12-1 CSP).

#### **PHARMACIENS**

La rédaction d'une intervention pharmaceutique est conseillée lorsque le pharmacien identifie un problème mettant en jeu l'efficacité ou la sécurité du traitement. Elle permet la formalisation écrite de l'analyse pharmaceutique et sa transmission éventuelle au prescripteur (Bonnes pratiques de dispensation).

La traçabilité des échanges avec le prescripteur est essentielle (appel téléphonique, messagerie sécurisée).

### **MA RESPONSABILITÉ PEUT-ELLE ÊTRE ENGAGÉE ?**

#### **MÉDECINS**

**La prescription est un acte médical qui engage la responsabilité de son auteur.**

La justification de la prescription hors AMM devra être apportée par tout moyen.

Le médecin ne peut proposer aux patients des thérapeutiques insuffisamment éprouvées (article R.4127-39 CSP) ou leur faisant courir un risque injustifié (article R.4127-40 CSP).

En cas de renouvellement de prescription, la responsabilité du médecin est engagée. Le médecin doit s'assurer de l'intérêt de la prescription hors AMM pour son patient avant son renouvellement, dans les mêmes conditions que celles exposées ci-dessus.

#### **PHARMACIENS**

La responsabilité civile, pénale et disciplinaire est engagée, comme pour toute dispensation.

1. ATU : autorisation temporaire d'utilisation  
2. RTU : recommandation temporaire d'utilisation

## **L'utilisation hors AMM des alphabloquants urinaires chez la femme :**

Les alphabloquants urinaires (alfuzosine, tamsulosine, doxazosine...) sont utilisés en première intention dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. En effet, ces derniers vont alors bloquer les récepteurs alpha-1, ce qui va entraîner la relaxation du col vésical et des fibres musculaires lisses de la vessie. Le passage de l'urine est ainsi facilité.

On rencontre parfois des prescriptions hors AMM d'alfuzosine chez la femme à la posologie de 2.5 mg deux fois par jour.

## **Pourquoi rencontre-t-on des prescriptions de Xatral chez la femme ?**

### **Thérapeutique**

L'utilisation de Xatral (alfuzosine) et des autres alpha-1-bloquants chez la femme est une indication hors AMM.

La particularité du bas appareil urinaire est sa double innervation sympathique et parasympathique.

Les récepteurs alpha-adrénergiques du système sympathique sont situés au niveau du col vésical et de l'urètre proximal. Pendant le remplissage vésical, ces récepteurs concourent à la fermeture du col vésical et à l'augmentation du tonus urétral.

Un urètre hyperactif ou qui ne se décontracte pas chez une femme peut causer des symptômes obstructifs (trouble de la miction, miction lente à venir, débit urinaire faible, rétention urinaire, etc.) et irritatifs (mictions impérieuses et fréquentes) avec des infections urinaires récidivantes souvent associées.

La prescription d'un alpha-1-bloquant est une des possibilités thérapeutiques. Xatral est le médicament le plus utilisé dans cette indication (soit Xatral 2,5 mg à la dose de 1 à 2 comprimés par jour, soit Xatral LP 10 mg, 1 comprimé par jour). Il convient de respecter les mêmes contre-indications et précautions d'emploi que chez l'homme.

### **L'utilisation hors AMM de l'alfuzosine chez la femme(57)**

Par ailleurs, en 2010, l'HAS a émis un avis favorable sur la prise en charge dérogatoire en cas de prescription hors AMM d'un alphabloquant pour les troubles de la vidange vésicale chez les patients (hommes et femmes) atteints de SEP.(58)

Il est à noter également qu'à l'hôpital, les alphabloquants urinaires sont utilisés hors du cadre de leur AMM dans le traitement adjuvant au sondage vésical chez la femme, dans le but de favoriser la reprise mictionnelle au retrait de la sonde.

On peut retrouver également l'utilisation hors AMM en France des alphabloquants urinaires dans le but de faciliter l'expulsion des calculs rénaux. Cette pratique reste préconisée par les recommandations 2016 de l'European Association of Urology.

[REDACTED]

[REDACTED]

N° Sécurité Sociale : [REDACTED]



LA MADELEINE, le 19 octobre 2020

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée (Liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)

- 1/ Acide folique (SPECIAFOLDINE 5MG CPR 20)  
1 comprimé par jour - QSP 30 jours
- 2/ Alfuzosine (XATRAL 2.5MG CPR 30)  
1 comprimé 3 fois par jour à avaler entier avec un verre d'eau - QSP 30 jours
- 3/ Potassium chlorure (DIFFU-K 600MG GELULE 40)  
1 gélule 3 fois par jour - QSP 30 jours
- 4/ Acide acétylsalicylique (KARDEGIC 75MG SACHET 30)  
1 sachet par jour à dissoudre dans un grand verre d'eau - QSP 30 jours
- 5/ Baclofène (LIORESAL 10MG CPR SECABLE 50)  
2 comprimés par jour au cours des repas avec un verre d'eau - QSP 30 jours  
A RENOUELER 2 FOIS
- 6/ RENTRYL BOOSTER BOISS CHOCOLAT 4  
1/jour - QSP 15 jours

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

- 7/ Mélatonine (CIRCADIN 2MG CPR LP 30)  
1 comprimé 1 fois par jour 1 à 2 heures avant le coucher et après le repas - QSP 30 jours
- 8/ Rabéprazole sodique (PARIET 20MG CPR 28)  
1 comprimé le matin avant le petit-déjeuner à avaler entier sans mâcher ni croquer - QSP 30 jours
- 9/ Alginate de sodium + bicarbonate de sodium (GAVISCON SUSP BUV SACHET 10ML 24)  
1 sachet 3 fois par jour après les repas et si besoin au coucher - QSP 30 jours  
A RENOUELER 2 FOIS

» 9 lignes de prescriptions

Ordonnance anonymisée d'une patiente traitée par alphabloquant urinaire

## **L'utilisation hors AMM de la chlorpromazine (Largactil) dans le traitement des NVG :**

La chlorpromazine fait partie de la classe des antipsychotiques neuroleptiques possédant des propriétés antidopaminergiques. Elle est utilisée chez l'adulte pour traiter les états psychotiques aigus et chroniques comme la schizophrénie, les psychoses ou encore les hallucinations chroniques.

Pour rappel, les nausées et les vomissements sont dues à l'émergence de différents stimuli en provenance du nerf vague (X) et du nerf glossopharyngien (IX), du système vestibulaire (mouvements), du cortex (odeurs, douleurs, anxiété) et de la trigger-zone chémoréceptrice. Ces derniers vont alors envoyer des signaux au niveau du centre de vomissement.(59)

Les neurotransmetteurs concernés vont agir par le biais de différents récepteurs dont ; les récepteurs cholinergiques, de la dopamine (D2), de l'histamine (H1), de la sérotonine (5HT3) et de la substance P (NK1).

La chlorpromazine est donc utilisée par son action antidopaminergique à action périphérique forte.

Elle est alors prescrite hors AMM dans les NVG et n'est pas déconseillée par le CRAT. De plus, des études ont montré qu'il n'y avait aucune augmentation du risque de malformations durant la grossesse(47). Cependant, il a été constaté que lors d'une prise à haute dose lors du troisième semestre de grossesse, des symptômes de type extrapyramidal et atropinique peuvent parfois apparaître chez le nouveau-né dans les premiers jours de vie.(60).

Médicaments (classe thérapeutique)	Doses	Effets indésirables à surveiller	Recommandations
<b>1<sup>re</sup> intention</b>			
Pyridoxine (vitamine B6)	10 à 25 mg p.o. ou i.v., t.i.d. (ajustable selon la sévérité des symptômes) Dose max. : 200 mg/jour	L'un des antiémétiques qui semblent causer le moins d'effets indésirables	Sécuritaires dans le contexte de la grossesse Administres à titre préventif en début de grossesse, la doxylamine et la pyridoxine peuvent être efficaces pour réduire les NVG chez les femmes à risque élevé
Doxylamine (10 mg) en association à la pyridoxine (10 mg) (Antihistaminique antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> )	Nausées légères 2 co. p.o., au coucher Nausées modérées 1 co. p.o., le matin, 1 co. l'après-midi et 2 co. au coucher Dose max. : 8 co./jour	Somnolence et sécheresse buccale	
<b>2<sup>e</sup> intention</b>			
Dimenhhydrinate (Antihistaminique, antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> )	50 à 100 mg p.o., i.r. ou i.v., q4-6h Dose max. en association avec 4 co. de doxylamine/pyridoxine : 200 mg Dose max. en utilisation seule : 400 mg	Somnolence et sécheresse buccale	Sécuritaires dans le contexte de la grossesse Administres pour traiter les phases aiguës ou chroniques
<b>3<sup>e</sup> intention</b>			
Métoclopramide (Antagonistes des récepteurs de la dopamine)	5 à 20 mg p.o. ou i.v., q.i.d. Dose max. : 80 mg/jour	Somnolence et effets extrapyramidaux : - Dystonie aiguë - Akathisie - Dyskinésie Limiter le traitement à 12 semaines consécutives pour prévenir la survenue de dyskinésie tardive	Un antihistaminique antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> , pourrait être utilisé en association pour contrer les effets extrapyramidaux Peut être utilisé à tous les trimestres de la grossesse
Chlorpromazine (Antagonistes des récepteurs de la dopamine)	10 à 25 mg p.o., q4-6h, ou 25 à 50 mg i.m., q4h	Somnolence et effets extrapyramidaux : - Dystonie aiguë - Akathisie - Dyskinésie	Sécuritaires dans le contexte de la grossesse Peuvent être administrés en traitement d'appoint contre les NVG
Prochlorpérazine (Antagonistes des récepteurs de la dopamine)	5 à 10 mg p.o., i.m. (injection profonde) ou i.v., q6-8h, ou 25 mg i.r., b.i.d.	Arrythmies cardiaques : vérifier l'allongement de l'intervalle QT, particulièrement lorsque la patiente le prend en association avec d'autres médicaments pouvant avoir cet effet	Un antihistaminique antagoniste des récepteurs H <sub>1</sub> , pourrait être utilisé en association pour contrer les effets extrapyramidaux
Prométhazine (Antagonistes des récepteurs de la dopamine)	12,5 à 25 mg p.o. ou i.v., q4-8h		
<b>4<sup>e</sup> intention</b>			
Ondansétron (Antagonistes sérotoninergiques 5-HT <sub>3</sub> )	4 à 8 mg p.o. ou i.v., q8-12h, PRN	Céphalées et constipation Vérifier l'allongement de l'intervalle QT, particulièrement lorsque la patiente le prend en association avec d'autres médicaments pouvant avoir cet effet  Une augmentation du risque de malformations cardiaques et de fentes palatines chez le fœtus a été soulevée lors de son utilisation au premier trimestre	Traitement de dernier recours, comme l'innocuité et l'efficacité pendant la grossesse sont contestées  Utiliser pour les cas réfractaires aux traitements reconnus comme sécuritaires  Aucune donnée d'innocuité dans un contexte de grossesse n'est disponible pour les autres médicaments de cette classe thérapeutique (dolansétron et granisétron)

### Médicaments recommandés en ordre d'intention pour traiter les NVG(61)







DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : NOVI HAKSA INE : 0903018035

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12/12/2019 à 17 h 30 Amphithéâtre ~~curie~~ Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : DINE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 4/12/19

Signature :

Avis du président du jury

Nom : GRESSION

Prénom : Bernard

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :



Date : 11/12/2019

Signature :

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

S. Décaudin  
Le Doyen  
S. Décaudin  
B. DÉCAUDIN

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom : NOUI**  
**Prénom : Hakim**

**Titre de la thèse : Etats des lieux et réglementations actuelles des prescriptions hors AMM à l'officine après l'affaire Médiator**

**Mots-clés :** Hors AMM, Médiator, Loi Bertrand

---

**Résumé :** Afin d'être commercialisé, tout médicament doit faire l'objet d'une AMM (autorisation de mise sur le marché). Cette dernière est établie spécifiquement pour des indications thérapeutiques données, de posologie fixée, de fréquence d'utilisation et pour un groupe de patients bien défini. Au-delà de ces dispositions, la prescription est dite hors AMM. En témoigne le Médiator, un médicament initialement présenté comme antidiabétique mais qui fût prescrit massivement comme coupe faim et anorexigène. Cela donna lieu à un véritable scandale sanitaire en France et ce médicament a été retiré du marché en 2009. Deux ans après, Xavier Bertrand, ministre chargé de la santé à l'époque promulgua le 29 décembre 2011, une loi dite « loi Bertrand » relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament. Par le biais de cette loi, X.Bertrand promet un avant et un après Mediator en prévoyant un encadrement des prescriptions hors AMM en France. Cette thèse présente donc un état des lieux et les réglementations actuelles des prescriptions hors AMM, dix ans après cette affaire.

---

**Membres du jury :**

**Président : Pr GRESSIER Bernard**, Praticien hospitalier, Centre Hospitalier d'Armentières, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Directeur, conseiller de thèse : Pr DINE Thierry**, Praticien Hospitalier, Groupe Hospitalier Loos Haubourdin, Faculté de Pharmacie de Lille.

**Assesseurs : MAFTOUH Abdelghani**, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire de la Pharmacie Belle Croix à Quesnoy sur Deûle et **NIELOUD Mélanie**, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire de la Pharmacie Pompidou à La Madeleine.