

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 mars 2023
Par Mme LEFEBVRE Céleste**

**LA RESPONSABILITE DES ACTEURS DE SANTE ET DES PATIENTS
DANS LE BON USAGE DU MEDICAMENT.**

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse :

Mme PERROY Anne-Catherine
Docteur en pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Assesseur(s) :

Mr SERGHERAERT Éric
Docteur en pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Membre extérieur :

Mme ALAHYAN Nawal
Docteur en médecine
Médecin généraliste, Cabinet médical de la Lys (Comines)

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
------	-----	--------	------------------------

Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

A Madame PERROY, présidente et directrice de thèse,

Merci de me faire l'honneur d'être ma directrice et présidente de thèse. Un très grand merci pour votre aide tout au long de cette rédaction, pour vos conseils et vos commentaires. Merci aussi de m'avoir donné l'envie et la passion de travailler ce sujet qui m'est cher avec vos cours, que ce soit en 5^{ème} année mais aussi en année de Master AREIPS. Enfin, merci de m'avoir donné envie de travailler dans le domaine des affaires réglementaires.

A Mr SERGHERAERT et Mme ALAHYAN, membres du jury,

Merci d'avoir accepté de vous joindre à mon jury.

Monsieur Sergheraert, merci de m'avoir énormément enseigné lors du master AREIPS, de m'avoir aussi laissé avoir une voix dans les nombreux débats et mock-trials que nous avons pu faire lors de ce master. Il est évident aujourd'hui que cela a eu un impact dans ma vie professionnelle et je vous en remercie.

Madame Alahyan, lors de nos nombreuses conversations sur mon sujet de thèse, merci de me montrer un autre point de vue qui est celui du médecin. Merci pour ton soutien et toute ton aide. Merci d'être toujours joyeuse et de bonne humeur !

A la faculté de pharmacie de Lille,

Merci à tous les professeurs de la faculté et Madame Allorge, Doyenne de la faculté, pour tous ces enseignements qui n'ont fait que me renforcer dans mon choix de profession. Merci à mes professeurs de Master 2, Madame Perroy, Monsieur Sergheraert, Monsieur Hugues et Monsieur Dhanani, de m'avoir appris énormément et merci d'avoir rendu cette année exceptionnelle, même en distanciel !

A Mme Marcelot,

Merci de m'avoir accueillie à bras ouvert dans votre équipe et de m'avoir fait découvrir le monde des affaires réglementaires. Merci aussi de m'avoir donné l'opportunité de visiter le département de la Loire Atlantique. Et enfin, merci de toujours garder contact!

To Mr Geis and Mr Rizvi,

To Mister Geis, thank you for welcoming me to your team in Germany despite the Covid crisis. I am thankful for everything I have been able to learn and discover by working with you.

To Mister Rizvi, thank you for training me and for your many wise advice and your great attitude.

A mes parents,

Merci d'avoir été présent tout au long de mes études, dans les moments compliqués comme dans les moments de joies. Merci d'avoir toujours cru en moi et en ma réussite et merci pour votre amour. Merci maman d'avoir pris le temps de relire ma thèse et de m'avoir aidé à trouver les mots. Merci papa pour ton soutien, et de m'avoir ramené des pâtisseries pour le courage. Mais surtout, merci de m'avoir inspiré mon sujet de thèse... !

A mes frères et sœurs,

Merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études et mêmes plus. Merci de ne pas avoir (trop) râlé quand je vous parlais de mes études. Merci à Cédric et Virginie, pour votre enthousiasme lorsque vous m'écoutez déblatérer au sujet de la pharmacie. Merci à toi, Clément, pour nos sessions Lego pendant lesquelles je pouvais décompresser. Merci à Manon et Yves pour nos appels, votre bienveillance et votre attention ainsi que vos conseils... Parce qu'évidemment, vous n'auriez « pas fait comme ça » !

A ma famille,

Tout simplement, merci d'être là, de répondre présent à chaque occasion. Merci pour votre gentillesse et votre joie de vivre. Merci d'avoir sur m'apporter confiance et écoute à tous les moments.

A Yohan,

Merci d'être toi et de m'accompagner dans mes folies. Merci de ton soutien dans tous les aspects de ma vie. Merci pour ta sérénité, qui aide énormément à mon stress et mon anxiété de tous les jours. Merci pour tous nos débats au sujet du bon usage du médicament, et de me préparer aux potentielles questions de mon jury !

A mes amis,

A Camille, depuis notre rencontre en PACES, on ne s'est plus lâchée, et je t'en remercie. Merci d'avoir toujours été à mes côtés pour tout et n'importe quoi (et merci à Clément de m'avoir supporté en conséquence !).

A mes amis pharmaciens, Amandine, Lucile, Océane, Ludovic, Jean-Baptiste, Corentin, Julien, Joshua, Alexis, Alexandre, Hugo, Yann, Elise, Marion, Claire, Florian merci pour toutes ces années de pleurs et de rires. Mais surtout, merci pour les années à venir !

A Suzanne, merci pour nos 27 ans passés d'amitié, tout simplement.

To my colleagues,

To Matthew, thank you for always being here, for our many calls and much laughter. Thank you for being such a great colleague and friend.

To Sarah and Nadja, your good mood and joy of living is contagious, I thank you for this. Thank you for making our job easier to do because of that. Thank you for showing the ropes and tricks of the complicated world that is Swissmedic Regulation!

To Marine, needless to say, you have been my mentor. Thank you for everything that I've learn with you, and for your ongoing happiness.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	11
TABLE DES MATIERES.....	15
ABREVIATIONS.....	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	19
INTRODUCTION	21
PARTIE I : Cadre réglementaire, responsabilités des différents acteurs et perception des patients	23
1. Définitions.....	23
A - Le bon usage.....	23
B - Usage conforme, non conforme et usage hors AMM	25
C - Mésusage	26
D - Autres notions	27
2. Cadre réglementaire.....	28
A - Bon usage dans le cadre de l'obligation de suivi.....	29
B - Bon usage au-delà de l'obligation de suivi.....	30
3. Les acteurs de la santé et leur responsabilité.....	31
A - Autorité de santé – l'ANSM.....	31
B - Industries pharmaceutiques.....	32
C - Pharmaciens d'officine / hospitalier	33
D - Médecins.....	35
4. Quelques chiffres pour illustrer la perception du médicament et du bon usage.....	37
A - Chiffres sur le bon usage du médicament.....	37
B - Chiffres sur la confiance des Français	39
C - Chiffres sur les hospitalisations.....	41
PARTIE II – Causes et conséquences d'un non bon usage du médicament	41
1. Illustration par des exemples.....	42
A - Affaire du médiateur	42
B - Exemple du non bon usage des benzodiazépines	43
C - Exemple d'un non bon usage approprié – le Baclofène	45
2. Causes d'un non bon usage du médicament.....	46
A - Internet, les médias et les fake news	46
B - Erreurs humaines – erreur médicamenteuse	50
C - Usage récréatif – usage détourné	52

3.	Conséquences du non bon usage.....	55
A -	Conséquences sanitaires.....	55
B -	Conséquences sociales.....	57
C -	Conséquences économiques.....	58
PARTIE III – Analyse des solutions mises en place en France et comparaison avec l’international		61
1.	Solutions apportées en France	61
A -	Loi Bertrand, modification du cadre juridique et réglementaire	61
B -	Création du comité de Bon Usage par les industries pharmaceutiques.....	63
C -	Encadrement du non bon usage approprié	66
D -	Recommandations sur la publicité	70
E -	Recommandation de Bonnes Pratiques.....	72
F -	La pharmacovigilance et addictovigilance	74
G -	Les solutions contre les fake news et l’intérêt des réseaux sociaux	76
H -	Les sanctions en cas de non-respect des obligations	79
2.	Comparaison avec un autre pays d’Europe et les USA.....	81
A -	Comparaison avec un autre pays d’Europe – l’Allemagne.....	82
B -	Comparaison avec les Etats Unis d’Amérique.....	85
3.	Synthèse et analyses des solutions mises en place en France.....	88
CONCLUSION		93
ANNEXE 1 : Guide de l’ANSM sur la déclaration des usages non conformes.....		95
ANNEXE 2 : Ligne directrices relatives à la détermination des sanctions financières		98
BIBLIOGRAPHIE.....		103

ABREVIATIONS

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP : Autorisation d'Accès Précoce
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et autres produits de santé
BfArM : Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BUM : Bon Usage du Médicament
CPC : Cadre de Prescription Compassionnel
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
CSS : Code de la Sécurité Sociale
DRESS : Direction de la Recherche des Etudes et de l'Evaluation des Statistiques
EMA : European Medicines Agency
FDA : Food and Drug Administration
FD&C Act : Food, Drug and Cosmetic Act
HAS : Haute Autorité de Santé
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INCa : Institut National du Cancer
LEEM : L'organisation professionnelle des entreprises du médicament
MAP : Mise Au Point
Ofma : Observatoire français des médicaments antalgiques
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTC : Over The Counter
PLFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
PUT : Plan d'Utilisation Thérapeutique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produits

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Schéma des différents usages non conformes.....	28
Figure 2 : Fréquence de prise de médicaments (source : LEEM - mars 2020).....	38
Figure 3 : Informations sur les conditions de prise (source : LEEM - mars 2020).....	38
Figure 4 : Interruption du traitement (LEEM - mars 2020)	39
Figure 5: Confiance dans les médicaments (source : LEEM - novembre 2019)	40
Figure 6: Confiance dans les interlocuteurs (source : LEEM - Novembre 2019)	40
Figure 7: Répartition des rumeurs, de la stigmatisation et des théories du complot liées au COVID-19 identifiées au cours de l'étude, 2020. (source : The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 103).....	49
Figure 8 : Exactitude factuelle des rumeurs, de la stigmatisation et des théories du complot liées aux causes de maladie, de maladie, de traitement et de contrôle du COVID-19 (source : The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 103)	50
Figure 9 : Les 10 premières substances actives faisant l'objet d'ordonnances suspectes en 2012 (source : résultats enquête OSIAP 2012 - ANSM).....	54
Figure 10: Récapitulatif des économies attendues des actions de l'Assurance Maladie en 2022 (source : rapport de Charges et Produits pour 2022 de l'Assurance Maladie).....	60
Figure 11 : Page de garde du signalement à l'ANSM (source : ANSM)	65
Figure 12 : : Arbre décisionnel de déclaration d'usage non-conforme d'un médicament à but thérapeutique approprié ou inapproprié (source : Usage non conforme des médicaments - Anne-Catherine Perroy).....	66
Figure 13 : Obligation du prescripteur dans l'accès précoce (source : Accès précoce et accès compassionnel : une refonte du système des ATU-RTU - Anne-Catherine Perroy).....	68
Figure 14 : les deux modalités de l'accès compassionnel (source : Accès précoce et accès compassionnel : une refonte du système des ATU-RTU - Anne-Catherine Perroy).....	69
Figure 15 : Législation française sur la publicité (source : La publicité en faveur des médicaments - Anne-Catherine Perroy).....	70
Figure 16 : Extrait du site internet de l'INCa (source : INCa)	73

Figure 17 : Part de marché des 10 premiers marchés pharmaceutiques nationaux dans le monde en 2021 (source : Statista)	82
Figure 18: Etude menée auprès de plus de 12 000 adultes âgés de 18 à 64 ans par pays. Lieux d'achat au cours des 12 derniers moi (source : Statista).....	83

INTRODUCTION

Il existe plusieurs causes pouvant être à l'origine d'un accident lié à un médicament, pouvant entraîner la responsabilité tant du professionnel de santé que de l'industriel, mais également mettre en question la responsabilité du patient.

Assurer un bon usage des médicaments constitue un enjeu majeur de santé publique. En effet, en plus d'être un enjeu important pour le patient tant les conséquences d'un non bon usage peuvent être graves, le bon usage entre dans un objectif de pertinence des soins. Il représente des économies non négligeables pour l'Assurance maladie.

Afin d'assurer le bon usage du médicament, il est donc important de définir et de comprendre le rôle de chaque professionnel de santé ainsi que celui du patient lui-même.

Effectivement, au fil des années, les rôles et responsabilités des professionnels de santé se sont progressivement définis et étendus, notamment en réponse à des crises sanitaires telles que l'affaire du Médiateur, par exemple. C'est également à la suite de ces incidents que les patients ont pris conscience de manière plus accrue de l'importance de la thématique du bon usage des médicaments.

Les origines d'un non bon usage sont nombreuses. Elles peuvent aller du mauvais dosage, d'une interaction médicamenteuse liée au mauvais jugement d'un professionnel de santé (erreur médicamenteuse) ou une erreur venant de la mauvaise interprétation du patient, jusqu'à un accident volontaire (tentative de suicide) ou une utilisation récréative par exemple.

Il y a de nombreux facteurs qui entrent en jeu dans le bon usage, tels que les réseaux sociaux, la désinformation, les médias...Etc. Mais les acteurs principaux restent les autorités de santé ainsi que les professionnels de santé. Ces acteurs ont acquis au fil des années des responsabilités afin de garantir la sécurité du médicament pour le patient. Beaucoup d'actions et de solutions ont été mises en place pour pallier les accidents liés aux médicaments. Avec la loi Bertrand par exemple, la liberté de prescriptions a été encadrée et les industries pharmaceutiques obligées à déclarer, aux autorités de santé, tout écart au bon usage du médicament.

Il est vrai que les médicaments ont largement contribué à l'amélioration de l'espérance de vie en France. Néanmoins, et malgré toutes ces solutions mises en place, le médicament reste un produit non anodin nécessitant un encadrement strict. En effet, les hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments (toutes causes confondues) sont en hausse depuis 10 ans.

Dans ce cadre-là, d'autres mesures devraient-elles voir le jour afin de sécuriser l'utilisation des médicaments ? La responsabilité des professionnels de santé et des patients peut-elle être mise en cause ? Et enfin, il y a-t-il des solutions plus efficaces à l'international ?

Pour présenter ce vaste sujet qui est le rôle des professionnels de santé et des patients dans le bon usage du médicament, nous aborderons en première partie le cadre réglementaire ainsi que la présentation des différents acteurs de santé (**Partie I**). En deuxième partie, nous verrons les causes et conséquences d'un non bon usage (**Partie II**). Enfin, en troisième et dernière partie, nous analyserons les solutions mises en place en France comparées à l'international (**Partie III**).

PARTIE I : Cadre réglementaire, responsabilités des différents acteurs et perception des patients

Dans cette première partie, nous poserons les bases afin de comprendre ce sujet complexe. En premier lieu, nous définirons les différents termes liés à l'usage des médicaments (1), puis nous établirons le cadre réglementaire du bon usage (2). En troisième partie, nous examinerons les responsabilités des différents acteurs de la santé (3) et nous finirons cette première partie par quelques chiffres illustrant la perception du médicament et du bon usage par les patients (4).

1. Définitions

Dans cette partie, nous verrons en premier lieu la définition du bon usage (A). Ensuite, nous définirons les termes d'usage conforme, d'usage non conforme et d'usage hors AMM (B). Afin de mieux définir les contours de la notion de hors AMM, nous verrons également la notion de mésusage (C) et rappellerons les notions d'erreur médicamenteuse et d'automédication (D).

A - Le bon usage

Le bon usage du médicament concerne différents domaines tels que celui de la prescription, la dispensation, l'administration et la surveillance d'un traitement médicamenteux. Le bon usage a pour but d'optimiser l'efficacité ainsi que de minimiser les risques d'un accident.

Ce concept pourrait être résumé à l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, administré par la bonne voie, pendant la bonne durée et au « bon » patient. Ceci représente la « règle des 5B » rappelée par la Haute Autorité de Santé (HAS). En revanche, le bon usage reste, aujourd'hui, un concept mal défini. En effet, sa définition législative reste partielle et son interprétation est différente selon les acteurs.

Aux termes de l'article L. 5121-14-3 du Code de la Santé Publique (CSP):
« *L'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le*

respect de son autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, de ses autorisations ou cadres de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-12 et L. 5121-12-1, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17.

Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »¹

Ainsi, d'après le CSP, on peut définir le bon usage comme le respect de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), de l'autorisation d'accès précoce (AAP) ou encore de l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) ou du cadre de prescription compassionnel (CPC). Le bon usage a été défini par la loi Bertrand pour obliger les industriels à suivre et déclarer les prescriptions hors AMM de leurs médicaments.

D'après l'article L. 161-37 du Code de la Sécurité Sociale (CSS), la HAS est chargée de : « 1 bis... *Elaborer ou mettre à jour des fiches sur le bon usage de certains médicaments permettant notamment de définir leur place dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion des médicaments anticancéreux pour lesquels l'Institut national du cancer élabore ou met à jour les fiches de bon usage.* » « 2 ... *Elle élabore ou valide également, dans des conditions définies par décret, un guide des stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces ainsi que des listes de médicaments à utiliser préférentiellement, à destination des professionnels de santé, après avis de l'Institut national du cancer s'agissant des médicaments anticancéreux* ».²

A partir de ces deux définitions, on pourrait dire que le bon usage est le respect de l'AMM. Toutefois, il arrive que la HAS donne des recommandations de bon usage différentes de l'AMM (par exemple prescription uniquement en seconde ligne de traitement alors que le RCP ne le mentionne pas), recommandations qui induisent

¹ « Article L5121-14-3 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

² « Article L161-37 - Code de la sécurité sociale - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

également des obligations sur les industriels, distinctes de l'obligation de déclaration à l'ANSM. On constate donc que la notion de bon usage est multiple.

B - Usage conforme, non conforme et usage hors AMM

Pour comprendre le bon usage et sa complexité, il est important de définir d'autres termes qui entourent ce sujet.

Il est donc important de définir l'usage conforme et le différencier de l'usage non conforme. En effet, l'usage conforme est, selon l'ANSM, l'usage entrant dans les indications du Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) du médicament. L'usage est conforme à l'AMM.

En revanche, un usage non conforme représente un usage « *non conforme à une autorisation (AMM, AAC, AAP, CPC, AIP)* »³. Cela est une utilisation considérée comme inappropriée si elle risque d'exposer le patient à un risque, potentiel ou avéré, et sans bénéfice thérapeutique corrélatif.

Le « off label use » ou « usage hors AMM » concerne une prescription en dehors des indications données par le RCP du médicament (différent dosage, différente voie d'administration ou différente indication...etc.).

Néanmoins, malgré le fait qu'il soit un usage non conforme, l'usage hors AMM a tout de même une certaine fonction lorsque celui-ci est approprié. Il permet notamment de soigner des maladies pour lesquelles il n'existe pas de traitement approprié. En effet, même en l'absence d'autorisation délivrée par l'ANSM ou l'Agence européenne du médicament (EMA) pour un usage particulier, le médecin peut prescrire « hors AMM » si l'intérêt de son patient le commande.

Cette prescription spécifique est prévue par le CSP (article L.5121-12-1) mais elle doit demeurer exceptionnelle. D'après cette disposition, cette prescription est possible « *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* »⁴.

³ « Glossaire ANSM | U », [consulté le 29 juin 2022].

⁴ « Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

Ce type de prescription engage la responsabilité de son auteur (le médecin) mais aussi la responsabilité du pharmacien qui dispense.

Lorsque le « off label » est considéré comme inapproprié, il est appelé mésusage.

C - Mésusage

Aujourd'hui, d'après le CSP, art. R. 5121-152, 4° : le mésusage est « *une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques* »⁵. La notion du mésusage a évolué dans le temps à la suite de la loi Bertrand.

En effet, avant la loi Bertrand, le mésusage était défini comme tout usage hors RCP. D'après le CSP, en vigueur du 08 août 2004 au 10 novembre 2012, art. R. 5121-153 : le mésusage était ainsi l'« *utilisation non conforme aux recommandations du [RCP]* »⁶.

Contrairement au hors AMM qui pourrait être considéré comme « non bon usage / usage non conforme approprié », le mésusage est un « non bon usage inapproprié » car cet usage n'est pas soutenu par des éléments scientifiques suffisants et peut ainsi s'avérer dangereux pour le patient sans bénéfice susceptible d'être raisonnablement escompté. Il est donc important de comprendre que ce qui est « hors bon usage » n'est pas nécessairement du mésusage car il peut être approprié. C'est ainsi qu'une place est donc laissée à un usage non conforme aux référentiels (AMM, AAP, AAC, CPC...) mais approprié.

En revanche, il est à distinguer de l'erreur médicamenteuse qui, selon l'alinéa 13°, art. R. 5121-152 du CSP, est « *une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration* »⁷. Ici, ce non bon usage qui est l'erreur médicamenteuse n'est pas intentionnel contrairement au mésusage. Ces deux types d'usage restent tout de même « non appropriés ».

⁵ « Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

⁶ « Article R5121-153 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

⁷ « Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

D - Autres notions

Comme déjà abordé avec les définitions précédentes, l'usage non conforme au terme de l'AMM, l'AAC, l'AAP ou le CPC peut être intentionnel ou non intentionnel. Il peut être aussi approprié ou non approprié (illustré en figure n°1).

Lorsqu'il est intentionnel, l'usage peut être ou non à but thérapeutique.

Lorsque l'usage non conforme est non intentionnel mais à but thérapeutique, on parle d'erreur médicamenteuse. Enfin, s'il n'est pas à but thérapeutique, on parle d'une intoxication.

Lorsque l'usage non conforme est intentionnel mais sans but thérapeutique, on est alors face à un abus, un usage détourné ou encore un surdosage volontaire.

Selon l'ANSM, l'usage détourné est « *l'utilisation d'un médicament à des fins récréatives, frauduleuses ou lucratives (revente), délictuelles ou criminelles (soumission chimique)* »⁸.

La notion d'abus de médicament, bien que différente, se rapproche tout de même de l'usage détourné. Il est question ici « *d'un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R.5121-150 du CSP, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives* »⁹.

Une autre notion est le surdosage volontaire, il correspond à l'administration de substances à des doses supérieures que celles tolérées par l'organisme. Le surdosage est ainsi volontaire par exemple dans le cadre d'une tentative de suicide.

Notons enfin que l'intoxication est la conséquence de l'ingestion d'un produit par la bouche qui peut être directement toxique ou le devenir dépendamment de la quantité présente dans l'organisme. A la différence du surdosage volontaire, l'intoxication n'est pas un acte volontaire.

Ces différentes notions sont reprises dans le schéma ci-dessous.

⁸ « Usage détourné d'un médicament - Ministère de la Santé et de la Prévention », [consulté le 29 juin 2022].

⁹ « Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

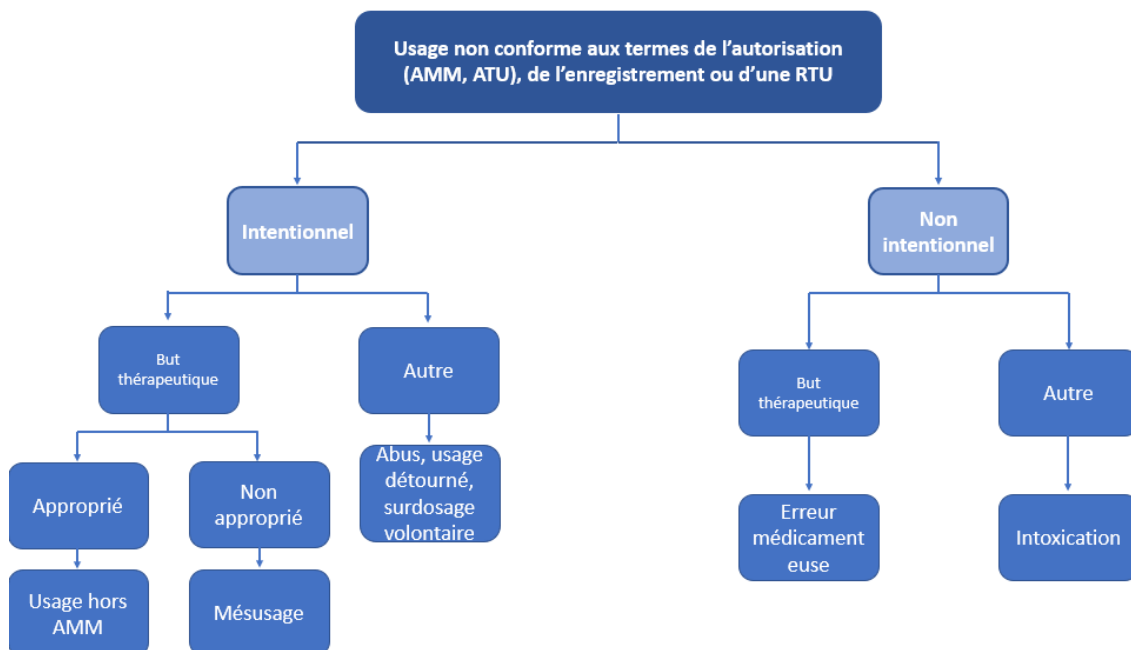


Figure 1: Schéma des différents usages non conformes

En dernier lieu, il semble utile de préciser la notion d'automédication qui est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de la façon suivante : « Elle consiste pour une personne à choisir et à utiliser un médicament pour une affection ou un symptôme qu'elle a elle-même identifié »¹⁰. Cette définition a été complétée par celle de la Direction de la Recherche des Etudes et de l'Evaluation des Statistiques (DRESS) qui décrit que le comportement d'un individu face à un problème de santé relève de l'automédication dès lors que ce dernier décide de ne pas avoir recours à un professionnel de santé dans le choix et le suivi d'un traitement. En pratique, tout médicament est susceptible d'être utilisé sans avis médical, par exemple avec le recours à l'armoire à pharmacie, que ce produit soit à prescription obligatoire ou non. De même, tous les médicaments peuvent être prescrits par un médecin, indépendamment de ses conditions réglementaires de délivrance.

2. Cadre réglementaire

Dans cette partie, nous établirons le cadre réglementaire en abordant tout d'abord la notion de bon usage dans le cadre de l'obligation de suivi (**A**) puis la notion du bon usage au-delà du cadre de l'obligation de suivi (**B**).

¹⁰ WORLD HEALTH ORGANIZATION, « The Role of the pharmacist in self-care and self-medication », World Health Organization, 1998, [consulté le 2 juillet 2022].

A - Bon usage dans le cadre de l'obligation de suivi

La loi Bertrand, adoptée à la suite de l'incident du Médiator, a été créée et publiée au Journal Officiel du 30 décembre 2011, afin de renforcer la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Pour rappel, le Médiator, exploité par le laboratoire Servier et dont le principe actif est le Benfluorex, était prescrit pour lutter contre l'excès de graisse dans le sang, et il était indiqué pour les patients diabétiques en surpoids. Il était commercialisé entre 1976 et 2009.

Toutefois, il a aussi beaucoup été prescrit à des patients non diabétiques en surpoids, et donc en hors AMM. Parmi ces patients non diabétiques, certains ont développé des pathologies telles que des valvulopathies et des hypertensions artérielles pulmonaires et certains d'entre eux sont décédés.

La crise du Médiator a mis en lumière des dysfonctionnements en termes de sécurité sanitaire et a généré des suspicions sur la sécurité des autres médicaments. Il était donc nécessaire d'encadrer le hors AMM, d'apporter un meilleur suivi des patients et de meilleures formations des médecins et des patients.

La loi Bertrand repose ainsi sur trois piliers principaux : assurer la transparence des liens d'intérêt, organiser une refonte de la gouvernance des produits de santé avec la création de l'ANSM et enfin, améliorer l'évaluation des produits de santé après leur mise sur le marché ainsi qu'un nouvel encadrement pour les prescriptions hors AMM.

Cette affaire a également mis en lumière certains dysfonctionnement de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui sera remplacée en 2011 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).

Avant la loi Bertrand, les mésusages faisaient déjà l'objet d'un encadrement dans le cadre de la pharmacovigilance lorsqu'ils étaient associés à des effets indésirables. Depuis la loi Bertrand, tout le « off label use » est encadré, qu'il soit approprié ou non et qu'il soit ou non associé à des effets indésirables. Avant cette loi, les seules obligations des industriels en matière d'usage hors AMM étaient de ne pas en faire la publicité.

Aujourd'hui, les industries doivent s'engager à contribuer au bon usage du médicament et à analyser et déclarer à l'ANSM toute prescription hors AMM, cela après analyse de risque prenant notamment en compte l'importance quantitative de la pratique mais avant tout les risques induits pour les patients et son caractère ou non approprié. Les mesures qui s'imposeront alors, notamment le type d'information des professionnels de santé, sera prise en accord avec l'ANSM.

En France, les professionnels de santé ont la liberté de prescription. Avant la loi Bertrand, ils n'avaient qu'une seule obligation qui était de mentionner « non remboursable » sur leurs prescriptions quand ils faisaient de l'usage hors AMM. Aujourd'hui la loi Bertrand est venue encadrer cette liberté. Les médecins ne peuvent prescrire hors AMM uniquement s'il n'y a pas d'alternative et que le prescripteur juge le traitement indispensable pour le patient.

B - Bon usage au-delà de l'obligation de suivi

Comme expliqué précédemment, la définition du bon usage du CSP sert à définir le cadre d'obligation de suivi. En revanche, l'obligation du bon usage pour les industriels va au-delà du respect de l'AMM et renvoie également au respect des référentiels tels que celui de la HAS.

Il y a donc une appréciation plus restrictive du bon usage pour les industriels. Cette notion ne se limite pas à cette obligation de déclaration à l'ANSM du hors AMM, il y a aussi le bon usage au sens de la HAS que l'industriel doit bien avoir à l'esprit.

En effet, la HAS peut édicter des fiches de bon usage dans lesquelles elle peut estimer que le produit devrait être prescrit dans des conditions plus strictes que celles du RCP. Ces fiches peuvent par exemple recommander une prescription en seconde ligne de traitement, même si le RCP ne limite pas ainsi la population cible.

Il arrive que la HAS soit plus restrictive que le RCP comme pour le Crestor par exemple. Le Crestor est un médicament de la famille des statines indiqué dans les dyslipidémies afin de modifier les concentrations de cholestérol dans le sang. Selon son RCP, et donc son AMM, le Crestor peut être prescrit pour des hypercholestérolémies (de type IIa ou IIb) chez les adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans sans mention d'une ligne de traitement. En revanche, selon les fiches de la HAS, le bon usage de ce médicament est uniquement après l'échec d'une statine

auparavant, et donc en deuxième intention. Si le Crestor est prescrit en première intention, nous restons dans le bon usage au sens de l'AMM octroyée par l'ANSM mais nous sommes en hors bon usage au sens de la HAS.

Enfin, le bon usage au sens de la HAS doit être pris en compte dans le cadre de la publicité tout comme les dispositions de l'AMM. En effet, selon le CSP, art. L. 5122-2 : « *La publicité définie à l'article L. 5122-1 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé.* »¹¹

3. Les acteurs de la santé et leur responsabilité

Dans cette partie, nous verrons en premier lieu les missions et responsabilités de l'ANSM (**A**), puis nous aborderons les responsabilités des industries pharmaceutiques (**B**). Ensuite, nous verrons les missions des pharmaciens d'officine ainsi que celles des pharmaciens hospitaliers (**C**). Enfin, les missions et responsabilités des médecins seront abordées (**D**).

A - Autorité de santé – l'ANSM

L'ANSM est un établissement public sous la tutelle du ministère de la Santé. Elle a été créée par la loi du 29 décembre 2011 et a été mise en place le 1er mai 2012.

Les missions de l'ANSM sont multiples et elles montrent directement sa responsabilité face au bon usage du médicament ¹².

En effet, l'ANSM a pour mission, premièrement, de mesurer régulièrement l'évolution du rapport bénéfice/risque des médicaments sur le marché. De plus, elle veille à l'encadrement des prescriptions hors AMM via en particulier l'instauration de cadre de prescription compassionnel (anciennement les recommandations temporaires d'utilisation).

¹¹ « Article L5122-2 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

¹² ADMIN Super et ADMIN Super, « ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) », sur *Ministère de la Santé et de la Prévention* [en ligne], publié le 20 février 2023, [consulté le 20 février 2023].

Elle permet aussi le renforcement de l'encadrement de la publicité via une autorisation préalable pour toute publicité sur les médicaments à destination des professionnels de santé et du grand public. Elle interdit la publicité pour tout médicament en cours de réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Enfin, elle veille à intensifier ses actions d'information sur les bénéfices et les risques des médicaments et autres produits de santé.

L'ANSM est responsable, dans un premier temps, de l'évaluation scientifique et technique des médicaments et autres produits de santé. Par cette fonction, c'est elle qui délivre les autorisations de mise sur le marché et qui participe aux travaux européens avec les procédures d'AMM centralisée et de reconnaissance mutuelle. En plus d'autoriser les AMM, elle en assure aussi un suivi continu et régulier avec une réévaluation du rapport bénéfice-risque grâce à une surveillance des effets indésirables des médicaments.

De plus, l'ANSM garantit la mise en place des systèmes de vigilances pour les produits de santé et produits cosmétiques (pharmacovigilance et cosmétovigilance). Les signalements de vigilance sont analysés afin de prévenir des incidents ou alors d'instaurer des mesures correctives comme un retrait de lot par exemple. L'ANSM s'occupe aussi de la matériovigilance pour les dispositifs médicaux.

B - Industries pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique a pour rôle la découverte, le développement et la mise sur le marché de médicament. Elle intervient aussi bien pour la médecine humaine que vétérinaire et sur un très grand rayon de domaines médicaux.

Elle possède divers secteurs d'activité tous différents et complémentaires afin d'encadrer le cycle de vie du médicament. Il existe le secteur de production qui vise à fabriquer les médicaments, le secteur de la recherche et développement qui est fondamental pour découvrir de nouvelles molécules. Le secteur du marketing permet la mise en place de la stratégie globale des médicaments et la stratégie de vente. Enfin, il existe aussi, entre autres, le secteur des affaires réglementaires qui fait le lien entre les obligations légales de chaque pays soumis à l'AMM et la production des médicaments.

L'article L. 5121-14-3 du CSP, issu de la loi Bertrand, dispose :

« L'entreprise qui exploite une spécialité pharmaceutique contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce que la spécialité soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 et, le cas échéant, des recommandations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12-1, de son autorisation temporaire d'utilisation mentionnée à l'article L. 5121-12, de son enregistrement mentionné aux articles L. 5121-13 ou L. 5121-14-1, de son autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou de son autorisation d'importation parallèle mentionnée à l'article L. 5121-17. »

« Elle prend toutes les mesures d'information qu'elle juge appropriées à l'attention des professionnels de santé relevant de la quatrième partie du présent code lorsqu'elle constate des prescriptions non conformes au bon usage de cette spécialité tel que défini au premier alinéa et en avise sans délai l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. »¹³

Si l'entreprise est dans l'obligation de communiquer aux professionnels de santé des informations pour promouvoir le bon usage du médicament dans sa communication sur ces produits, en particulier dans le cadre des publicités, elle doit, avec cette disposition, spécifiquement surveiller les usages de ses médicaments, être proactive dans la recherche d'information, analyser les cas dont elle a connaissance, procéder, après analyse de risque, à la déclaration à l'ANSM et prendre, en collaboration avec l'ANSM, toute mesure appropriée, soit pour faire cesser l'usage hors AMM (information des professionnels, modification du RCP...) si celui-ci est inapproprié, soit pour rendre cet usage conforme (études, demandes d'extension d'AMM...) s'il est approprié.

Il existe « le guide à l'attention des entreprises qui exploitent des spécialités pharmaceutiques (Décembre 2017) » pour les signalements d'une prescription ou d'une utilisation non conforme de médicament. Celui-ci permet de guider l'industriel sur comment signaler un événement, dans quel délai par exemple, mais surtout quel événement signaler à l'ANSM.

C - Pharmaciens d'officine / hospitalier

¹³ « Article L5121-14-3 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

Le pharmacien est l'expert du médicament et c'est donc à lui que revient la responsabilité de veiller au bon usage du médicament. En effet, l'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien, il « *doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* »¹⁴ (Article R. 4235-2 du CSP).

Les missions du pharmacien d'officine sont précisées par l'article L. 5125-1-1 A du CSP. Dans celui-ci figurent notamment l'obligation de contribuer aux soins de premier recours (dont l'éducation pour la santé, la prévention ainsi que le dépistage), l'obligation d'effectuer certaines vaccinations ou encore l'obligation de participer à l'éducation thérapeutique du patient.

De plus, le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018 vient ajouter à ces obligations des actions et conseils pouvant être effectués par les pharmaciens pour aider à l'amélioration et le maintien de l'état de santé de leurs patients :

« 1° *Mettre en place des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique. Il prévient la iatrogénie médicamenteuse. Il garantit le bon usage des médicaments et le suivi de l'observance en procédant à l'analyse des informations relatives au patient et à l'ensemble de ses traitements. Sauf opposition du patient, les préconisations qui en résultent sont formalisées et transmises au médecin traitant ;*

« 2° *Mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé définie en application de l'article L. 1411-1-1. Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique. Il transmet aux différents publics concernés des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention et sur les maladies, avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public ;*

« 3° *Participer à des actions d'évaluation en vie réelle des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique en collaboration avec les autorités sanitaires ;*

« 4° *Participer au dépistage des maladies infectieuses et des maladies non transmissibles ;*

« 5° *Participer à la coordination des soins en collaboration avec l'ensemble des professionnels concourant à la prise en charge du patient dans le respect de son*

¹⁴ « Article R4235-2 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

parcours de soins coordonné par le médecin traitant mentionné à l'article L. 162-5-3 du code de la sécurité sociale. »¹⁵

En ce qui concerne les pharmaciens hospitaliers travaillant en Pharmacie à usage intérieur (PUI), c'est l'article L 5126-1 du CSP, modifié par l'Ordonnance n°2022-582 du 20 avril 2022 – art. 9 qui définit leur rôle et missions.

En effet, les pharmaciens hospitaliers doivent « *entreprendre toute action d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé mentionnés au 1°, ainsi que toute action de promotion et d'évaluation de leur bon usage, et de concourir à la pharmacovigilance, à la matériovigilance, et à la politique du médicament et des dispositifs mentionnés à l'article premier du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 stériles mentionnée à l'article L. 6111-2 »¹⁶.*

D - Médecins

Les médecins ont pour rôle premièrement de contribuer à l'offre de soins ambulatoire en offrant prévention, dépistage, diagnostic et traitement aux patients, ainsi que l'éducation pour la santé. Ces missions sont encadrées par l'article L 4130-1 du CSP. Cet article renseigne plusieurs missions du médecin :

« 1° Contribuer à l'offre de soins ambulatoire, en assurant pour ses patients la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement et le suivi des maladies ainsi que l'éducation pour la santé. Cette mission peut s'exercer dans les établissements de santé ou médico-sociaux ;

2° Orienter ses patients, selon leurs besoins, dans le système de soins et le secteur médico-social ;

3° S'assurer de la coordination des soins nécessaire à ses patients ;

4° Veiller à l'application individualisée des protocoles et recommandations pour les affections nécessitant des soins prolongés et contribuer au suivi des maladies chroniques, en coopération avec les autres professionnels qui participent à la prise en charge du patient ;

¹⁵ « Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

¹⁶ « Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

5° S'assurer de la synthèse des informations transmises par les différents professionnels de santé ;

5° bis Administrer et coordonner les soins visant à soulager la douleur. En cas de nécessité, le médecin traitant assure le lien avec les structures spécialisées dans la prise en charge de la douleur ;

6° Contribuer aux actions de prévention et de dépistage ; »¹⁷

Au-delà de ces missions et dans la question du bon usage du médicament, le médecin a la responsabilité de la prescription et donc de choisir quel médicament correspondra le plus pour soigner la pathologie de son patient. Il existe un cadre pour la prescription des médicaments, en effet, il est donné par leur indication ainsi que leur condition de remboursement. Au-delà de ce cadre, le médecin possède la liberté de prescription afin de choisir le traitement le plus adapté pour son patient. Ceci est encadré par l'article R 4127-8 du CSP : « Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. ». En revanche, cet article vise aussi à favoriser la sécurité du médicament pour le patient : « 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. »¹⁸.

Dans sa liberté de prescription entrent les prescriptions hors AMM comme stipulé par l'article L5121-12-1, en revanche, il existe des conditions pour celles-ci ; « Les articles L. 5121-8 et L. 5121-9-1 ne font pas obstacle à l'utilisation exceptionnelle, au titre de l'accès compassionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, lorsque les conditions suivantes sont réunies :

1° Le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales ;

2° Il n'existe pas de traitement approprié ;

3° L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des

¹⁷ « Article L4130-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

¹⁸ « Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

travaux et des données collectées par les professionnels de santé dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat. »¹⁹. Cet article de loi permet un encadrement du hors AMM, il donne aussi des obligations au médecin tel qu'informer le patient du hors AMM, des risques, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le traitement. Le médecin a aussi l'obligation de mentionner « prescription hors autorisation de mise sur le marché » sur l'ordonnance.

4. Quelques chiffres pour illustrer la perception du médicament et du bon usage

Dans un premier temps, quelques chiffres sur le bon usage du médicament seront donnés afin de permettre de visualiser la perception du médicament par les patients en France (**A**). Ensuite, nous verrons des chiffres sur la confiance des Français envers le médicament ainsi que les professionnels de santé (**B**). Enfin, et pour montrer l'importance du bon usage, la dernière partie présentera les chiffres sur les hospitalisations dues au médicament en France (**C**).

A - Chiffres sur le bon usage du médicament

En mars 2020, une étude Ipsos pour le Leem ²⁰ sur le bon usage du médicament a été réalisée sur un échantillon de 1008 personnes, constituant un échantillon représentatif de la population française de plus de 18 ans.

Cette étude permet de faire un état des lieux sur la situation courante en France. Il a été révélé que plus de la moitié des Français prennent des médicaments de façon hebdomadaire. Jusqu'à 82% des Français prennent des médicaments de façon hebdomadaire pour les plus âgés (plus de 70 ans). De plus, parmi ces 52%, 78% des

¹⁹ « Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

²⁰ « Les Français et le bon usage des médicaments », sur Ipsos [en ligne], [consulté le 2 juillet 2022].

Français sont touchés pas une affection longue durée (ALD) (Figure n°2).

A quelle fréquence prenez-vous des médicaments, qu'ils soient avec ou sans ordonnance ? (sans prendre en compte la pilule contraceptive)
Base : Ensemble (1008)

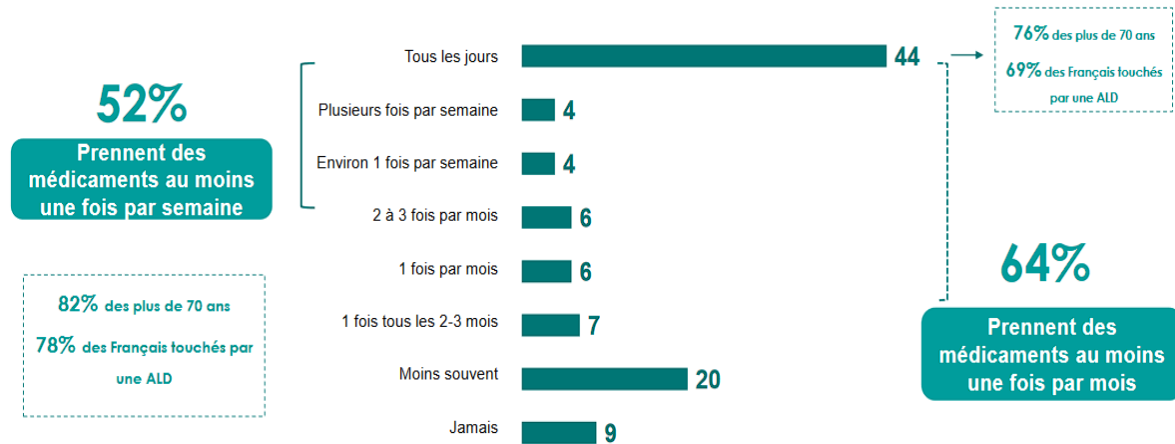


Figure 2 : Fréquence de prise de médicaments (source : LEEM - mars 2020)

D'autres chiffres clés ressortant de cette étude montre une très bonne circulation de l'information concernant l'usage des médicaments. En effet, 85% des Français se sentent suffisamment informés lors de leur prise de médicaments (Figure n°3). En revanche, malgré ce très bon chiffre, il reste tout de même un pourcentage élevé des Français ayant déjà interrompu un traitement en cours sans avoir consulté leur médecin ou pharmacien : 43% (Figure n°4).

En général lorsque vous prenez un médicament, vous-sentez-vous suffisamment informé(e) des conditions de prises (nombre de prises, quantité par prise, moment de prise, durée, aliments à éviter...)?

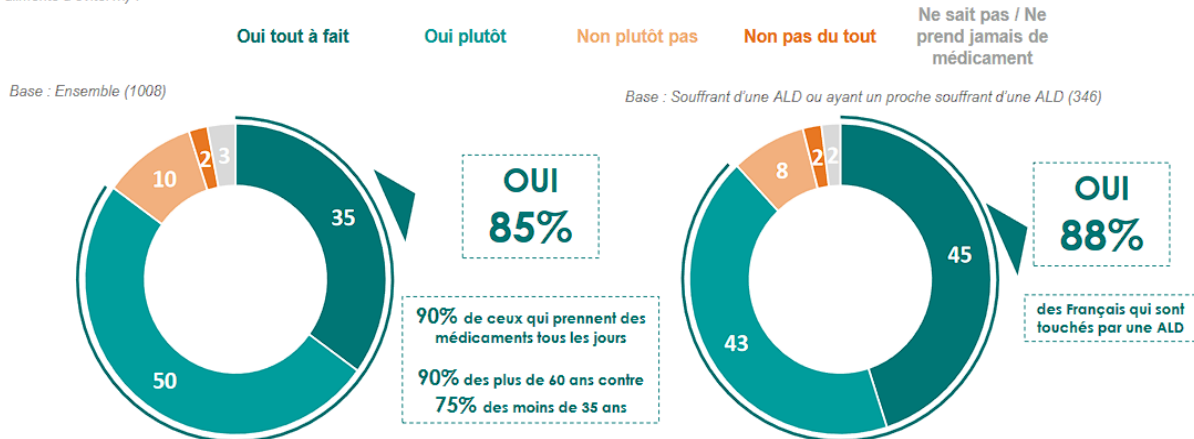


Figure 3 : Informations sur les conditions de prise (source : LEEM - mars 2020)

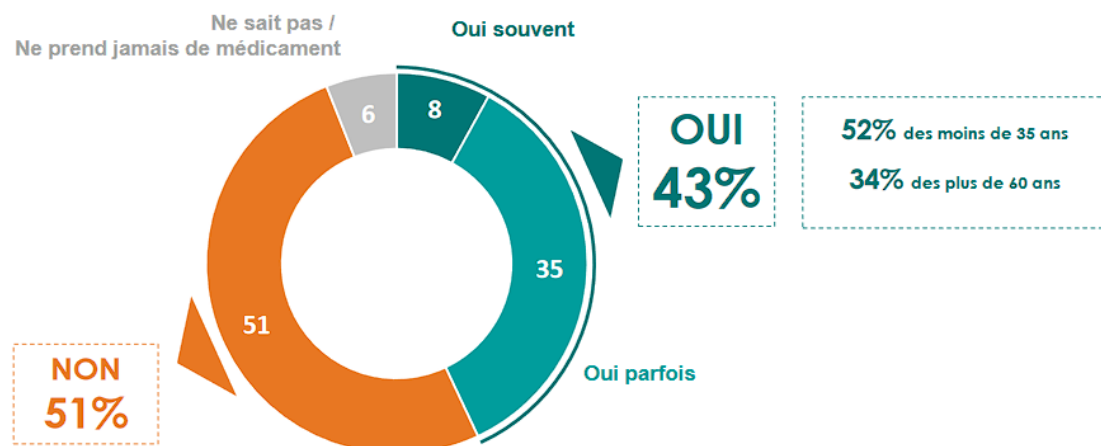


Figure 4 : Interruption du traitement (LEEM - mars 2020)

Enfin, il a été montré que les professionnels de santé et la notice du médicament sont jugés les plus fiables pour informer le bon usage des médicaments avec 93% de réponses positives pour les professionnels de santé et 87% pour les notices. 54% des Français jugent aussi fiables les entreprises pharmaceutiques pour informer sur le bon usage des médicaments, et notamment 71% des 18 – 24 ans les jugent fiables.

Outre ces chiffres qui semblent rassurant, il faut néanmoins noter l'importance d'internet qui s'imisce dans la relation médecin-patient. En effet, d'après une autre étude d'Ipsos datant de mars 2013²¹, 43% des Français s'informent sur internet pour leur médicament.

B - Chiffres sur la confiance des Français

Premièrement, d'après une étude Ipsos datant de novembre 2019²² et effectuée sur un échantillon de 1029 personnes, 8 sur 10 français disent avoir confiance dans les médicaments. Ce chiffre reste élevé, néanmoins, il est diminué depuis 2015.

²¹ « Enquête IPSOS LEEM », sur VIDAL [en ligne], [consulté le 2 juillet 2022].

²² « Observatoire sociétal du médicament 2019 - Ipsos pour le Leem », [consulté le 2 juillet 2022].

La confiance dans les médicaments reste très élevée (8 Français sur 10)

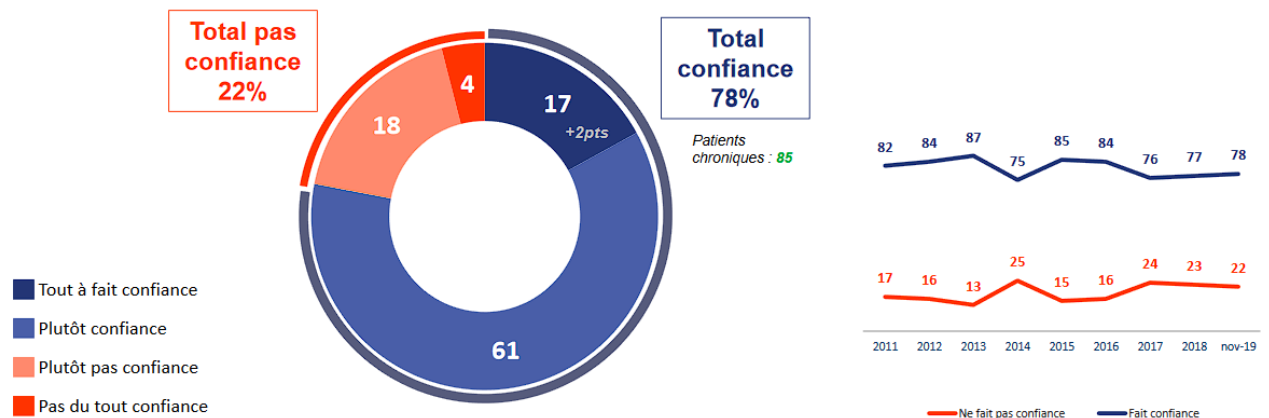


Figure 5: Confiance dans les médicaments (source : LEEM - novembre 2019)

Cette étude a permis aussi de montrer la place des interlocuteurs dans la relation avec les patients et l'indice de confiance qu'ils peuvent avoir. Ici, le pharmacien et la notice des médicaments se retrouvent respectivement en 6^{ème} et 7^{ème} place ce qui est largement en dessous par rapport au classement de 2015 où le pharmacien se retrouvait en 3^{ème} place (Figure n°6).

Les interlocuteurs auxquels les Français font le plus confiance lorsqu'ils veulent obtenir des informations sur les médicaments sont le personnel médical et les chercheurs. Le pharmacien arrive en 6^{ème} position.

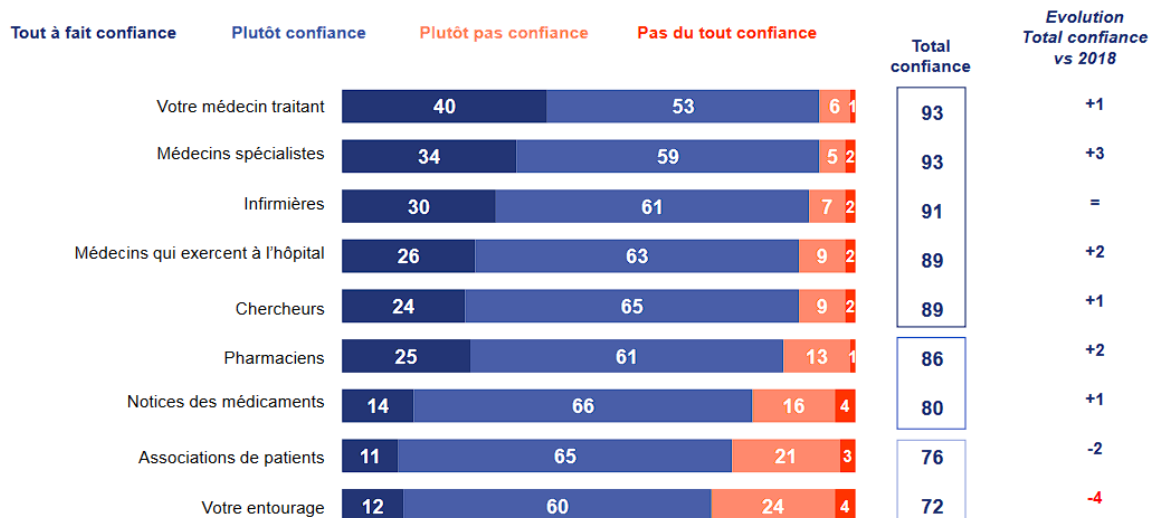


Figure 6: Confiance dans les interlocuteurs (source : LEEM - Novembre 2019)

En revanche, l'évolution totale de confiance reste en augmentation comparée à 2018.

C - Chiffres sur les hospitalisations

Aujourd'hui, plus de 8% des hospitalisations sont liées à des effets indésirables pharmaceutiques grave.

En 2007, une étude prospective menée par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sur un échantillon de 2692 malades a permis d'obtenir des données sur l'incidence des hospitalisations due à des effets indésirables²³.

Les résultats de cette étude ont permis d'estimer un nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables en France à 143 915, ceci représente donc un taux d'incidence de 3,60% en 2007.

En 2018, l'ANSM a confié au CRPV la responsabilité de réaliser une nouvelle étude prospective afin de voir l'évolution des chiffres²⁴. Il a ainsi été estimé que chaque année en France, environ 212 500 personnes sont hospitalisées due à un effets indésirables médicamenteux. Ceci représente une augmentation de plus de 136% par rapport à 2007. Le taux d'incidence passe donc de 3,60% à 8,5%.

Enfin, cette analyse a révélé que 16% de ces effets indésirables auraient pu être évités si les médicaments avaient été utilisés conformément aux recommandations de bon usage.

Après cette partie d'introduction et de contextualisation pour mieux comprendre ce sujet, nous pourrons voir la partie suivante qui explique les causes et conséquences d'un non bon usage du médicament.

PARTIE II – Causes et conséquences d'un non bon usage du médicament

Dans cette seconde partie, les causes et conséquences d'un non bon usage seront abordées. En premier lieu, nous illustrerons ces notions définies précédemment par des exemples (1). Ensuite, plusieurs causes du non bon usage seront expliquées (2)

²³ CASTOT Anne, « Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K ».

²⁴ « Communiqué-de-presse-IATROSTAT-diffusion.pdf », [consulté le 2 juillet 2022].

et enfin nous verrons les différentes conséquences qui découlent de ces non bon usages (appropriés ou non) (3).

1. Illustration par des exemples

Afin d'illustrer la notion de bon usage et celle de non bon usage du médicament, nous verrons en premier lieu l'affaire du Médiator (A) qui donnera plus tard lieu à un encadrement plus précis du off label use. Par la suite, nous aborderons un exemple de non bon usage non approprié avec l'usage des benzodiazépines (B) et enfin nous verrons un non bon usage approprié avec l'exemple du baclofène (C).

A - Affaire du médiateur

Comme précédemment expliqué, le Médiator, commercialisé entre 1976 et 2009, a comme principe actif le benfluorex qui est une molécule aux propriétés anorexigènes et susceptible d'engendrer des effets nocifs sur le système cardiovasculaire due à sa nature amphétaminique. Il était prescrit, en tant qu'anti-diabétique, pour les patients souffrant de diabète de type 2 mais aussi, en hors AMM, pour les patients non diabétiques souhaitant perdre du poids.

C'est la pneumologue Irène Frachon, le 12 avril 2010, qui a la première publié, avec cinq co-auteurs, un article dans la revue PLoS ONE²⁵ suggérant que le benfluorex peut causer des régurgitations mitrales. Elle a publié ensuite son livre « Mediator 150 mg : combien de morts ? » qui a conduit au retentissement médiatique de l'affaire. Suite à cette publication, un rapport d'enquête de l'IGAS²⁶ (Inspection Générale des Affaires Sociales), rendu public en janvier 2011, a souligné le rôle des laboratoires Servier dans le maintien sur le marché de ce médicament et la carence de l'autorité sanitaire (l'AFSSAPS à l'époque) à suspendre son AMM.

Des premières plaintes sont déposées au Tribunal de Grande Instance de Nanterre et de Paris en automne 2010 et c'est en février 2011 que deux informations judiciaires sont ouvertes : une pour les infractions de tromperie, tromperie aggravée, prise illégale d'intérêt, participation illégale d'un fonctionnaire dans une entreprise

²⁵ FRACHON Irène, ETIENNE Yves, JOBIC Yannick *et al.*, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease » [en ligne], *PLOS ONE*, 5, Public Library of Science, 2010, [consulté le 24 juillet 2022].

²⁶ « RM2011-001P.pdf », [consulté le 24 juillet 2022].

contrôlée (pantouflage), ainsi que complicité et recel des délits liés à la probité. Puis une autre information judiciaire pour blessures et homicides involontaires.

Il est reproché aux prévenus d'avoir masqué les propriétés anorexigènes du médicament, dissimulé le lien entre le benfluorex et les fenfluramines (qui sont des dérivés amphétaminiques) ainsi que le manque d'information aux médecins et patients sur les risques cardiovasculaires des métabolites de ce médicament.

Le procès pénal a commencé le 23 septembre 2019, puis suspendu de mars à juin 2020 dû à la pandémie de Covid-19 et la décision des juges sur la responsabilité des prévenus et les indemnisations des victimes a été reportée jusqu'en 2021.

C'est à cette date que les laboratoires Servier sont condamnés à payer une amende pour tromperie aggravée et homicides et blessures involontaires, l'ANSM est aussi condamnée pour avoir tardé à suspendre l'AMM du Médiator. En revanche, les laboratoires Servier sont relaxés du chef d'escroquerie pour cause de prescription. Les laboratoires Servier ont fait appel.

La prise du Médiator a entraîné entre 3100 et 4200 hospitalisations pour insuffisance valvulaire, entre 1700 et 2350 chirurgies de remplacement valvulaire et entre 1520 et 2100 décès²⁷.

Cette affaire a donné lieu, dès 2011, à des ateliers de travail constitués par le gouvernement, qui ont réformé le système de contrôle et de surveillance du médicament. Ces travaux ont abouti à l'adoption de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 qui a conduit à la restructuration de l'AFSSAPS, devenue l'ANSM.

B - Exemple du non bon usage des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont une famille pharmacologique regroupant une vingtaine de médicaments et prescrite généralement contre l'anxiété, le stress ou l'insomnie. Il est important de noter que ces médicaments soignent les symptômes et non les causes, ce ne sont pas non plus des traitements contre la dépression²⁸.

²⁷ FAVEREAU Eric, « Laboratoires Servier, anatomie d'un système », sur *Libération* [en ligne], [consulté le 24 juillet 2022].

²⁸ « Les benzodiazépines - Ministère de la Santé et de la Prévention », [consulté le 3 septembre 2022].

Selon les RCP de ces médicaments, la durée du traitement doit être la plus courte possible, à la dose efficace la plus faible possible. Pour le traitement de l'anxiété, la durée doit être au maximum de 12 semaines en comprenant la période de sevrage. Pour le traitement de l'insomnie, la durée doit, elle, ne pas excéder 4 semaines en comprenant aussi la période de sevrage. La raison de ces durées strictes est qu'au-delà de celles-ci, les effets favorables des benzodiazépines s'épuisent et les effets secondaires indésirables apparaissent.

Les effets secondaires sont plus ou moins importants selon la dose et la sensibilité du patient. Ils peuvent aller de la somnolence pendant la journée, la confusion, le manque de concentration jusqu'à la perte de mémoire, l'étourdissement ou les troubles de l'équilibre susceptibles de provoquer des chutes. D'autres effets indésirables existent tels que l'irritabilité, l'anxiété, la dépression les nausées ou encore des troubles du rythme cardiaque. Ces effets indésirables ne s'estompent pas après quelques semaines de prise de traitement, contrairement aux autres médicaments.

De plus, ces médicaments, après une consommation régulière de plusieurs semaines, entraînent une dépendance qui est physique et mentale. Ceci peut entraîner de sérieux symptômes liés au sevrage, d'où l'intérêt de ne pas arrêter trop rapidement le traitement et de faire une « période de sevrage »²⁹.

Selon « *l'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France* » publié par l'ANSM en avril 2017³⁰, la France est au 2^{ème} rang en Europe de la consommation de benzodiazépines : 13.4% de la population française a eu au moins un remboursement dans l'année.

Cette classe de médicament fait l'objet d'un mésusage depuis les années 2000 par le non-respect des indications de traitement ainsi que leurs durées³¹. En effet, jusqu'en 2012, les durées de consommation allaient jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients. Le temps de traitement médian était de 7 mois pour des benzodiazépines anxiolytique et hypnotique et environ la moitié des sujets traités l'étaient pendant plus de deux ans (avec ou sans interruption de traitement).

²⁹ *Ibid.*

³⁰ « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France ».

³¹ BÉNARD-LARIBIÈRE Anne et PARIENTE Antoine, « Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France » [en ligne], *Presse Médicale*, 47, 2018, [consulté le 3 septembre 2022].

D'après le rapport de l'ANSM de 2017, ces chiffres se sont nettement améliorés avec une durée du premier épisode de traitement inférieure à 28 jours dans 76% des cas et inférieure à 12 semaines dans 89 à 90% des cas. Après 2012 et jusqu'à 2014, 15% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ont un traitement avec une durée non conforme aux recommandations, dont 2% de plus d'un an³².

La consommation de benzodiazépines a donc diminué depuis les années 2012 même si cette diminution (5.7%) reste modeste et la consommation est toujours trop élevée surtout chez les personnes âgées.

Malgré le fait que ces médicaments jouent un rôle important dans l'arsenal thérapeutique, ils n'en sont pas moins dangereux lorsqu'ils sont utilisés en contradiction avec le RCP, les recommandations applicables et les données de la science.

C - Exemple d'un non bon usage approprié – le Baclofène

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA B et un relaxant musculaire (myorelaxant) indiqué à l'origine pour le traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires ou d'origine cérébrale³³.

C'est en 2004 que le médecin Olivier Ameisen, souffrant d'alcoolisme, teste sur lui-même de fortes doses de baclofène. Après cette utilisation non conforme à l'AMM, du fait de son indication et sa dose, il remarque la suppression de l'assuétude à l'alcool.

C'est alors que l'utilisation du baclofène hors indication de l'AMM se multiplie dans le traitement de l'alcoololo-dépendance et c'est pour encadrer cette utilisation que l'ANSM élabore en mars 2014 une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour une durée de 3 ans. Ce dispositif est renouvelé pour une durée d'un an en mars 2017 afin d'attendre l'obtention des résultats d'une étude CNAMTS-ANSM sur la sécurité du médicament³⁴.

³² « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ».

³³ « Résumé des Caractéristiques du Produit », [consulté le 3 septembre 2022].

³⁴ « Actualité - La RTU du baclofène dans l'alcoololo-dépendance renouvelée pour une durée de 1 an - ANSM », [consulté le 3 septembre 2022].

Depuis 2018, la spécialité Baclocur a obtenu une autorisation de mise sur le marché. Le RCP de cette spécialité mentionne comme indication thérapeutique la réduction de la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes). En conséquence, la RTU du baclofène a pris fin le 15 février 2021³⁵.

C'est donc ici un exemple d'un non bon usage, car hors indication de l'AMM, mais approprié car celui-ci a permis d'aider de nombreuses personnes souffrantes d'alcoolisme. Ce non bon usage approprié est devenu un bon usage grâce à l'autorisation du Baclocur en 2018³⁶.

2. Causes d'un non bon usage du médicament

Le non bon usage peut être lié à différentes causes. Internet, les médias et les fake news (**A**) sont une première cause de non bon usage que nous verrons. Ensuite, nous aborderons l'impact de l'erreur humaine notamment l'erreur médicamenteuse, qu'elle provienne du professionnel de santé ou du patient (**B**). Puis, la dernière cause d'un non bon usage qui sera abordé est l'usage récréatif ou détourné des médicaments (**C**).

A - Internet, les médias et les fake news

Aujourd'hui, l'information circule très rapidement et sous toutes formes. Grâce à internet et notamment aux réseaux sociaux, l'accès à l'information est très généralisé et est aussi, dans une certaine mesure, de plus en plus nécessaire pour les patients. Les médias participent aussi largement à la circulation de l'information, et étant très variés, ils peuvent divulguer des informations très différentes.

Les patients ont besoin d'information et de communication pour pouvoir connaître leur maladie ou leur traitement, pouvoir choisir et avoir une voix dans leur

³⁵ « Information de sécurité - Alcool-dépendance », [consulté le 3 septembre 2022].

³⁶ « BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) », sur *Haute Autorité de Santé* [en ligne], [consulté le 23 juillet 2022].

parcours de santé. Ces besoins varient en fonction de la maladie, de l'attitude du patient face à son état de santé et face aux professionnels de santé.

C'est ainsi que internet devient un moyen efficace d'information et de communication, il devient, dans une certaine mesure, complémentaire aux entretiens avec les professionnels de santé. C'est aussi une ressource très facile d'accès.

On peut identifier 4 types de services aux patients ³⁷:

- L'accès au contenu des sites internet
- La participation à des communautés (les forums par exemple)
- La communication électronique par le médecin (avec le site Doctolib)
- Les applications gérant les données personnelles de santé

Internet peut aussi être un très bon outil pour le professionnel de santé. En effet il peut se renseigner sur l'actualité, participer à des échanges d'informations entre professionnels de santé ou avec le patient mais il peut aussi communiquer des messages de santé publique.

En revanche, internet et les médias peuvent aussi se trouver être une source néfaste pour l'usage du médicament et la santé si la communication et les informations ne sont pas contrôlées. C'est le cas notamment de ce que l'on appelle les fake news, qui sont des fausses informations diffusées dans des buts différents. Ce terme englobe toute information fausse, quel que soit son origine, intentionnelle ou non. Les fake news englobent donc la mésinformation, mais aussi la désinformation et la mal information. Certaines peuvent avoir pour objectif de tromper le lecteur ou de l'influencer, d'autres seront fabriquées pour augmenter le nombre de visiteurs sur un site ³⁸.

Un exemple concret de l'impact néfaste que peut avoir internet est l'histoire d'Alexandre, un adolescent atteint du diabète de type 1³⁹. C'est en suivant des conseils divulgués sur une chaine Youtube et en s'informant sur internet, qu'il décide d'arrêter son traitement à l'insuline. Il a suivi des conseils trompeurs qui disaient que pour guérir du diabète, il suffisait de bien manger. Il a alors fait une crise d'acidocétose et a dû

³⁷ NABARETTE Hervé, « L'internet medical et la consommation d'information par les patients » [en ligne], *Réseaux*, 114, Lavoisier, 2002, [consulté le 7 septembre 2022].

³⁸ *Ibid.*

³⁹ « Les fakes news nuisent gravement à votre santé - le cas du médicament », Libre Blanc, 2021.

aller en réanimation. S'il n'avait pas été pris en charge et repris son traitement, des conséquences très graves auraient pu arriver comme le décès de l'adolescent.

L'affaire Wakefield est aussi un très bon exemple de l'impact des médias et des fakes news dans la santé⁴⁰. Une étude d'Andrew Wakefield a été publiée dans le journal *The Lancet* dans les années 1998. Cette étude décrivait 12 cas d'enfants souffrant d'autisme et ayant été préalablement vaccinés par le vaccin ROR au Royaume-Uni. Cette étude ne mettait en avant qu'une hypothèse d'un lien de cause à effet et en aucun cas une preuve de ce lien. En revanche, les médias qui ont relayé l'information auprès du grand public ont pris cette hypothèse pour une preuve et ceci a engendré une baisse de la couverture vaccinale et donc un taux d'immunisation diminuant jusqu'à 50%. Cette baisse a eu pour conséquence le décès par rougeole d'enfants et cette étude a été remise en cause quelques mois plus tard due à des biais méthodologiques et la falsification de certains éléments.

Plus encore dans l'actualité, c'est en parallèle avec la pandémie de Covid-19 que la désinformation s'est propagée en masse sur internet et dans les médias. Selon une étude publiée dans *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, en 2022, des chercheurs parlent d'une « infodémie liée au Covid-19 »⁴¹. En effet, un premier bilan sur l'influence des fausses informations sur les comportements a été établi, en mettant en avant 3 pays les plus impactés par les fake news : l'Inde, les Etats-Unis et la Chine (Figure n°7).

⁴⁰ *Ibid.*

⁴¹ ISLAM Md Saiful, SARKAR Tonmoy, KHAN Sazzad Hossain *et al.*, « COVID-19–Related Infodemic and Its Impact on Public Health » [en ligne], *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 103, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2020, [consulté le 7 septembre 2022].

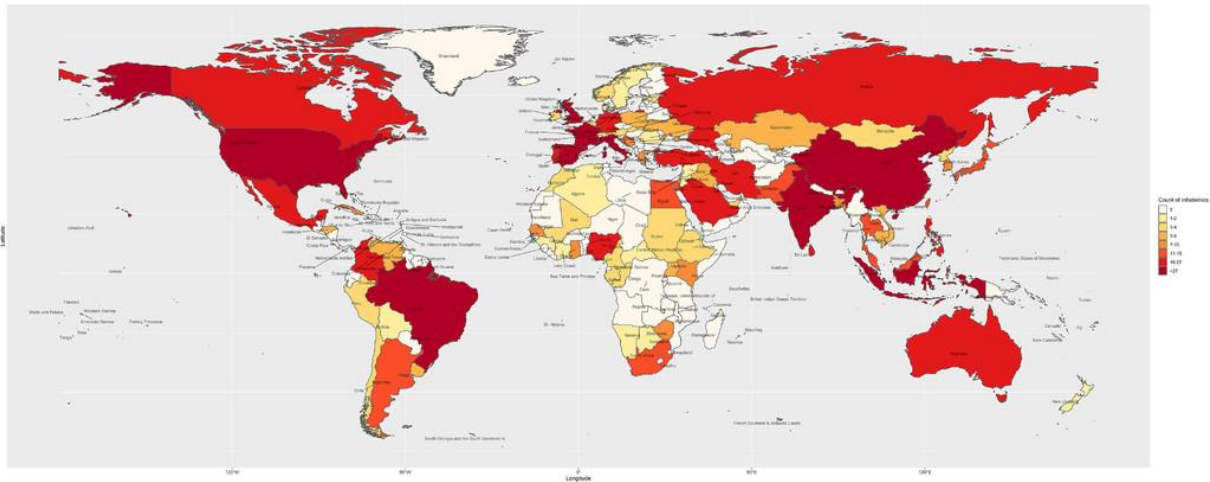


Figure 7: Répartition des rumeurs, de la stigmatisation et des théories du complot liées au COVID-19 identifiées au cours de l'étude, 2020. (source : *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 103)

Parmi toutes les catégories d'informations suivies, 24 % étaient liées à la maladie, à la transmission et à la mortalité ; 21 % pour contrôler les interventions ; 19 % au traitement et à la guérison ; 15 % à la cause de la maladie y compris l'origine ; 1 % à la violence ; et 20% à divers. Sur les 2 276 rapports pour lesquels des évaluations textuelles étaient disponibles, 1 856 allégations étaient fausses (82 %), 204 étaient correctes (9 %), 176 étaient trompeuses (8 %) et 31 n'étaient pas prouvées (1 %) (Figure n°8).

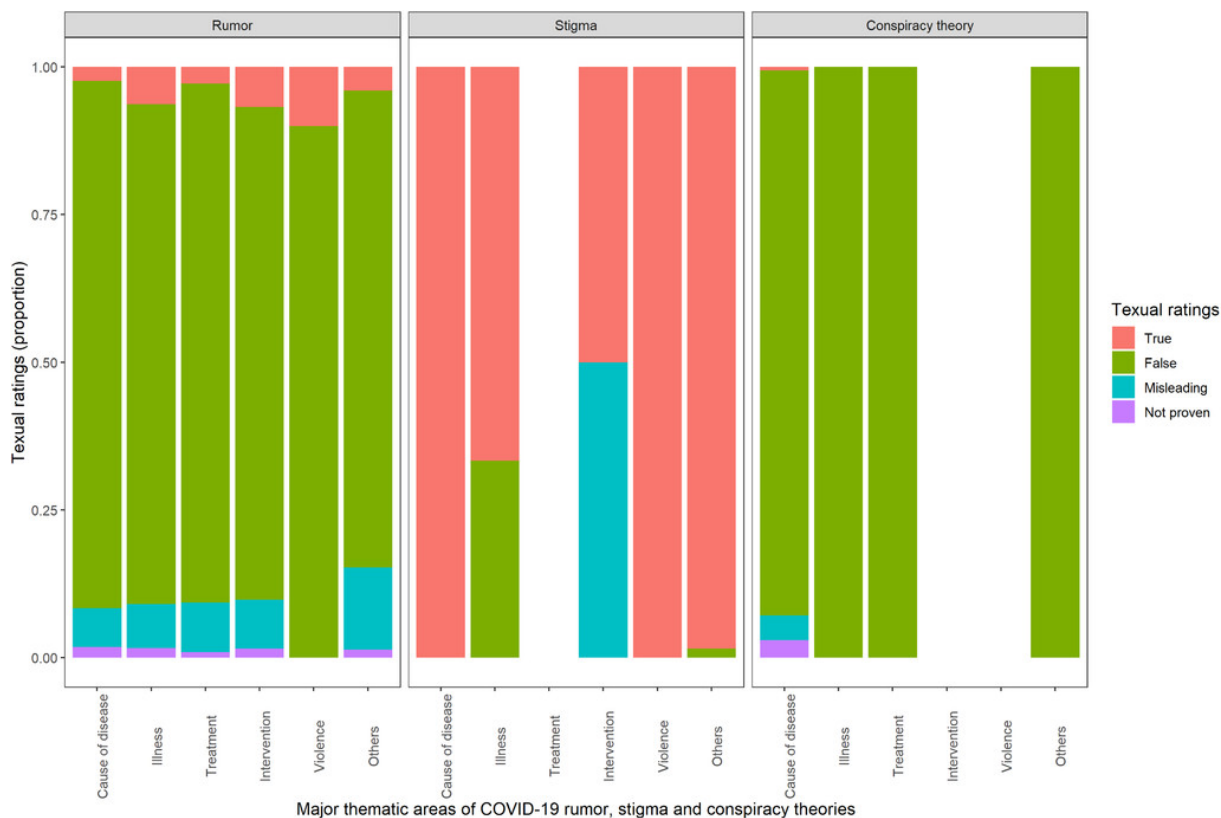


Figure 8 : Exactitude factuelle des rumeurs, de la stigmatisation et des théories du complot liées aux causes de maladie, de maladie, de traitement et de contrôle du COVID-19 (source : The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 103)

La désinformation alimentée par des rumeurs, la stigmatisation et les théories du complot peuvent avoir des implications potentiellement graves sur la santé publique. En effet, parmi ces fake news, des « traitements » ont émergé partout dans le monde comme par exemple le mythe selon lequel l’alcool concentré permettait de détruire le virus. Ceci a entraîné plus de 800 morts et 5876 personnes hospitalisées ⁴².

Il est donc important de retenir de ces exemples que internet et les médias ont un impact potentiel très important sur le bon usage des médicaments et sur la santé publique.

B - Erreurs humaines – erreur médicamenteuse

Selon l’ANSM, l’erreur médicamenteuse est « l’omission ou la réalisation d’un acte non intentionnel impliquant un médicament durant le processus de soins. Elle

⁴² FRANÇOIS Marius, « Covid-19 », sur NEON [en ligne], publié le 12 août 2020, [consulté le 7 septembre 2022].

peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » ⁴³. Il est cependant important de noter que l'erreur médicamenteuse peut être évitable.

L'erreur médicamenteuse peut avoir lieu à cause d'une mauvaise conception du médicament ou de l'information qui lui est relative. Par exemple, une confusion dans la dénomination du produit ou encore un conditionnement inadapté peut engendrer une erreur médicamenteuse.

Cette erreur peut aussi survenir lors du processus de prise en charge thérapeutique du patient dû à des facteurs humains, environnementaux ou encore des pratiques professionnelles. En effet, il existe plusieurs étapes où cette erreur peut survenir ⁴⁴ :

- L'étape de prescription : ici, l'erreur peut survenir du professionnel de santé qui prescrit.
- L'étape de dispensation : le rôle du pharmacien est important lors de la dispensation, il vérifie l'ordonnance et peut aussi éventuellement préparer les doses à administrer, donner les conseils nécessaires au bon usage. L'impact d'une erreur à ce niveau est tout aussi importante que lors de la prescription.
- L'étape de préparation : cette étape peut mettre en cause la responsabilité du patient lui-même, ou alors de son entourage ou d'un professionnel de santé.
- L'étape d'administration
- L'étape de suivi thérapeutique : l'erreur peut survenir lors de tout acte visant à la surveillance du médicament.

De plus, la nature de cette erreur peut être diverse et variée. Il peut s'agir d'une erreur de médicament liée au choix du médicament vis-à-vis de l'indication, des contre-indications ou encore des interactions médicamenteuses possibles. Elle peut être une erreur de dose ou une concentration erronée du médicament voulu, ou encore, une erreur de posologie, de voie d'administration, de débit d'administration. Il arrive parfois que la nature de l'erreur médicamenteuse soit la confusion d'identité du patient, et celui-ci recevrait donc le mauvais traitement. Enfin, une erreur d'omission, de forme galénique ou de médicament périmé/détérioré sont aussi des types d'erreur médicamenteuse.

⁴³ « La gestion des erreurs médicamenteuses - ANSM », [consulté le 7 septembre 2022].

⁴⁴ « L'erreur médicamenteuse: faisons le point ! », [consulté le 7 septembre 2022].

Au vu de ces natures différentes, il est aisé d'en conclure que les causes de l'erreur médicamenteuse sont également multiples. Cela peut donc être lié aux produits de santé, au patient, au professionnel de santé ou encore aux protocoles opérationnels mis en place.

Un défaut de communication entre les membres d'une équipe de soin est aussi potentiellement une cause d'erreur médicamenteuse. Il en est de même pour l'environnement de travail qui, selon la charge et les conditions de travail, influencera dans un sens ou l'autre le risque d'apparition d'une erreur médicamenteuse. Enfin, le contexte institutionnel, réglementaire et économique ainsi que la gestion du personnel peut aussi avoir une responsabilité dans les erreurs médicamenteuses. Effectivement, une organisation confrontée à des difficultés économiques ou à une pénurie de personnel peut rapidement devenir une source d'erreurs médicamenteuses.

L'erreur médicamenteuse peut avoir différents niveaux de gravités allant de mineure (sans conséquence clinique) jusqu'à critique (mise en jeu du pronostic vital ou décès). Il est donc important de comprendre le rôle des professionnels de santé mais aussi des patients dans l'erreur médicamenteuse ⁴⁵.

C - Usage récréatif – usage détourné

Comme indiqué dans l'introduction, le mésusage du médicament est une notion qui englobe plusieurs pratiques. Celles-ci s'étendent de l'utilisation inappropriée du médicament à l'usage détourné, de plus, elles concernent les produits de santé prescrits et non prescrits, remboursés ou non remboursés.

L'usage détourné des médicaments touche particulièrement les adolescents et les jeunes adultes. Ces conduites comprennent plusieurs usages différents tels que l'abus ou encore le dopage.

Selon l'article R. 5121-152 du CSP⁴⁶, l'abus est un « *usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives* ».

⁴⁵ « La gestion des erreurs médicamenteuses - ANSM », [consulté le 7 septembre 2022].

⁴⁶ « Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022].

La pratique de l'abus concerne surtout les médicaments analgésiques, stimulants et les tranquillisants. Cette pratique implique donc le renforcement de l'effet attendu de la molécule en augmentant les doses. L'effet recherché par ces jeunes adultes ou adolescences est la plus part du temps « la défonce », la recherche d'évasion ou de sensations, d'où le nom « d'usage récréatif »⁴⁷.

Le dopage, lui, concerne l'utilisation du médicament à des « fins de performance physique ou intellectuelle ». Il constitue, tout autant que l'abus, une forme d'utilisation des médicaments à des fins ni thérapeutiques ou curatives.

Le dopage n'implique pas nécessairement une augmentation des doses contrairement à l'abus mais il peut quand même entraîner une pharmacodépendance comme l'abus. Cette pratique est, la plupart du temps, liée au sport ou dans le cadre professionnel ou des études. Le but ici est d'améliorer les performances qu'elles soient physiques, intellectuelles ou sociales. Un exemple de dopage est l'utilisation d'un Bêtabloquant en prévention de situations stressantes⁴⁸.

D'après l'enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense, Escapad⁴⁹, OFDT, en 2011, 41% des jeunes de 17 ans ont déclaré avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours de l'année. De plus, 7% des Français de 16 ans ont déjà expérimenté la prise concomitante de médicaments et d'alcool pour « la défonce ».

Comme mentionné précédemment, le mésusage touche autant les médicaments soumis à prescriptions que les médicaments en libre accès. Afin d'avoir accès à ces médicaments sous prescription, les utilisateurs ont parfois recours à des prescriptions falsifiées. En effet, selon l'enquête Osiap⁵⁰, 32,6% des ordonnances suspectes qui ont été recueillies lors de l'enquête sont falsifiées. La majorité de ces ordonnances suspectes sont des ordonnances simples à 53,7% et ensuite on a les ordonnances bizones (21,6%), les ordonnances sécurisées (18,5%) et pour finir les ordonnances hospitalières (10,4%).

Le graphique ci-dessous représente les 10 premières substances actives faisant l'objet d'ordonnance suspectes en 2012 :

⁴⁷ « Cahier thématique - La lutte contre le mésusage du médicament », [consulté le 7 septembre 2022].

⁴⁸ *Ibid.*

⁴⁹ « Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 », [consulté le 7 septembre 2022].

⁵⁰ « Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Résultats de l'enquête 2012 », [consulté le 7 septembre 2022].

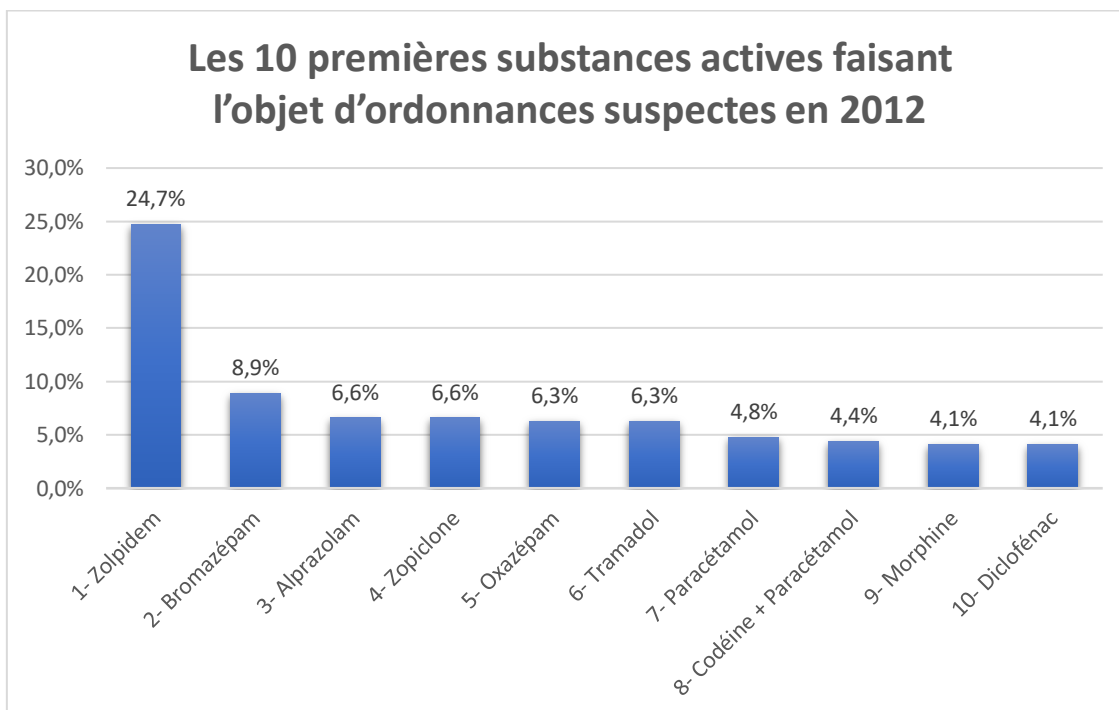


Figure 9 : Les 10 premières substances actives faisant l'objet d'ordonnances suspectes en 2012 (source : résultats enquête OSIAP 2012 - ANSM)

On retrouve ici les benzodiazépines en majorité puis des antalgiques tels que le tramadol, la morphine et le paracétamol.

Le Rohypnol est un médicament contenant du flunitrazépam, une molécule faisant partie de la famille des benzodiazépines⁵¹. Ce médicament commercialisé en 1973 était à la tête des usages détournés, notamment pour son utilisation comme drogue du viol. De 1995 à 2000, c'était le médicament le plus détourné par les toxicomanes. Obtenu par deal dans 30% des cas, il était utilisé par snif ou par injection à des doses nettement supérieures dans 60% des cas. C'est en 2013 que l'arrêt de commercialisation de ce médicament est décidé.

Cet exemple montre que l'usage détourné du médicament va au-delà de l'abus et du dopage car, cette molécule étant utilisée à des fins de soumission chimique, l'usage devient ici criminel.

Outre les médicaments soumis à prescription médicale, les médicaments en libre accès font, eux aussi, l'objet de détournement et d'usage récréatif. En effet, même si la plupart du temps, ces médicaments sont considérés (à tort) comme peu dangereux, ils restent néanmoins source d'effets indésirables et de danger lorsqu'ils

⁵¹ « Cahier thématique - La lutte contre le mésusage du médicament », [consulté le 7 septembre 2022].

sont utilisés hors AMM. Les familles de médicaments les plus fréquemment utilisées dans ces pratiques d'abus sont les antitussifs opiacés, les antihistaminiques ainsi que des décongestionnants. Les effets induits par ces produits sont l'euphorie, les hallucinations ou encore l'excitation.

C'est le cas du cocktail appelé « Purple Drank »⁵² qui est une boisson à base de codéine contenant notamment un sirop antitussif à base de codéine ainsi qu'un antihistaminique : la prométhazine, tout ceci mélangé à un soda. La consommation de ce cocktail induit un état dit « de défonce » due aux propriétés sédatives des médicaments. Comme recherché, l'abus de codéine induit une euphorie et une somnolence et la prométhazine renforce les effets sédatifs.

Les mésusages dans des buts récréatifs, criminels ou dopants font donc parties des causes de non bon usage et doivent impérativement être contrôlées afin d'éviter les conséquences nocives qui en découlent.

3. Conséquences du non bon usage

Les conséquences d'un non bon usage du médicament peuvent être de plusieurs sortes. Nous verrons, dans un premier temps, les conséquences d'un point de vue sanitaire et de santé publique (**A**). Ensuite, nous aborderons les conséquences sociales (**B**) que provoquent ces incidents et enfin les conséquences économiques seront évoquées (**C**).

A - Conséquences sanitaires

Les conséquences causées par le non-bon usage des médicaments diffèrent en fonction de la nature de cet usage, qu'il s'agisse d'une utilisation hors AMM, d'un mésusage ou encore d'une erreur médicamenteuse, par exemple.

Concernant les conséquences de l'affaires du Mediator, un usage hors AMM par exemple, une étude publiée par A. Fournier et M. Zureik⁵³ estime que le benfluorex

⁵² « Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. », sur *Addictovigilance Paris* [en ligne], publié le 12 août 2014, [consulté le 7 septembre 2022].

⁵³ FOURNIER Agnès et ZUREIK Mahmoud, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 21, 2012.

a pu être la cause de 3100 hospitalisations et 1300 décès par insuffisance valvulaire. Cette étude était basée sur 4 données qui étaient :

- Le niveau d'exposition au benfluorex de la population française, issu des chiffres de vente de la période 1976-2009 et des principales caractéristiques d'utilisation du benfluorex fournies par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- Le risque relatif d'hospitalisation pour insuffisance valvulaire chez les diabétiques exposés par rapport aux non exposés, issu d'une étude de cohorte basée sur une base de données médico-administrative française, avec une exposition au benfluorex évaluée en 2006 ;
- L'incidence des hospitalisations pour insuffisance valvulaire chez les individus exposés, issue de la même base de données ;
- La mortalité associée aux cardiopathies valvulaires.

Par exemple, on peut constater l'importance de respecter les indications d'un médicament et l'importance de son encadrement. Le hors AMM, même si parfois très utile, en pédiatrie par exemple, peut être néfaste lorsqu'il n'est pas justifié.

En ce qui concerne les différents mésusages, comme l'utilisation récréative de médicaments comme dans le purple drank, les conséquences sanitaires sont tout autant nuisibles. En effet, la consommation de ce cocktail amène à des effets néfastes à court terme comme : une altération de la qualité du sommeil, des problèmes de transit, des démangeaisons, des troubles de la vigilance ou du comportement ou encore des crises convulsives généralisées. Sur le long terme, ces jeunes adultes risquent l'accoutumance voire la dépendance à la codéine et ils encourent un risque de surdose majeure s'il y a consommation d'alcool concomitante. L'abus de ce cocktail peut aussi entraîner une dépression respiratoire, un coma, une tachycardie, une bradycardie, ou une mort subite ⁵⁴.

De plus, ces produits ayant un fort potentiel addictif, ils peuvent être un facteur de risque pour d'autres addictions et dans une population si jeune, encore en plein développement, les conséquences sont donc désastreuses tant sur le plan sanitaire que sur le plan social.

⁵⁴ « Antitussifs_automédication.pdf », [consulté le 7 septembre 2022].

Les informations concernant les dommages potentiels liés aux détournements de médicaments psychotropes sont encore trop peu nombreuses ⁵⁵. En effet, le polyusage et l'usage détourné de médicaments étant souvent concomitants, il est encore difficile d'attribuer les conséquences et les dommages uniquement à ce détournement. En revanche, certains symptômes physiques à court terme pouvant entraîner ces adolescents aux urgences sont tout de même mis en lumière par différentes études ⁵⁶. Trois grandes difficultés se manifestent aussi sur le plan psychologique : les flashbacks, des épisodes dépressifs ou encore des épisodes anxieux. Il a aussi été démontré que ces pratiques de mésusage pouvaient rendre une partie de la population concernée vulnérable à des pratiques sexuelles à risque ⁵⁷ ou encore à des tentatives de suicides ⁵⁸ ou de consommation de drogues illicites.

Enfin, selon le Rapport Charges et produits pour l'année 2018 de l'Assurance maladie, les accidents liés à un mauvais usage du médicament, telle qu'une erreur médicamenteuse, occasionnent chaque année plus de 10 000 décès, dont 7 500 chez les plus de 65 ans. Ces mauvais usages sont aussi la cause de plus de 130 000 hospitalisations et près de 1,3 millions de journées d'hospitalisations.

Au regard de toutes ces données, il est indéniable que l'usage du médicament doit être encadré afin de protéger les patients. Les conséquences ne sont, néanmoins, pas uniquement sanitaires et il est important de prendre en compte les conséquences sociales et économiques associées au non bon usage du médicament.

B - Conséquences sociales

Outre les conséquences sanitaires qu'impliquent le non bon usage du médicament, l'impact social n'est pas à mettre de côté.

Premièrement, pour les usages hors AMM, en dehors de certains dispositifs, ces médicaments sont théoriquement non pris en charge par l'Assurance maladie. Ceci

⁵⁵ MILHET Maitena, « Les médicaments détournés de leur usage médical par les jeunes » [en ligne], *Psychotropes*, 23, De Boeck Supérieur, 2017, [consulté le 7 septembre 2022].

⁵⁶ JEANNE G., PURPER-OUAKIL D., RIGOLE H. *et al.*, « [New patterns of substance use and abuse among French adolescents, a knowledge synthesis] », *L'Encephale*, 43, 2017.

⁵⁷ BONAR Erin E., CUNNINGHAM Rebecca M., CHERMACK Stephen T. *et al.*, « Prescription drug misuse and sexual risk behaviors among adolescents and emerging adults », *J. Stud. Alcohol Drugs*, 75, 2014.

⁵⁸ JUAN Wang, JIAN-XIONG Deng, LAN Guo *et al.*, « Non-medical use of psychoactive drugs in relation to suicide tendencies among Chinese adolescents », *Addict. Behav.*, 51, 2015.

peut donc avoir pour conséquence une perte de chance pour les patients dont les revenus sont plus bas et qui ne peuvent pas payer leur traitement.

De plus, l'impact d'une hospitalisation ou d'un décès peut provoquer chez les proches du patient une perte de confiance envers les médicaments et le corps médical. Ceci engendre donc potentiellement une future mauvaise observance du médicament (erreur médicamenteuse) et donc d'autres complications.

L'impact social et psychologique d'une hospitalisation, qu'il soit sur le patient ou ses proches, n'est donc pas à négliger.

Enfin, les conséquences sociales d'un mésusage sont, elles, très multiples, elles vont du nomadisme médical, en passant par le trafic de médicaments jusqu'à l'éloignement familial.

En effet, le nomadisme médical ou « Doctor Shopping » consiste à consulter plusieurs médecins pour obtenir plusieurs ordonnances. C'est une pratique courante des personnes ayant des troubles liés à l'usage de substances et des fournisseurs de substances addictives. Cette pratique est une conséquence directe du mésusage et des troubles de l'addiction liés à ce mésusage.

Elle peut aussi refléter une volonté de détournement de certains médicaments (les psychotropes ou médicament de substitution notamment) à des fins criminelles comme la revente des médicaments au marché noir.

C'est l'opération SHIELD ⁵⁹, lancée en 2020 et coordonnée par l'agence Europol, qui vise à lutter contre ces trafics de médicaments. Après deux années d'opération, le bilan s'étend à 25 millions d'unités de médicaments saisies et 63 millions d'euros en 2021. De plus, au-delà du mésusage à des fins récréatives, l'opération Shield lutte aussi contre les trafics de produits dopants. En 2018, Interpol estimait que le trafic de médicaments rapporte 10 à 20 fois que le trafic d'héroïne donc même si ce trafic est moins fréquent, il reste dangereux et bien plus lucratif. Aujourd'hui, les sanctions pénales en France pour des trafics de médicaments sont moindres que pour des trafics de stupéfiants, il y a donc une vraie nécessité de travailler sur ces mésusages et les conséquences qui en découlent.

C - Conséquences économiques

⁵⁹ « « Le trafic de médicaments rapporte 10 à 20 fois plus que celui d'héroïne » », [consulté le 7 septembre 2022].

Des soins de santé plus efficaces pourraient aider à réduire les dépenses de l'Assurance Maladie, c'est pourquoi le bon usage des médicaments a un rôle dans l'économie de la santé. En effet, les dépenses qui sont dues à un non bon usage des médicaments sont, par exemple, la iatrogénie, les maladies non prises en charge correctement (car elles se prolongent ou se compliquent), ainsi que les remboursements de médicaments non justifiés.

Comme expliqué précédemment, la iatrogénie médicamenteuse est responsable d'un nombre important d'hospitalisations, ce qui engendre des dépenses tout aussi importantes. En revanche, il n'existe pas de bilan précis sur le coût que le non bon usage du médicament représente chaque année. Toutefois, si on additionne les coûts induits par la iatrogénie, les maladies mal prises en charge, les remboursement non-justifiés, les hospitalisations, les consultations ou encore les coûts liés aux mésusages, celui-ci doit être très élevé.

D'après le rapport de Charges et Produits pour 2022 de l'Assurance Maladie ⁶⁰, une des trois propositions pour maîtriser la croissance des dépenses est de favoriser un recours soutenable aux produits de santé. L'intention ici est de réduire ces coûts liés à des événements qui sont évitables comme la iatrogénie par exemple. On peut voir d'après le tableau ci-dessous, issu du rapport de Charges et Produits pour 2022, les économies attendues par la Sécurité Sociale sur le bon usage des produits de santé.

⁶⁰ « Rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_lassurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf », [consulté le 7 septembre 2022].

	Actions de l'Assurance Maladie		Impact sur l'ONDAM (millions d'euros)
Produits de santé	Médicaments	290	490
	Antidiabétiques	28	
	Inhibiteurs de la pompe à protons	30	
	Benzodiazépines	25	
	Antalgiques	10	
	Traitements médicamenteux polyarthrite rhumatoïde	15	
	Action sur les médicaments onéreux	25	
	Biosimilaire (dispositif d'intéressement en ville)	42	
	Biosimilaires (dispensation en officine)	10	
	Diffusion des médicaments génériques	45	
	Dispensation adaptée	60	
	Iatrogénie	50	
	Dispositifs médicaux	150	
Actes et prescriptions	Pertinence des examens de biologie	20	340
	Pertinence des actes techniques	50	
	Indemnités journalières	100	
	Transports	90	
	Prescription de soins paramédicaux	80	
Prise en charge	Mise en œuvre du parcours insuffisance cardiaque	15	35
	Refonte des dispositifs de demande d'accord préalable	20	
Lutte contre la fraude	Actions de lutte contre les fraudes et les abus	150	150
Total			1 015

Figure 10: Récapitulatif des économies attendues des actions de l'Assurance Maladie en 2022 (source : rapport de Charges et Produits pour 2022 de l'Assurance Maladie)

Avec 50 millions d'euros d'économie prévus en ce qui concerne la iatrogénie uniquement, il est indéniable que les conséquences économiques du non bon usage sont très élevées et ont un impact conséquent sur les dépenses de santé. On voit aussi que les fraudes et les abus, donc le mésusage, a aussi une part importante à jouer dans l'économie de la santé avec une économie prévue de 150 millions d'euros.

Les deux autres leviers d'action qui seront utilisés sont l'optimisation de l'efficacité des prescriptions et des actes et enfin la lutte contre la fraude et les abus. Comme vu précédemment, ces pratiques ont des conséquences sociales et sanitaires très négatives mais elles sont aussi économiques.

Dans cette deuxième partie, il a été mis en évidence l'importance du bon usage des médicaments et l'impact conséquent que le non bon usage peut avoir sur la santé, la situation sociale et les dépenses de santé. Nous allons pouvoir ainsi poursuivre et voir les solutions apportées en France pour garantir ce bon usage et les comparer avec l'international.

PARTIE III – Analyse des solutions mises en place en France et comparaison avec l'international

Dans cette dernière partie, nous aborderons les solutions apportées en France (1) pour appréhender les problèmes précédemment évoqués. Ensuite, nous ferons une comparaison de cette situation avec un autre pays d'Europe et les Etats Unis d'Amérique (2). Enfin, nous terminerons par une analyse de ces solutions (3).

1. Solutions apportées en France

Plusieurs solutions sont apportées en France pour assurer le bon usage du médicament. Il y a premièrement la Loi Bertrand (A) qui modifie la réglementation et la rend plus stricte. Dans le prolongement, l'instauration des comités de bon usage au sein des industries pharmaceutiques (B) sont aussi des solutions contre l'usage non conforme. Ensuite, nous verrons l'encadrement du non bon usage approprié (C), les recommandations sur la publicité (D), et de Bonne Pratique (E). La pharmacovigilance (F) et l'encadrement des fake news dans les médias (G) seront également abordés. Enfin, seront abordées les sanctions mises en place en cas de non-respect des obligations imposées par les textes (H).

A - Loi Bertrand, modification du cadre juridique et réglementaire

Comme précédemment expliqué, la loi Bertrand, promulguée en 2011 en France, a eu en particulier pour objectif de renforcer la transparence des liens d'intérêts entre les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique. Elle impose aux laboratoires pharmaceutiques de rendre publics les avantages qu'ils accordent aux professionnels de santé (cadeaux, invitations à des congrès, financement de recherche, etc.) et de déclarer notamment les liens d'intérêts des experts qui interviennent dans l'évaluation des médicaments.

Les principales mesures clés de la loi Bertrand qui contribuent à assurer le bon usage du médicament sont les suivantes :

1. **Transparence des liens d'intérêts** : La loi oblige les industries pharmaceutiques à rendre publics les avantages qu'ils accordent aux professionnels de santé. Cette mesure permet aux professionnels de santé et au grand public de mieux comprendre les influences potentielles qui peuvent affecter la prescription et l'utilisation des médicaments.
2. **Déclaration des liens d'intérêts** : Les professionnels de santé sont tenus de déclarer les avantages qu'ils ont reçus de la part de l'industrie pharmaceutique, afin de garantir la transparence et la gestion des conflits d'intérêts. Cette mesure permet de garantir l'indépendance des professionnels de santé dans leurs décisions de prescription.
3. **Évaluation de la pertinence des médicaments** : La loi prévoit la mise en place d'une évaluation de la pertinence des médicaments existants et la publication de recommandations de bonnes pratiques pour leur utilisation. Cette mesure permet de sensibiliser les professionnels de santé aux bénéfices et risques des médicaments, ainsi qu'à l'importance de leur utilisation rationnelle.
4. **Renforcement de la pharmacovigilance** : La loi prévoit également le renforcement de la surveillance des effets indésirables des médicaments et l'amélioration de la déclaration de ces effets. Cette mesure permet d'identifier rapidement les risques liés à l'utilisation des médicaments et de prendre des mesures pour minimiser ces risques.

Outre ces mesures, la loi Bertrand a introduit des mesures spécifiques pour réglementer l'utilisation hors AMM et le bon usage qui sont d'abord l'obligation pour les professionnels de santé de signaler tout usage hors AMM d'un médicament à l'ANSM. Cette obligation concerne tous les médicaments utilisés hors AMM, y compris ceux qui ont été prescrits pour des indications non approuvées, des posologies différentes de celle recommandées ou des voies d'administration non autorisées.

La loi Bertrand a également introduit les RTU pour encadrer l'utilisation hors AMM des médicaments ce qui a permis de renforcer le rôle de l'ANSM dans la gestion des médicaments hors AMM, en instaurant par exemple la possibilité pour l'agence de modifier les conditions d'utilisation des médicaments et de suspendre ou retirer leur RTU en cas de risque pour la santé des patients.

En somme, la loi Bertrand vise à renforcer la transparence, à encourager l'indépendance des professionnels de santé dans leurs décisions de prescription, à améliorer l'évaluation de la pertinence des médicaments, et à renforcer la pharmacovigilance. Toutes ces mesures contribuent à assurer le bon usage du médicament et à garantir la sécurité et l'efficacité des traitements pour les patients.

B - Création du comité de Bon Usage par les industries pharmaceutiques

Pour rappel, l'article L. 5121-14-3, premier alinéa, du CSP prévoit que les entreprises pharmaceutiques doivent « contribuer au bon usage », c'est-à-dire veiller à ce que la spécialité pharmaceutique soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché. En revanche, il arrive que pour le besoin de certains patients, le médecin doive utiliser son droit de prescription hors AMM. Alors se pose la question, comment les industriels doivent-ils remplir leur obligation alors même que la prescription hors AMM est autorisée ?

En effet, il n'existe aucun décret, ni d'arrêté disant ce qui doit être mis en place par l'industriel pour « *contribuer au bon usage* » de ses produits.

Pour veiller à ce que le médicament soit utilisé dans le respect de son AMM, les industriels ont donc créé des procédures impliquant la création de comités de bon usage. Chaque laboratoire surveille ainsi que ses spécialités sont prescrites dans leur AMM ; il surveille et identifie les prescriptions hors AMM grâce notamment à la base de pharmacovigilance, l'information médicale, le market access. Il peut aussi y avoir des enquêtes auprès de médecins dans un deuxième temps pour une investigation d'un usage hors AMM.

Ce comité de bon usage se réunit plusieurs fois par an pour qu'une fois par an tous les produits soient analysés. S'il y a une alerte, il peut y avoir une réunion en plus pour analyser une spécialité précisément. Mais en routine, tous les médicaments doivent être vu au moins 1 fois par an.

En pratique, il est très compliqué, voire peu pertinent « d'aviser sans délai l'ANSM », comme prescrit par la disposition légale, d'un usage hors AMM, dès que l'industriel en a connaissance. L'ANSM a donc donné des recommandations pour tenter de préciser quel type d'information est nécessaire et surtout que la déclaration

à l'ANSM doit être faite après analyse de risque, permettant à l'industriel de se positionner sur le caractère ou non médicalement approprié de cet usage hors-AMM. On trouve ces recommandations dans un Guide dédié de l'ANSM ⁶¹.

La loi Bertrand impose donc aux entreprises pharmaceutiques une obligation de détecter, enregistrer et analyser les effets indésirables survenus dans le contexte d'un mésusage des médicaments. Ils doivent aussi suivre les modalités d'utilisation des médicaments pour en détecter les utilisations non conformes à l'AMM ⁶². Il revient donc à chaque entreprise de formaliser sa politique interne pour faire remonter les cas de ces pratiques potentiellement à risque.

Le comité de bon usage est pluridisciplinaire et permet la surveillance périodique, et une analyse de risque, de tous les médicaments exploités par l'entreprise. Ce comité de BU permet de mettre en place des mesures de suivi ou de réduction de l'usage non conforme lorsque c'est nécessaire. Tout ceci permet d'analyser chaque situation avant d'en faire le cas échéant le signalement à l'Agence et d'envisager, avec elle, les mesures à prendre, mesures qui doivent être proposées par l'industriel.

Cette analyse est rendue possible par plusieurs sources, internes comme externes. Parmi les sources internes, on peut citer la base de pharmacovigilance, l'information médicale ou encore les plateformes clients. Les sources externes, elles, consistent en les études post-AMM, les données épidémiologiques, les études de marché, les médias, les données des prescriptions en pratiques ou encore les études académiques par exemple.

Comme évoqué plus tôt, le Guide de l'ANSM « *Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament* »⁶³ permet d'obtenir plus amples informations sur la façon de déclarer. Il donne notamment quels types d'usages sont concernés par les signalements: les usages médicamenteux non conformes intentionnels, dans un but médical et constatés sur le territoire français.

⁶¹ « Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament », [consulté le 31 octobre 2022].

⁶² PERROY Anne-Catherine, « Usage non-conforme des médicaments », 2020.

⁶³ « Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament », [consulté le 31 octobre 2022].

Afin de répondre aux recommandations de l'Agence et prendre en compte les éléments identifiés par elle comme devant participer à l'analyse de risque, il est possible de s'aider d'un arbre décisionnel de déclaration comme le montre l'exemple ci-dessous dans la figure n°12.

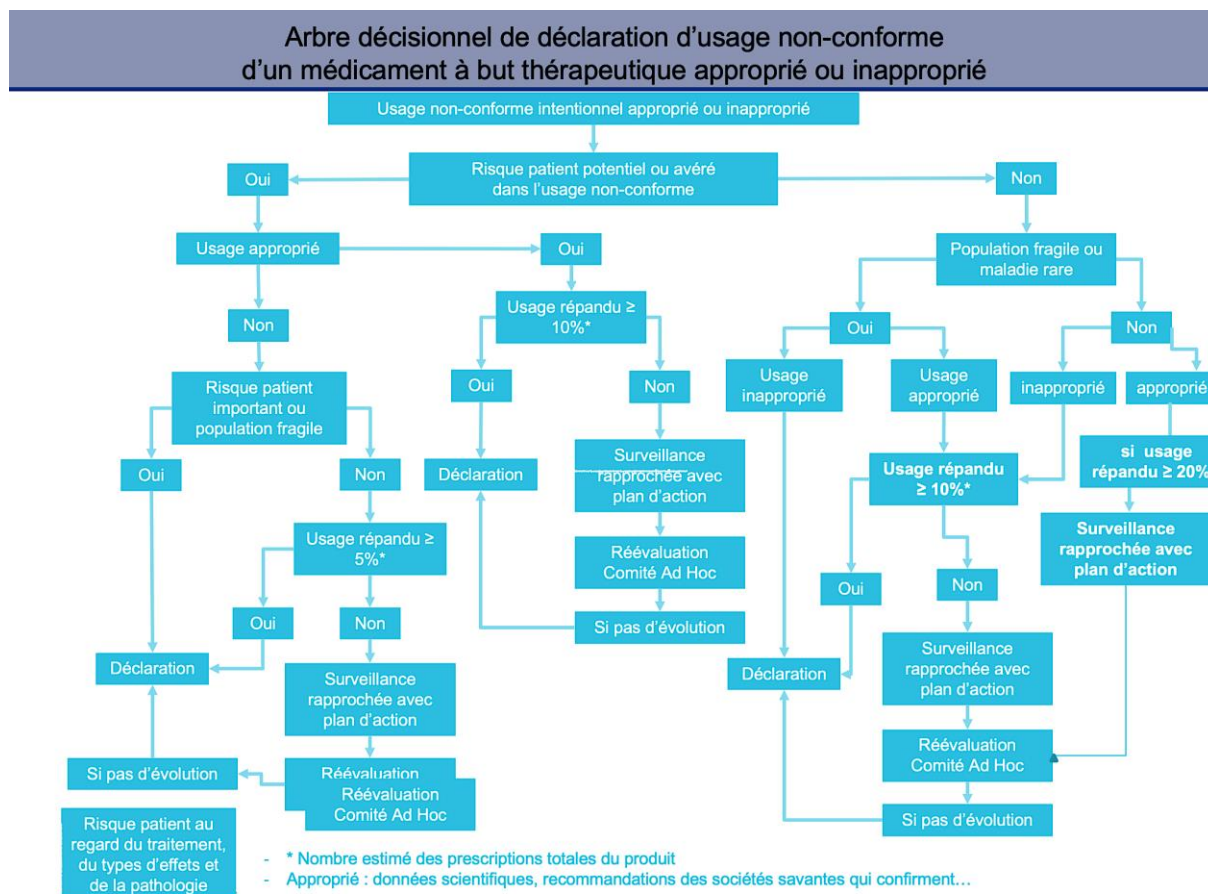


Figure 12 : : Arbre décisionnel de déclaration d'usage non-conforme d'un médicament à but thérapeutique approprié ou inapproprié (source : Usage non conforme des médicaments - Anne-Catherine Perroy)

C - Encadrement du non bon usage approprié

Il a été précédemment démontré qu'il arrive que, dans certaines situations, des prescriptions hors AMM soient justifiées. Il existe donc des dispositifs afin d'encadrer ce genre d'usage, anciennement les dispositifs d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et recommandation temporaire d'utilisation (RTU) des médicaments. Aujourd'hui, et depuis le 1^{er} juillet 2021, l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociales (PLFSS) a transformé les anciens dispositifs en créant deux nouveaux systèmes d'accès et de prise en charge :

- L'accès précoce :

Celui-ci relève aujourd'hui de la compétence de la HAS. Ce sont les médicaments en développement qui sont innovants et qui ont pour vocation d'accéder au marché français. Anciennement dénommés ATU de cohorte, ATU en extension d'indication, post-ATU ou encore accès directs post-ATU, l'article L. 5121-12 I. du CSP dispose désormais que « *L'accès précoce régit l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, destinés à traiter des maladies graves, rares ou invalidantes, lorsque les conditions suivantes sont réunies :*

1. *Il n'existe pas de traitement approprié ;*
2. *La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;*
3. *L'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;*
4. *Ces médicaments sont présumés innovants, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. » (48)*

Cet accès s'applique soit à un médicament qui ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée, soit à un médicament qui dispose d'une AMM dans l'indication considérée sans être inscrit pour cette indication sur la liste d'agrément aux collectivités ou sur la liste ville (art. L. 5121-12 II) ⁶⁴. Il peut être appliqué à des extension d'indications.

L'accès précoce engendre des obligations tant pour l'entreprise que pour le prescripteur qui sont définies aux articles L. 5121-12 IV (pour l'entreprise) et L. 5121-12 V (pour le prescripteur).

En effet, pour l'entreprise qui exploite le médicament, elle doit respecter un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et recueillir les données. Ce protocole est établi par la HAS en lien avec l'ANSM pour les médicaments ne disposant pas encore d'une AMM dans l'indication considérée.

Pour le prescripteur, il a pour responsabilité d'informer le patient que le médicament dispose ou non d'une AMM dans l'indication comme résumé dans le tableau ci-dessous (*Figure n°13*) :

⁶⁴ « Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 31 octobre 2022].

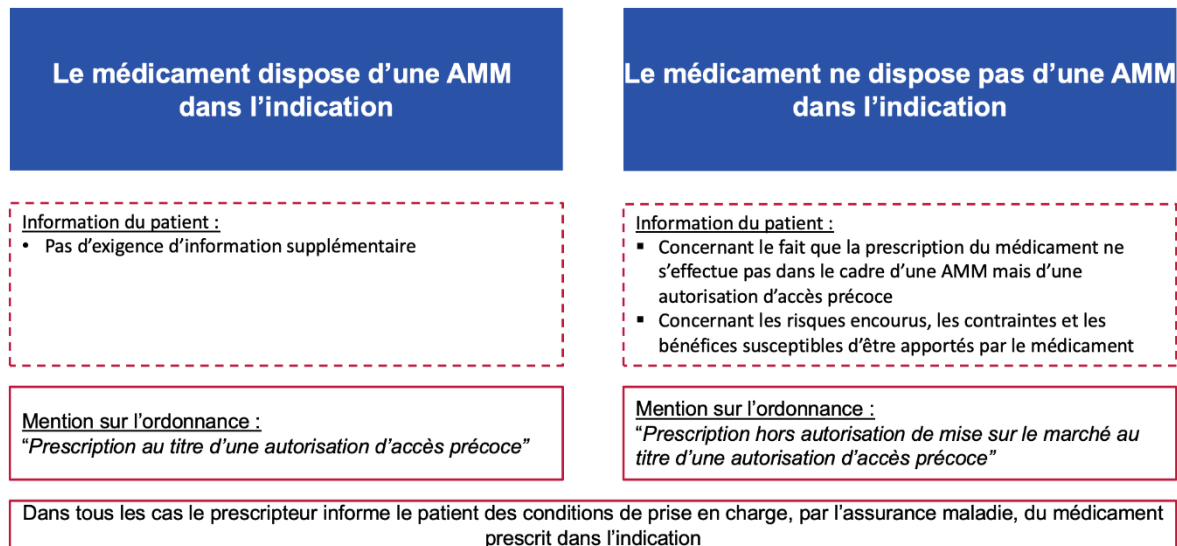


Figure 13 : Obligation du prescripteur dans l'accès précoce (source : Accès précoce et accès compassionnel : une refonte du système des ATU-RTU - Anne-Catherine Perroy)

- L'accès compassionnel :

L'accès compassionnel relève de la seule compétence de l'ANSM. Ce sont des médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont a priori pas destinés à obtenir une AMM dans l'indication concernée mais qui répondent tout de même de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique. Ils sont anciennement les ATU nominative et RTU.

D'après l'article L. 5121-12-1 I. : « *Les articles L. 5121-8 et L. 5121-9-1 ne font pas obstacle à l'utilisation exceptionnelle, au titre de l'accès compassionnel, de certains médicaments, dans des indications thérapeutiques précises, lorsque les conditions suivantes sont réunies :*

1. *Le médicament ne fait pas l'objet d'une RIPH à des fins commerciales ;*
2. *Il n'existe pas de traitement approprié ;*
3. *L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé dans des conditions définies par décret en CE.*

Cette utilisation exceptionnelle s'effectue en application

- *Soit d'une autorisation compassionnelle définie au II du présent article,*

- *Soit d'un cadre de prescription compassionnelle défini au III.* »⁶⁵

L'accès compassionnel peut s'effectuer de 2 façons différentes établies par les articles L. 5121-12-1 II. et L. 5121-12-1 III. Ces deux articles sont résumés dans le tableau ci-dessous (*Figure n°14*) :

L'Autorisation compassionnelle	La prescription compassionnelle
Demande du médecin prescripteur	Demande du ministre chargé de la santé ou du ministre chargé de la sécurité sociale ou initiative de l' ANSM
Médicament qui ne dispose d'une AMM dans aucune indication thérapeutique, ou d'un médicament qui a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation mais dont l'AMM ne porte pas sur l'indication thérapeutique sollicitée	Médicament faisant déjà l'objet d'une AMM dans d'autres indications
<u>Durée</u> : 1 an renouvelable	<u>Durée</u> : 3 ans renouvelables
<u>Spécialisées autorisées</u> : importées par les PUI	Permet de sécuriser une prescription non conforme à l'AMM
Autorisation d'accès compassionnel délivrée pas l'ANSM <i>L'ANSM informe l'entreprise qui assure l'exploitation ou, le cas échéant, le titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné avant de délivrer une autorisation ou d'établir un cadre de prescription</i>	

Figure 14 : les deux modalités de l'accès compassionnel (source : *Accès précoce et accès compassionnel : une refonte du système des ATU-RTU - Anne-Catherine Perroy*)

Des obligations pour les entreprises et les prescripteurs découlent aussi de l'accès compassionnel et sont décrites dans les articles L. 5121-12-1 V et M. 5121-12-1 VI.

Les autorisations et les cadres de prescription au titre de l'accès compassionnel doivent être assortis d'un PUT, qui précise les conditions de recueil des informations sur l'efficacité et les effets indésirables. Ces informations sont à la charge de l'entreprise pharmaceutique.

Le prescripteur doit lui assurer le recueil des informations et leur transmission suivant les modalités fixées par l'ANSM. Il a le devoir d'informer le patient que la prescription s'effectue dans le cadre de l'accès compassionnel, de l'absence d'alternative thérapeutique et des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. Le prescripteur doit aussi mentionner sur l'ordonnance « *Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché* ».

⁶⁵ « Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

D - Recommandations sur la publicité

La publicité est encadrée, au niveau Européen, par la directive 92/28/CEE qui concerne la publicité faire à l'égard des médicaments à usage humain. Cette directive est codifiée par la Directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil ⁶⁶ instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Deuxièmement, la directive 2004/27/CE procède à la révision de ce code communautaire.

Ce cadre européen laisse toutefois une certaine souplesse aux Etats membres, et donc, la publicité est aussi encadrée par une législation française comme le montre le tableau ci-dessous :

Loi du 18 janvier 1994	Décret du 14 juin 1996	Loi du 29 décembre 2011	Décret du 9 mai 2012	Décision du DG de l'ANSM	Décision du 23 mai 2012
Transposition de la Directive 92/28/CEE du 31 mars 1992 → Codification aux articles L.5122-1 et suivants (publicité des produits pharmaceutiques) et L.5422-1 à L.5422-17 (publicité – sanctions pénales) du CSP.	Relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain et modifiant le code de la santé publique → Codification aux articles R.5122-1 et suivants du CSP	Relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé → Instaure le contrôle a priori de la publicité à destination des professionnels de santé	Portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain	Fixant le calendrier et périodes de dépôt pour l'année, la forme et le contenu des demandes de visa de publicité pour les médicaments à usage humain	Fixant les règles d'élaboration du numéro interne de référencement

Figure 15 : Législation française sur la publicité (source : La publicité en faveur des médicaments - Anne-Catherine Perroy)

Selon l'article L. 5122-1 du CSP : « *On entend par publicité pour les médicaments à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.*

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

⁶⁶ « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain », [consulté le 26 février 2023].

- *la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;*
- *les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;*
- *les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »⁶⁷*

Il existe 7 principes fondamentaux à la publicité ⁶⁸ :

- La publicité n'est possible que pour un médicament qui a été régulièrement autorisé ou enregistré (L.5122-3 du CSP). La publicité ne doit pas être trompeuse (L.5122-2 CSP).
- Le médicament doit être présenté de manière objective, sa publicité ne doit pas exagérer ses propriétés, elle doit être claire et fiable. La publicité doit favoriser le bon usage du médicament. La publicité ne doit pas donner des stratégies thérapeutiques non validées ou encore occulter des mises en garde ou précautions d'emploi. La publicité doit respecter les stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS.
- Les dispositions de l'AMM doivent être respectées.
- La publicité ne peut pas porter atteinte à la protection de la santé publique.

C'est la loi Bertrand (loi du 29 décembre 2011) qui instaure le contrôle a priori de la publicité à destination des professionnels de santé. En effet, avant cette loi, la publicité à destination des professionnels de santé devait être soumise à l'autorité de santé dans les 8 jours après publication. Aujourd'hui, un visa PM est délivré par l'Agence pour une durée de 2 ans et il existe des contraintes dans le contenu des publicités (mentions obligatoires, indication et stratégie thérapeutique...etc.).

En ce qui concerne la publicité pour le grand public, celle-ci est aussi encadrée par la loi. Les publicités sont elles aussi soumises à une autorisation préalable avec un visa GP délivré par l'Agence pour une durée de 2 ans. A l'inverse de la publicité aux

⁶⁷ « Chapitre II : Publicité. (Articles L5122-1 à L5122-16) - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁶⁸ PERROY Anne-Catherine, « La publicité en faveur des médicaments », 2020.

professionnels de santé qui concerne tous les médicaments, celle à destination des patients ne peut concerner que certains produits (L.5122-6) :

- Les médicaments de prescription médicale facultative
 - o Uniquement si aucune présentation n'est prise en charge par les régimes d'assurance maladie
 - o Si l'AMM ne comporte pas d'interdiction en matière de publicité
- Les vaccins mentionnés dans l'arrêté du 28 septembre 2012
- Les médicaments du sevrage tabagique

Il existe aussi des mentions obligatoires et des mentions interdites dans la publicité pour le grand public.

Cet encadrement de la publicité, intensifié depuis la Loi Bertrand, est donc une des solutions pour veiller au bon usage du médicament. Ceci permet d'éviter au maximum la circulation d'information erronée ou dangereuse concernant les médicaments et de véhiculer les recommandations de bon usage comme les précautions d'emploi par exemple.

E - Recommandation de Bonnes Pratiques

Les recommandations de bonnes pratiques peuvent être élaborées par plusieurs instances telle que l'ANSM, la HAS, l'INCa (Institut National du Cancer) ou encore des sociétés savantes⁶⁹. Ces recommandations ont pour objectifs de mettre à disposition des professionnels de santé les stratégies optimales d'utilisation des produits de santé. Ces informations sont officielles et mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances et des nouvelles exigences de transparent et d'indépendance. Les recommandations de bonnes pratiques participent ainsi également au bon usage des médicaments.

L'ANSM met à disposition ces recommandations par thème, elle propose par exemple des recommandations concernant l'addictologie, la cardiologie, la dermatologie...Etc. L'Agence a aussi, en plus des recommandations, ajouté des Mises

⁶⁹ PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la, « Outils du bon usage pour les professionnels », sur *Ministère de la Santé et de la Prévention* [en ligne], publié le 26 février 2023, [consulté le 26 février 2023].

au point (MAP) qui sont des documents plus courts. Ils permettent de répondre à des questions plus précises issues de l'actualité ⁷⁰.

En ce qui concerne la HAS, les recommandations sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données »⁷¹. Elles permettent d'informer les professionnels de santé mais aussi les patients afin de garantir le bon usage du médicament et la qualité de soin.

L'INCa a eu pour mission ⁷², par la loi du 9 août 2004, de définir les bonnes pratiques pour la prise en charge des malades atteints de cancer. Ainsi, on retrouve sur leur site internet e-cancer.fr les différentes recommandations pour les professionnels de santé (voir figure n°16).

Recommandations et outils d'aide à la pratique

La loi du 9 août 2004 confie à l'Institut national du cancer la mission de définir les bonnes pratiques et les conditions nécessaires à la qualité de la prise en charge des malades atteints de cancer. Dans ce cadre, l'Institut apporte son expertise dans la production et la [labellisation de référentiels nationaux et de recommandations de bonnes pratiques cliniques](#) pour les professionnels de santé.



Figure 16 : Extrait du site internet de l'INCa (source : INCa)

⁷⁰ « Recommandations pour les médicaments - ANSM », [consulté le 26 février 2023].

⁷¹ PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la et PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la, *op. cit.*

⁷² « Recommandations et outils d'aide à la pratique - Professionnels de santé », [consulté le 26 février 2023].

Enfin, la garantie du bon usage par les professionnels de santé et les patients peut être renforcée par les « mémos de bonnes pratiques », les fiches de « bon usage du médicament » (BUM) ou encore les avis de la Commission de transparence (CT) ⁷³:

- Les « mémos de bonnes pratiques » sont établis par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Ces mémos sont basés sur les recommandations de la HAS et de l'ANSM et sont des outils d'aide à la pratique.
- Les BUM sont publiés par la HAS pour faire connaître les résultats de l'évaluation d'un médicament ou d'une classe thérapeutique par la CT. Ces fiches donnent le niveau d'efficacité, le progrès apporté par le médicament en question et permettent de préciser la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.
- Les avis de la CT éclairent la décision ultérieure des ministres sur le remboursement des médicaments. Ces avis précisent le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu, la stratégie thérapeutique et enfin la population cible.

Les recommandations de bonnes pratiques sont donc un très bon outil pour garantir le bon usage du médicament et éviter par exemple les erreurs médicamenteuses par les professionnels de santé. Elles peuvent aider au bon usage du médicament en standardisant les pratiques cliniques, en améliorant la qualité des soins et en promouvant l'utilisation rationnelle des médicaments. Ces recommandations peuvent offrir aux professionnels de santé des informations actualisées et des outils pratiques pour optimiser leur pratique et garantir une utilisation appropriée des médicaments.

F - La pharmacovigilance et addictovigilance

La pharmacovigilance est encadrée légalement par les articles L.5121-22 à L.5121-26 du CSP modifiés par la Loi Bertrand du 29 décembre 2011.

Selon l'article L.5121-22 du CSP : « *La pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés à l'article L. 5121-*

⁷³ PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la et PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la, *op. cit.*

1. »⁷⁴. La pharmacovigilance permet donc de recueillir des informations pour la surveillance des médicaments lors d'usage conforme aux autorisations de mise sur le marché mais aussi lors d'usage non conforme (surdosage, mésusage, abus de médicaments, erreurs médicamenteuses...).

C'est l'ANSM qui pilote la pharmacovigilance au niveau national avec un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

De plus, la loi Bertrand impose aux entreprises exploitant un médicament de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance. C'est l'article L.5121-24 du CSP qui décrit les obligations des entreprises pharmaceutiques : *« Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou un produit mentionnés à l'article L. 5121-1 est tenu de respecter les obligations qui lui incombent en matière de pharmacovigilance et, en particulier, de mettre en œuvre un système de pharmacovigilance ainsi que d'enregistrer, de déclarer et de suivre tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont il a connaissance et de mettre en place des études post-autorisation mentionnées à l'article L. 5121-8-1 dans les délais impartis. »*⁷⁵

En ce qui concerne les professionnels de santé, eux aussi ont des responsabilités concernant la pharmacovigilance. En effet, selon l'article L.5121-25 : *« les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés à l'article L. 5121-1 dont ils ont connaissance.*

*Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit mentionnés au même article L. 5121-1 dont ils ont connaissance. »*⁷⁶.

En ce qui concerne l'erreur médicamenteuse par exemple, les CRPV ont pour missions de récolter tous les signalements d'erreurs et de les porter à la connaissance de l'ANSM. C'est l'Agence qui va évaluer et analyser ces signaux⁷⁷.

La pharmacovigilance est ainsi un outil très utile pour permettre d'identifier et d'éviter les non bon usage du médicament.

⁷⁴ « Article L5121-22 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁷⁵ « Article L5121-24 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁷⁶ « Article L5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁷⁷ « La gestion des erreurs médicamenteuses - ANSM », [consulté le 7 septembre 2022].

De son côté, l'addictovigilance consiste en la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance psychoactive (médicamenteuse ou non). Elle est donc très importante pour pallier les cas de mésusages et d'abus illustrés dans les parties précédentes⁷⁸.

L'addictovigilance fonctionne en évaluant le potentiel d'abus et de dépendance d'un produit ainsi que ses risques pour la santé publique. De plus, elle surveille et encadre les conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs, elle classe ces produits sur la liste des stupéfiants et psychotropes et enfin elle diffuse des alertes.

D'après les articles R.5132-113 et 114 ⁷⁹ du CSP, la déclaration des cas d'abus et de pharmacodépendance est obligatoire : « *Le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98 en fait la déclaration immédiate au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.*

De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas grave de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sur le territoire duquel ce cas a été constaté. »⁸⁰

Le dispositif d'addictovigilance est donc un outil permettant aux autorités de santé d'informer les professionnels de santé et le grand public ainsi que de préserver la santé publique.

G - Les solutions contre les fake news et l'intérêt des réseaux sociaux

Il a été démontré précédemment que l'impact d'internet et notamment des fake news sur la santé est néfaste. Selon l'étude "*Fake news: the impact of the internet on population health*" ⁸¹, internet est le deuxième moyen le plus utilisé pour rechercher

⁷⁸ « Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », [consulté le 26 février 2023].

⁷⁹ « Article R5132-114 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁸⁰ « Article R5132-113 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].

⁸¹ ZANATTA Emanuelle Thais, WANDERLEY Giulia Puppi de Macedo, BRANCO Isabel Kuchpil *et al.*, « Fake news », *Rev. Assoc. Medica Bras.* 1992, 67, 2021.

des informations sur la santé et une partie importante de la population adopte des actions sur la base de ces informations. La fréquence de diffusion de fake news par ce média numérique est élevée.

Il devient donc une nécessité pour la santé publique de trouver des solutions pour contrer les fake news. Néanmoins, les données scientifiques sur l'efficacité des interventions concernant la désinformation en matière de santé sont rares ⁸². Plusieurs solutions pourraient déjà aider à appréhender ce problème, telles que, améliorer les connaissances en matière de santé en ligne, utiliser Internet comme un outil de collaboration avec les médecins, accroître la précision des informations provenant des communicants dans le domaine de la santé ou encore augmenter la fréquence des corrections grâce aux avancées technologiques comme l'intelligence artificielle.

Le réseau social Twitter rassemble environ 336 millions d'utilisateurs mensuels dans le monde, ce qui génère 5900 tweets à la seconde ⁸³. C'est une masse de données énorme qui devient précieuse pour la recherche scientifique en santé et notamment pour la pharmacovigilance et l'évaluation des produits de santé. Par exemple, il existe plus de 1500 publications sur Pubmed qui exploitent les données de Twitter.

Il existe un outil d'analyse sémantique Detec't qui a été développé par la start-up Kap Code ⁸⁴. Ce logiciel, développé en 2012, permet de récupérer les données publiées sur les réseaux sociaux pour les transformer en information scientifique. Le procédé de cet outil consiste en une recherche par des mots clés qui sont sélectionnés autour d'un médicament à étudier. Ceci permet d'identifier les messages associés au bon usage ou mésusage de ce médicament, ou encore les messages liés à l'observance du patient.

L'étude de l'Observatoire français des médicaments antalgiques (Ofma), présentée au congrès de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD)⁸⁵, est un très bon exemple de l'utilisation de cet outil. En effet, il a été possible d'extraire les

⁸² SWIRE-THOMPSON Briony et LAZER David, « Public Health and Online Misinformation », *Annu. Rev. Public Health*, 41, 2020.

⁸³ « Les réseaux sociaux de plus en plus scrutés par la recherche médicale », [consulté le 14 janvier 2023].

⁸⁴ « Pharmacovigilance », [consulté le 14 janvier 2023].

⁸⁵ « L'analyse des réseaux sociaux, source d'informations sur le mésusage de la codéine », [consulté le 14 janvier 2023].

messages et leurs métadonnées publiés entre 2022 et 2018 sur 20 forums français contenant une sélection de mots liés à l'utilisation de la codéine.

Cette analyse a dénombré un total de 12 814 messages publiés par 5310 internautes et démontre un pic majeur de ceux-ci aux alentours du 12 juillet 2017 (date de l'arrêté sur le classement de la codéine). Le thème principal abordé dans ces messages était la pharmacodépendance avec des sujets, tels que le syndrome de manque, les modalités de sevrage et d'approvisionnement.

Concernant l'usage récréatif du purple drank, il apparaît en proportion réduite dans les messages mais le nombre augmente après le 12 juillet 2017 avec des questions sur les modalités d'obtention.

Globalement, cette analyse a permis de conforter les données d'addictovigilance déjà disponibles mais a aussi permis d'identifier de nouveaux signaux comme l'usage concomitant d'alcool et de codéine. L'utilisation des réseaux sociaux devient donc une source de renseignements pertinente pour avoir des données de vie réelle.

Enfin, les réseaux sociaux peuvent aussi être utilisés comme outils de communication et de formation pour les médecins⁸⁶. Toujours s'agissant de Twitter, celui-ci peut être utilisé pour la formation avec le suivi des organismes officiels, des scientifiques reconnus ou des journaux et revues médicales. Tweeter peut éventuellement être utilisé par les universités ou les hôpitaux pour améliorer la formation de professionnels de santé, mais aussi toucher les patients tant le public est large.

Au-delà de la formation, les réseaux sociaux permettent aussi d'étendre les modalités de consultation. En effet, il est maintenant possible de consulter à distance avec Doctolib par exemple ou encore en utilisant Skype. Cette dernière permet aussi la communication entre médecins et la télémédecine. Il existe par exemple des services hospitaliers qui font l'essai d'un suivi ambulatoire postopératoire de la main ou encore des services qui utilisent Skype pour faire un triage aux urgences afin de désengorger le service de premiers recours.

Malgré l'aspect négatif que peuvent avoir les médias et réseaux sociaux, il reste donc important de ne pas les négliger car ils peuvent devenir un outil bénéfique dans

⁸⁶ « Réseaux sociaux », sur *Revue Médicale Suisse* [en ligne], [consulté le 14 janvier 2023].

le monde de la santé, notamment pour identifier et lutter contre le mésusage des produits de santé.

H - Les sanctions en cas de non-respect des obligations

Pour rappel, la loi Bertrand impose aux entreprises pharmaceutiques une obligation de détecter, enregistrer et analyser tous effets indésirables, notamment dans le contexte d'un mésusage des médicaments. La loi Bertrand impose aussi le suivi de l'utilisation des médicaments pour détecter les utilisations non conformes à l'AMM (CSP, art. L. 5121-14-3). L'entreprise pharmaceutique a aussi des obligations de pharmacovigilance et doit déclarer à l'ANSM toute information qui pourrait influencer l'évaluation des risques et bénéfices d'un médicament (CSP, art. L. 5121-9-2).

Afin d'assurer que ces obligations soient respectées, des sanctions ont été mises en place par la loi en cas de défaillance de l'entreprise. La nature de ces sanctions dépend de l'entreprise, et notamment si elle a pris un engagement spécifique avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) sur des actions limitant l'usage hors AMM ou non.

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Une des missions du CEPS est de contribuer à l'élaboration de la politique du médicament notamment en fixant son prix. Pour mener à bien cette mission, le CEPS peut conclure avec les entreprises pharmaceutiques des conventions portant sur le prix des médicaments, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.

Ainsi, si l'entreprise, dans le cadre de ses conventions avec le CEPS, manque à son engagement, elle sera soumise à un risque de pénalité financière prononcée par le CEPS « *I. — Les conventions mentionnées à l'article L. 162-17-4 peuvent comporter l'engagement de l'entreprise ou du groupe d'entreprises de mettre en œuvre des moyens tendant à limiter l'usage constaté des médicaments en dehors des indications*

de leur autorisation de mise sur le marché lorsque cet usage ne correspond pas à des recommandations des autorités sanitaires compétentes.

Ces moyens consistent notamment en des actions d'information spécifiques mises en œuvre par l'entreprise ou le groupe d'entreprises en direction des prescripteurs.

II. — En cas de manquement d'une entreprise ou d'un groupe d'entreprises à un engagement souscrit en application du I, le comité économique des produits de santé peut prononcer, après qu'ils ont été mis en mesure de présenter leurs observations, une pénalité financière à l'encontre de cette entreprise ou de ce groupe d'entreprises. La pénalité est reconductible chaque année, dans les mêmes conditions, en cas de persistance du manquement.

Le montant de cette pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise ou le groupe d'entreprises au titre du ou des médicaments objets de l'engagement souscrit durant les douze mois précédant la constatation du manquement. Le montant de la pénalité est fixé en fonction de la gravité du manquement. » (CSS, art. L. 162-17-4-1)⁸⁷.

En revanche, si l'entreprise n'a pas pris d'engagement spécifique avec le CEPS, elle sera soumise à un risque d'amende administrative prononcée par l'ANSM (CSP, art. L. 5421-9)⁸⁸. En effet, si les données faisant état de prescriptions hors-AMM peuvent être de nature à modifier les données initiales de la HAS ou le CEPS, le fait de déclarer le non bon usage fait partie des obligations sanctionnées financièrement par l'ANSM. Il existe des lignes directives relatives à la détermination des sanctions financières (voir annexe 2).

De plus, l'ANSM peut, outre les mesures de sanctions financières, prendre des mesures de suspension, modification ou retrait de l'AMM du médicament pour l'un des motifs suivants :

- **Le médicament est nocif ;**
- Il ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques
- Le rapport entre les bénéfices et les risques n'est pas favorable
- La spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée

⁸⁷ « Article L162-17-4-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

⁸⁸ « Article L5421-9 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 12 décembre 2022].

- **Le titulaire de l'AMM ne respecte pas les conditions de l'AMM, ou les obligations en matière d'études post autorisations, ou de pharmacovigilance (CSP, art. L. 5121-9)**

L'ANSM peut donc suspendre une autorisation de mise sur le marché dû à un usage hors-AMM d'un médicament.

En ce qui concerne les professionnels de santé comme les médecins, ils ont comme obligations dans le cadre de l'usage hors AMM de mentionner hors AMM sur l'ordonnance, l'obligation d'informer le patient, et surtout ils doivent motiver leur décision dans le dossier médical. Cette dernière information permet de comprendre sur quoi la prescription off label est basée.

Le bon usage est opposable aux professionnels de santé mais avec une approche plus libérale que pour les industries, car ils ont la liberté de prescription de prescription hors AMM si cela est conforme aux données de la science, cela même en l'absence d'AMM dans l'indication ou les conditions d'usage considérées. En effet, la conformité des soins sera appréciée en fonction des données acquises de la science via un expertise collégiale, et s'il y a faute la responsabilité civile et pénale du professionnel de santé pourra être mise en jeu.

Le professionnel pourra devoir réparer le dommage associé à la faute (responsabilité civile) et des sanctions pénales seront prises notamment en cas de mise en danger. Les peines les plus fréquemment prononcées sont l'amende, l'emprisonnement, assorti ou non du sursis et l'interdiction d'exercer à titre temporaire ou définitif.

La législation en France permet donc déjà de donner un cadre et des sanctions aux opérateurs lors des manquements au bon usage.

2. Comparaison avec un autre pays d'Europe et les USA

En 2021, les Etats Unis d'Amérique représentait 40.8 % des parts de marché pharmaceutique dans le monde, contre 4.5% pour l'Allemagne et 3% pour la France (voir figure n° 17). Selon IQVIA (MIDAS mai 2022)⁸⁹, 64,4 % des ventes de nouveaux médicaments lancés au cours de la période 2016-2021 ont été réalisées sur le marché

⁸⁹ « MIDAS® », [consulté le 25 janvier 2023].

américain, contre 16,8% sur le marché européen (5 premiers marchés dont la France et l'Allemagne).

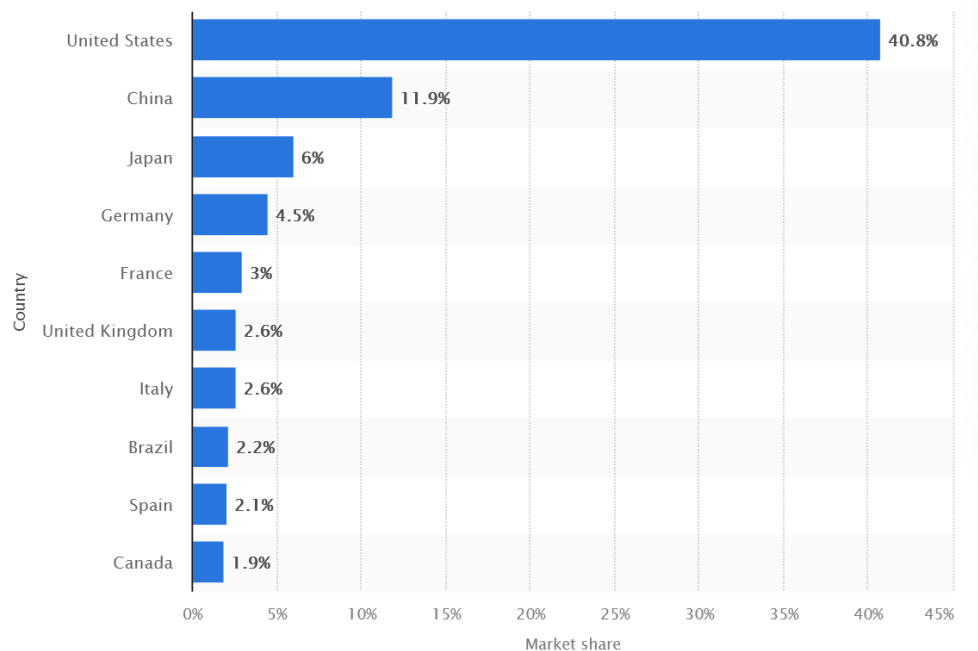


Figure 17 : Part de marché des 10 premiers marchés pharmaceutiques nationaux dans le monde en 2021 (source : Statista)

Dans un premier temps, nous ferons une comparaison de la France à un autre pays d'Europe, l'Allemagne (**A**). Nous comparerons ensuite la France aux Etats Unis d'Amérique (**B**) puis une analyse sur les solutions mises en place sera faite (**C**).

A - Comparaison avec un autre pays d'Europe – l'Allemagne

En Allemagne, comme en France, les produits pharmaceutiques sont délivrés en pharmacies hospitalières, ou par des pharmacies privées de ville. Ils peuvent aussi être délivrés dans des drogueries ou des supermarchés pour les produits qui n'ont pas l'étiquette « pharmacie uniquement », tels que les substituts nicotiques ou encore l'homéopathie. Comme en France, les pharmacies privées sont gérées par des pharmaciens inscrits à l'Ordre et les produits réservés aux pharmacies comprennent les produits sur ordonnance.

Il existe aussi des pharmacies autorisées en ligne et par correspondance, celles-ci sont tout de même soumises aux mêmes exigences légales et les mêmes contrôles que les pharmacies physiques. Elles sont utilisées la plupart du temps pour des médicaments en vente libre.

A l'inverse de la France, la vente de médicament en ligne est un moyen bien répandu en Allemagne. En effet, selon une étude menée en 2020 ⁹⁰, plus de 30% des patients se procurent des médicaments en ligne en Allemagne contre moins de 10% pour la France (Figure n°18).

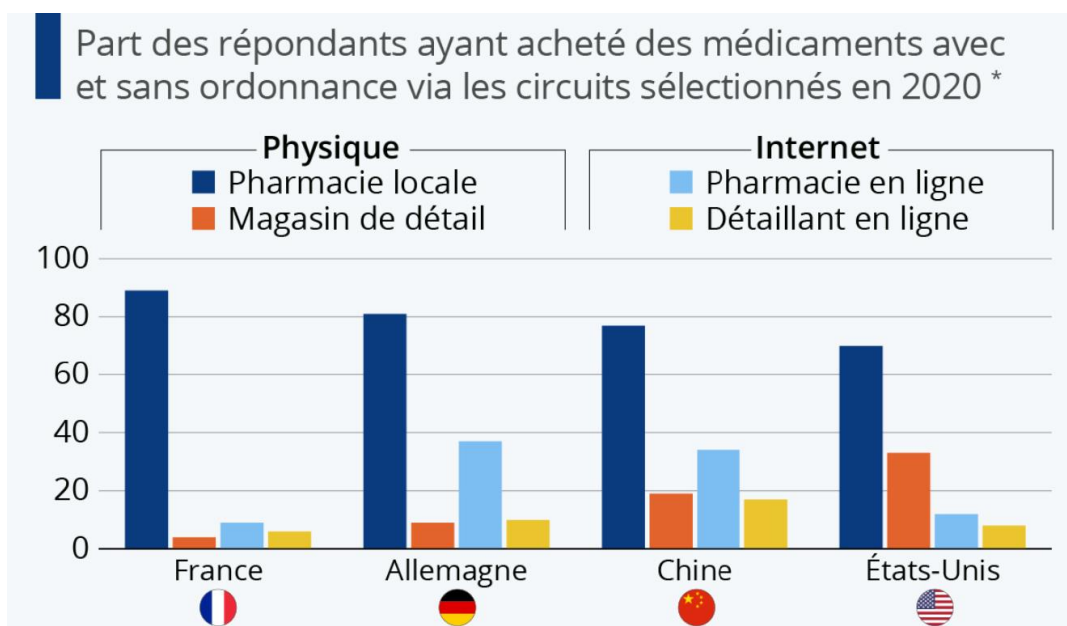


Figure 18: Etude menée auprès de plus de 12 000 adultes âgés de 18 à 64 ans par pays. Lieux d'achat au cours des 12 derniers moi (source : Statista)

En termes réglementaire et d'encadrement⁹¹, l'Allemagne se rapproche plus des États-Unis d'Amérique que de la France. En effet, le système de santé allemand est constitué par un partage des pouvoirs de décision entre les régions, appelées Länder, le gouvernement fédéral et les organisations professionnelles.

Premièrement, le ministère de la santé (Bundesministerium für Gesundheit) est responsable des politiques au niveau fédéral et a pour missions d'élaborer les lois au sein du système de santé. Ici, contrairement à la France, les Länder ont un pouvoir législatif et donc un pouvoir de mise en œuvre des lois fédérales.

L'équivalent de l'ANSM en Allemagne est l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte ou BfArM). Cet institut autorise la mise sur le marché des produits pharmaceutiques et est aussi responsable de la surveillance et du bon usage de ces produits. En plus de BfArM, il existe l'Institut Paul Ehrlich qui s'occupe d'homologuer les vaccins et les médicaments de thérapie avancée.

⁹⁰ « Infographie », sur *Statista Infographies* [en ligne], publié le 18 novembre 2020, [consulté le 25 janvier 2023].

⁹¹ « Le système de santé allemand », [consulté le 19 février 2023].

Enfin, l'association des pharmacies permet de garantir la disponibilité des médicaments mais aussi garantit l'information et les conseils aux patients.

Une étude faite par l'Ordre fédéral des pharmaciens a révélé que plus de 40% des patients ont déjà pris des médicaments sur ordonnances sans avis médical. De plus, environ deux tiers ont consommé des médicaments en vente libre (laxatifs, sprays nasaux) sans conseil associé⁹². Les patients se procurent ces médicaments soumis à la prescription, pour les trois quarts, dans les officines et pour le reste via les ventes en ligne, ou via le circuit illégal. En ce qui concerne les médicaments non soumis à prescription, 60% proviennent des officines et le reste via Internet. Enfin, l'idée d'avoir une aide « psychologique » est plus acceptée que l'utilisation de produit dopant à des fins physiques et sportives. Cela a pour conséquence qu'environ un million et demi de personnes deviennent dépendantes des médicaments et notamment les somnifères et antalgiques (benzodiazépines) ce qui rappelle sensiblement le constat fait en France. Cet état des lieux concernant l'utilisation des antalgiques n'est pas aussi grave que celui fait aux Etats-Unis mais reste néanmoins un sujet d'inquiétude en Allemagne.

Devant ce constat de mésusage inquiétant, que ce soit pour les médicaments soumis à prescriptions ou les médicaments OTC, l'Ordre des pharmaciens allemand a publié un Guide du mésusage afin d'aider les pharmaciens à détecter les mauvaises pratiques. Ce guide permet de repérer et d'analyser les comportements de certains patients afin que le pharmacien puisse demander des explications et conseiller le patient. Le refus de dispensation est autorisé et le pharmacien doit mentionner le cas constaté sur un registre central qui est utilisé par les autorités de pharmacovigilance afin de créer des listes de ventes libres ou restreintes.

Afin de contrer ces situations et de garantir le bon usage du médicament, l'Allemagne dispose aussi de services de santé publics régionaux pour surveiller le système de santé, tout comme les CRPV en France. Enfin, les ordres des professionnels de santé, comme évoqué précédemment, permettent de garantir le bon usage en prodiguant des conseils pratiques ou alors en imposant des amendes ou en retirant l'autorisation d'exercer aux médecins en cas de violation des normes.

⁹² « Les pharmaciens en première ligne », sur *Le Quotidien du Pharmacien* [en ligne], [consulté le 19 février 2023].

L'Allemagne se rapproche donc à la fois de la France mais aussi des Etats-Unis avec son organisation de santé et sa façon de contrer le mésusage des médicaments.

B - Comparaison avec les Etats Unis d'Amérique

Il a déjà été établi qu'en France, les médicaments sont régis par le monopole pharmaceutique et ne peuvent donc être vendus et dispensés en dehors des pharmacies. En revanche, ceci n'est pas forcément le cas pour les USA. En effet, les pharmacies sont là-bas affiliées à des grandes chaînes de distribution telles que CVS, Rite Aids ou encore Walgreens. En ce qui concerne les médicaments soumis à prescription, ils sont préparés et délivrés au comptoir, ceux-ci seront reconditionnés avec la quantité exacte nécessaire pour le patient. Les médicaments non soumis à prescription (les « over the counter » ou OTCs) sont quant à eux exposés dans des rayons en libre-service et donc sans conseil associé.

Une autre manière de se procurer des médicaments aux Etats-Unis est internet. En effet, depuis 2020, des compagnies comme Amazon se lancent dans la vente de médicaments (avec ou sans ordonnance) en ligne. Les sites internet comme Amazon Pharmacy, permettent aux USA de commander en ligne des médicaments prescrits par des professionnels de santé. Près de 70% des Américains achètent leurs médicaments dans des pharmacies, 33% les achètent en grande surface et enfin, 20% les achètent en ligne. En comparaison, en France, 89% des patients achètent leurs médicaments en pharmacies⁹³. Cette pratique d'achat en ligne ou en grande surface peut poser la question de l'encadrement du bon usage, étant donné le manque de présence de professionnels de santé pour conseiller les patients.

C'est la Food and Drug Administration (FDA) qui fait office d'autorité compétente aux Etats Unis d'Amérique (comme l'ANSM pour la France). Elle est chargée de protéger la santé publique en garantissant l'efficacité et la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire, des produits biologiques et des dispositifs médicaux. Elle assure également la sécurité de l'approvisionnement alimentaire du pays, des cosmétiques et des produits émettant des radiations.

⁹³ « Infographie », sur *Statista Infographies* [en ligne], publié le 18 novembre 2020, [consulté le 25 janvier 2023].

De plus, la FDA est chargée de faire progresser la santé publique en contribuant à accélérer les innovations qui rendent les produits médicaux plus efficaces, plus sûrs et plus abordables, et en aidant le public à obtenir les informations précises, fondées sur des données scientifiques, dont il a besoin pour utiliser les produits médicaux afin de maintenir et d'améliorer sa santé⁹⁴.

Comme la France, les USA ont une loi fédérale (appliquée par la FDA) qui encadre le médicament notamment et protège les consommateurs. Cette loi est le Pure Food and Drug Act qui a mené à la création de la FDA en 1906. Celle-ci est abrogée en 1938 par le Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act) qui vise à renforcer les pouvoirs de la FDA, notamment en matière d'AMM des médicaments et produits cosmétiques⁹⁵.

C'est le chapitre V du FD&C Act qui touche aux médicaments et dispositifs médicaux et le chapitre III qui mentionne toutes les actions interdites et les sanctions encourues en cas de manquement. Le chapitre V comporte plusieurs sections (de 351 à 360n) et notamment des sections qui encadrent le bon usage comme l'évaluation des risques et les stratégies d'atténuation (Sec. 355-1), la déclaration d'événements indésirables (Sec. 355b) ou encore la sécurité pharmaceutique (Sec. 355e)⁹⁶.

En plus des lois fédérales, l'information posologique (PI = Prescribing Information) est le principal outil de la FDA pour communiquer aux professionnels de santé un résumé des informations scientifiques essentielles nécessaires à l'utilisation sûre et efficace d'un médicament sur ordonnance ⁹⁷.

Pour les industries pharmaceutiques, la FDA élabore des lignes directrices qui expliquent l'interprétation ou la politique de l'agence sur les questions pharmaceutiques et réglementaires ⁹⁸. Ces lignes directrices sont utilisées pour aborder des questions telles que la conception, la fabrication et les tests des produits

⁹⁴ COMMISSIONER Office of the, « What We Do », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 28 juin 2021, [consulté le 25 janvier 2023].

⁹⁵ COMMISSIONER Office of the, « Laws Enforced by FDA », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 28 novembre 2022, [consulté le 25 janvier 2023].

⁹⁶ COMMISSIONER Office of the, « FD&C Act Chapter V », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 15 mars 2022, [consulté le 25 janvier 2023].

⁹⁷ SULLIVAN Helen W., SQUIRE Claudia, AIKIN Kathryn J. *et al.*, « Physicians' use of and preferences for FDA-approved prescribing information », *Res. Soc. Adm. Pharm. RSAP*, 18, 2022.

⁹⁸ COMMISSIONER Office of the, « Fact Sheet » [en ligne], *FDA*, FDA, 2019, [consulté le 25 janvier 2023].

réglementés, les questions scientifiques, le contenu et l'évaluation des demandes d'autorisation de produits, ainsi que les politiques d'inspection et d'application.

Enfin, il existe aussi les centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC ou Center for Disease Control and Prevention) qui forment l'agence fédérale des USA pour la protection de la santé publique. Tout comme la HAS en France, la CDC émet des « *MMWR Recommendations and Reports* » (Morbidity and Mortality Weekly Report) qui sont des rapports et recommandations hebdomadaires contenant des articles approfondis relayant des déclarations de prévention et de traitement (recommandations sur des traitements ou des pratiques vaccinales par exemple) ⁹⁹.

On peut donc constater que les USA ont déjà des systèmes mis en place pour assurer le bon usage des médicaments. Malgré ces moyens, il arrive tout de même que des cas de non bon usage apparaissent. En effet, comme c'est le cas en France avec les benzodiazépines, aux USA, il existe des mésusages et abus d'opioïdes sous ordonnance. Depuis la fin des années 1990, la prévalence du mésusage et de l'abus d'opioïdes sous ordonnance a rapidement augmenté aux États-Unis. D'après l'étude « *Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update* »¹⁰⁰, les opioïdes sous ordonnance sont désormais l'une des drogues les plus fréquemment consommées, juste après la marijuana, avec environ 1,9 million de nouvelles consommations par an. Par conséquent, ceci a entraîné des taux élevés de décès par overdose et une augmentation du nombre de personnes cherchant à se faire soigner pour une dépendance aux opioïdes.

Cette crise des opioïdes révèle donc les failles dans l'encadrement du médicament aux Etats Unis et montre bien que, même si les USA est le premier marché pharmaceutique au monde, le respect du bon usage n'est pas forcément toujours appliqué.

En revanche, pour pallier cette crise, des actions ont été entreprises. La CDC par exemple a publié en 2022 des lignes directrices destinées aux professionnels de santé pour prescrire les opioïdes dans le traitement contre la douleur ¹⁰¹. Bien que la

⁹⁹ CDCMMWR, « *MMWR Recommendations and Reports (RR)* », sur *Centers for Disease Control and Prevention* [en ligne], publié le 15 décembre 2022, [consulté le 25 janvier 2023].

¹⁰⁰ BRADY Kathleen T., MCCAULEY Jenna L. et BACK Sudie E., « *Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States* » [en ligne], *Am. J. Psychiatry*, 173, American Psychiatric Publishing, 2016, [consulté le 25 janvier 2023].

¹⁰¹ DOWELL Deborah, « *CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022* » [en ligne], *MMWR Recomm. Rep.*, 71, 2022, [consulté le 26 janvier 2023].

prescription excessive de médicaments opioïdes ait déclenché la crise des opioïdes, l'amélioration des pratiques de prescription d'opioïdes pour la gestion de la douleur, même si importante pour lutter contre la crise des opioïdes, ne suffit plus.

Parallèlement, les stratégies visant à élargir l'accès aux médicaments pour le trouble de l'usage des opioïdes et à améliorer la rétention du traitement, y compris une participation plus active des psychiatres qui sont formés de manière optimale pour traiter les comorbidités psychiatriques, sont fondamentales pour prévenir les décès et parvenir à la guérison. La recherche de nouveaux traitements pour le trouble de l'usage des opioïdes, les modèles de prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes, qui incluent les soins de santé et les interventions visant à prévenir le trouble de l'usage des opioïdes, peuvent contribuer à résoudre la crise des opioïdes et à empêcher qu'elle ne se reproduise ¹⁰².

Enfin, les initiatives politiques et éducatives semblent efficaces pour réduire l'abus et le mauvais usage des opioïdes sur ordonnance, mais la recherche axée sur le développement et l'évaluation de traitements spécifiques à la dépendance aux opioïdes est absolument nécessaire et les actions à entreprendre pour améliorer le bon usage sont encore nombreuses.

Les USA et la France ont donc des façons similaires d'assurer le bon usage des médicaments mais qui se montrent, parfois, inefficaces face à certaines crises sanitaires comme les benzodiazépines pour la France et les opioïdes pour les USA.

3. Synthèse et analyses des solutions mises en place en France

Plusieurs mesures ont été mises en place en France et à l'étranger pour assurer le bon usage des médicaments. Toutefois, il convient de se demander si ces initiatives sont adéquates pour remédier aux cas de non bon usage évoqués précédemment. En effet, bien que ces mesures soient louables, elles peuvent s'avérer insuffisantes pour garantir une utilisation sûre et efficace des médicaments. Il est donc essentiel d'analyser l'efficacité de ces solutions existantes afin de déterminer si des améliorations doivent être apportées pour mieux protéger les patients.

¹⁰² VOLKOW Nora D., JONES Emily B., EINSTEIN Emily B. *et al.*, « Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction », *JAMA Psychiatry*, 76, 2019.

Malheureusement, c'est souvent lors de crises sanitaires telles que le scandale du Médiateur que les défauts de notre système de santé et de l'encadrement du bon usage des médicaments sont mis en lumière. En réponse à cette crise, la loi Bertrand a apporté une amélioration significative du point de vue réglementaire et pour les professionnels de santé. Cette loi a tout d'abord sensibilisé les professionnels de santé à leur responsabilité quant à l'utilisation des médicaments en dehors de leur AMM en encadrant cette pratique. Cette mesure a permis d'améliorer les chances de traitement pour les patients en leur donnant accès à des médicaments en dehors de leur AMM lorsque cela est jugé pertinent, tout en les protégeant contre des utilisations inappropriées en dehors de leur AMM, tel que cela a été le cas avec le Médiateur.

La loi Bertrand a également permis aux industries pharmaceutiques de s'engager davantage dans la promotion d'un usage approprié des médicaments, en les mettant en lien avec l'ANSM pour toutes les prescriptions hors AMM, qu'elles soient appropriées ou non. En exigeant une surveillance accrue de leurs produits, la loi Bertrand assure ainsi une certaine sécurité pour les patients, que ce soit en ce qui concerne l'utilisation hors AMM ou le mésusage. Cependant, il convient de souligner que cette surveillance doit être accompagnée d'une évaluation régulière et rigoureuse de l'efficacité et de la sécurité des médicaments, afin de garantir une utilisation sûre et efficace à long terme.

L'impact de la loi Bertrand sur le bon usage du médicament est donc indirect, mais potentiellement important. En exigeant une plus grande transparence et une meilleure gestion des conflits d'intérêts, elle vise à réduire l'influence de l'industrie pharmaceutique sur les décisions de prescription et d'utilisation des médicaments. Elle permet également de sensibiliser les professionnels de santé et le grand public à l'importance de la transparence et de l'éthique dans la pratique médicale.

Ainsi, la loi Bertrand contribue à promouvoir une culture du bon usage du médicament en encourageant les professionnels de santé à se concentrer sur les besoins réels des patients et à prendre en compte toutes les données scientifiques disponibles lorsqu'ils prescrivent ou recommandent des médicaments. En fin de compte, cela peut aider à améliorer la qualité des soins de santé et à garantir que les patients reçoivent les traitements les plus efficaces et les plus sûrs possibles.

Néanmoins, la loi Bertrand reste limitée car elle ne prévoit pas de contrôle systématique des pratiques des professionnels de santé, ce qui limite l'efficacité des mesures. De plus, le manque de moyens financiers et humains peut s'avérer être un frein à la mise en œuvre de la loi. Il y a donc des mesures complémentaires nécessaires pour garantir un bon usage des médicaments.

La création de comités de bon usage dans les industries pharmaceutiques peut contribuer à assurer le bon usage des médicaments de plusieurs manières. Premièrement, ces comités de bon usage peuvent jouer un rôle clé dans l'évaluation des bénéfices et risques des médicaments, en se basant sur les données scientifiques disponibles. Cette évaluation permet de mieux comprendre les avantages et les limites des médicaments, et d'identifier les situations dans lesquelles leur utilisation est la plus pertinente.

Les comités de bon usage peuvent aussi contribuer à la formation des professionnels de santé sur l'utilisation rationnelle des médicaments, en organisant des séminaires, des formations en ligne ou des événements de sensibilisation. Cette formation peut aider les professionnels de santé à mieux comprendre les bénéfices et les risques des médicaments, et à les prescrire de manière plus appropriée.

Enfin, les comités peuvent également surveiller l'utilisation des médicaments et les pratiques de prescription, en analysant les données de vente ou les données de remboursement des médicaments. Cette surveillance permet de détecter les situations dans lesquelles les médicaments sont utilisés de manière inappropriée, et de prendre des mesures pour améliorer leur utilisation.

Ainsi, la création de comités de bon usage dans les industries pharmaceutiques peut contribuer à assurer le bon usage des médicaments en évaluant les bénéfices et risques, en développant, en collaboration avec l'ANSM, des recommandations de bon usage, en formant les professionnels de santé, et en surveillant l'utilisation des médicaments. Ces initiatives peuvent aider à garantir que les patients reçoivent les traitements les plus efficaces et les plus sûrs possibles.

Concernant l'accès précoce et l'accès compassionnel, bien qu'ils ne soient pas directement liés au bon usage du médicament, peuvent contribuer à améliorer la

qualité des soins en offrant des options alternatives de traitement pour des maladies graves ou rares.

Il est important de noter que l'accès précoce et l'accès compassionnel ne doivent pas être considérés comme des substituts à l'autorisation de mise sur le marché, car celle-ci reste la principale garantie de la sécurité et de l'efficacité des médicaments. Cependant, ils aident à favoriser la recherche et le développement, répondent à des besoins médicaux non satisfaits et permettent la surveillance de l'utilisation des médicaments. Ils peuvent donc offrir des options de traitement alternatives pour les patients dans des situations où les options thérapeutiques existantes sont limitées, et contribuer ainsi à améliorer la qualité des soins.

De part plusieurs aspects comme l'identification des effets indésirables, l'évaluation de la sécurité des médicaments, la prévention des erreurs médicamenteuses ou encore l'amélioration de la qualité des soins, la pharmacovigilance peut aider au bon usage du médicament. Celle-ci permet d'identifier et minimiser les risques d'effets indésirables et donc aide à une utilisation appropriée et sécurisée du médicament. Cependant, elle repose sur la déclaration volontaires des effets indésirables par les professionnels de santé ou les patients ce qui peut donc conduire à une sous-déclaration. Elle ne permet pas non plus d'identifier les risques rares ou tardifs par exemple car ils peuvent se manifester après une longue période d'utilisation. Enfin, la pharmacovigilance peut parfois être limitée par le manque de ressources et de personnel pour collecter et analyser les données.

Les recommandations de bonnes pratiques peuvent assurer le bon usage du médicament en standardisant les pratiques cliniques, en améliorant la qualité des soins et en promouvant l'utilisation rationnelle des médicaments. Ce sont des outils pour optimiser la pratique des professionnels de santé et garantir une utilisation appropriée des médicaments.

Cependant, les recommandations de bonnes pratiques ne sont pas toujours suivies par les professionnels de santé, en raison de facteurs tels que le manque de temps, de ressources ou de formation. Enfin, elles ne tiennent pas compte des différences

individuelles entre les patients, ce qui peut conduire à des décisions inadaptées à la situation clinique spécifique d'un patient donné.

Pour finir, les sanctions peuvent participer au bon usage en responsabilisant les opérateurs et protègent ainsi les patients des pratiques dangereuses. En revanche, ces sanctions présentent des limites si elles ne sont pas appliquées de manière cohérente, limitant ainsi leur effet dissuasif.

CONCLUSION

Outre l'aspect économique et social, le bon usage du médicament représente un enjeu majeur de santé publique. Les acteurs de santé ont une responsabilité importante dans le bon usage du médicament. Ils doivent prescrire ou délivrer le médicament de manière adéquate en tenant compte des indications approuvées par l'AMM, des contre-indications, des interactions médicamenteuses et des posologies recommandées. Ils doivent également informer les patients sur la manière de prendre le médicament, sur ses effets secondaires éventuels et sur les précautions à prendre. De leur côté, les patients ont également une responsabilité dans le bon usage du médicament. Ils doivent prendre le médicament tel que prescrit et suivre les instructions de leur professionnel de santé. Ils doivent également informer leur professionnel de santé de toute autre prise de médicament ou de tout changement dans leur état de santé.

Les erreurs de médication, internet, les médias et les utilisations abusives des médicaments sont autant de facteurs qui peuvent contribuer à un usage inapproprié des médicaments, avec des conséquences potentiellement désastreuses pour la santé publique. C'est pourquoi il est crucial de prendre des mesures pour encadrer l'utilisation adéquate des médicaments et limiter les risques pour les patients.

En France, l'encadrement du bon usage a connu une vraie avancée notamment avec la Loi Bertrand, promulguée en 2011. Cette modification du cadre juridique et réglementaire a permis de renforcer la transparence, d'encourager l'indépendance des professionnels de santé dans leurs décisions de prescription, d'améliorer l'évaluation de la pertinence des médicaments, et de renforcer la pharmacovigilance. De plus, elle a également mise en place des mesures spécifiques pour encadrer l'utilisation hors AMM avec les RTU, ce qui a pu renforcer le rôle de l'ANSM dans la gestion des médicaments hors AMM et donc du bon usage.

Cet enjeu majeur concerne également le reste du monde. Des pays tels que l'Allemagne ou les États-Unis sont également confrontés à des problèmes de mésusage des médicaments. Il est donc essentiel de coopérer entre les pays pour protéger la population et promouvoir le bon usage des médicaments à l'échelle internationale.

En plus des solutions déjà mises en place pour assurer le bon usage des médicaments, il serait opportun d'explorer d'autres solutions potentielles. Par exemple, il pourrait être utile de mettre en place des campagnes d'information pour sensibiliser le grand public aux risques du mésusage des médicaments et pour encourager l'utilisation appropriée des médicaments. L'apprentissage du bon usage pourrait être instauré dès le plus jeune âge avec l'aide de l'éducation nationale. De plus, une meilleure formation des professionnels de santé sur les médicaments et les interactions médicamenteuses pourrait également contribuer à réduire les erreurs de prescription. Enfin, des programmes de surveillance, en plus de la pharmacovigilance, pour détecter les effets secondaires des médicaments pourraient aider à améliorer la sécurité des patients en identifiant rapidement les problèmes potentiels. Toutes ces solutions pourraient aider à renforcer l'efficacité des mesures existantes pour assurer le bon usage des médicaments.

ANNEXE 1 : Guide de l'ANSM sur la déclaration des usages non conformes

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

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

Décembre 2017

I. Contexte réglementaire

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

« L'entreprise qui exploite une spécialité contribue au bon usage de cette dernière en veillant notamment à ce qu'elle soit prescrite dans le respect de son autorisation de mise sur le marché (AMM), des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de son enregistrement ou de son autorisation d'importation parallèle (AIP).

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

Par ailleurs, l'article R. 5121-164 du code de la santé publique mentionne au 7° que l'entreprise qui exploite une spécialité :

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

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

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

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

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

Les cas d'usage non conforme non intentionnel tel qu'une erreur médicamenteuse ou les usages non conformes intentionnels et sans but médical tels que l'abus, pour lesquels il existe déjà des systèmes de déclaration spécifiques¹, ne sont pas concernés par le présent guide.

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

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

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

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

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

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

1. Informations administratives

Les informations suivantes sont à communiquer :

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

2. Description de l'usage non conforme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Mesures prises, en cours ou envisagées

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

➤ Limiter l'usage non conforme

Les mesures peuvent être :

- Une communication

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

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

- Une demande de modification de l'autorisation

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

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

- Autres

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

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

IV. Modalités de signalement

Les modalités pratiques sont les suivantes :

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

A noter :

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

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

ANNEXE 2 : Ligne directrices relatives à la détermination des sanctions financières



Lignes directrices relatives à la détermination des sanctions financières

Préambule

Le présent document vise à expliquer à l'ensemble des entreprises la démarche suivie par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) lorsqu'elle prononce une sanction financière. Il se présente comme un guide de calcul auquel sont annexées les grilles de calcul exposant les critères de pondération. La publication de ces lignes directrices s'inscrit dans la volonté de l'Agence d'assurer la transparence et la cohérence de ses décisions et garantit un certain degré de prévisibilité et de lisibilité de la politique de sanction menée par l'Agence.

A ce titre, ces lignes directrices lui sont ainsi rendues opposables, sauf à justifier de circonstances particulières de faits ou de droit qui la conduisent à s'en écarter.

Le présent document pourra être modifié au vu de la mise en œuvre effective de la pratique décisionnelle de l'ANSM.

1) Montant de base :

Le montant de base constitue un **point de départ** au calcul du montant de la sanction qui sera ajusté d'une part au regard de critères propres au manquement, d'autre part au regard de critères propres à l'entreprise concernée.

La détermination de ce montant est réalisée par une cotation de la nature du manquement selon 3 niveaux d'importance, déterminés en fonction des caractéristiques propres au manquement (classification juridique).

3	4 %
2	2.5 %
1	0.15 %

Nb : Les pourcentages déterminés dans le présent document sont calculés sur un plafond de 10% du CA global. Aussi, ces derniers seront-ils proportionnés pour les manquements plafonnés à 30%.

	Manquement concerné	Cotation
10% du CA global	Art. L.5421-8	
	1° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit ou pour tout titulaire d'une autorisation d'APSI de méconnaître l'obligation de mise en œuvre d'un système de pharmacovigilance, de gestion du dossier permanent du système de pharmacovigilance et de réalisation d'audits périodiques ;	3
	2° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit ou pour tout titulaire d'une autorisation d'APSI ayant eu connaissance d'un effet indésirable suspecté de s'abstenir de le signaler aux autorités ou aux organismes compétents selon les modalités définies par voie réglementaire ;	3
	3° Le fait pour toute personne exploitant un médicament ou produit ou pour tout titulaire d'une autorisation d'APSI de méconnaître, en matière de pharmacovigilance, l'obligation de transmission du rapport périodique actualisé de sécurité	3
	3° (...) ou de maintien en continu de la présence d'une personne responsable ;	2
	4° Le fait pour le demandeur d'une autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées au premier alinéa de l'article L. 5121-8 (études post-AMM)	2
5° Le fait pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ne pas transmettre dans les délais requis le résultat des études mentionnées à l'article L. 5121-8-1 (études post-AMM)	2	

	6° Le fait de ne pas respecter les règles de bonnes pratiques définies dans le cadre des décisions ou arrêtés pris en application de l'article L. 5121-5, à l'exclusion des bonnes pratiques de dispensation par voie électronique	1 à 3 En fonction du manquement
	7° Le fait pour toute personne de ne pas transmettre à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé dans les délais impartis les informations du protocole d'utilisation thérapeutique et du recueil d'information prévu dans le cadre d'une ATU (article L. 5121-12 V)	2
	8° Le fait pour une entreprise de ne pas prendre les mesures d'information qu'elle juge appropriées auprès des professionnels de santé lorsqu'elle constate des prescriptions hors AMM et de ne pas en informer l'ANSM sans délai (second alinéa de l'article L. 5121-14-3)	2
	9° Le fait pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ne pas respecter l'obligation d'information motivée de l'ANSM prévue à l'article L. 5121-9-4 : - information motivée de toute action engagée en France ou un autre EM pour suspendre ou arrêter la commercialisation, ou pour solliciter le retrait ou ne pas demander le renouvellement d'une AMM + indications des motifs mentionnés aux 1° à 5° de l'article L.5121-9 - information motivée de toute action engagée dans un pays tiers si celle-ci est fondée sur l'un des motifs mentionnés aux 1° à 5° de l'article L.5121-9	3
	10° Le fait pour toute personne assurant la fabrication, l'exploitation, l'importation, l'exportation ou la distribution en gros de médicaments dérivés du sang, de ne pas enregistrer les données permettant d'en assurer le suivi en application du 14° de l'article L. 5121-20 ;	3
	11° Le fait pour une entreprise de ne pas communiquer une interdiction ou une restriction imposée par les autorités compétentes de tout pays dans lequel le médicament ou produit de santé est mis sur le marché ainsi que toute information nouvelle de nature à influencer l'évaluation des bénéfices et des risques du médicament ou du produit concerné en application de l'article L. 5121-9-2 ou de ne pas transmettre dans les délais requis les données démontrant que le rapport B/R demeure favorable demandées par l'ANSM en application de l'article L. 5121-9-3	3
30%	12° Le fait de méconnaître les obligations relatives à l'étiquetage, la notice et la dénomination des médicaments et produits	2
	Art. L.5423-8	
30% du CA produit	1° Le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament de ne pas informer immédiatement l'ANSM de toute action qu'elle a engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé ou de ne pas indiquer la raison de cette action en application de l'article L. 5124-6	3
	2° Le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament ou produit de ne pas respecter l'obligation d'information de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture qui lui incombe en application de l'article L. 5124-6	2
	3° Le fait pour une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament ou produit de ne pas communiquer la date de commercialisation du médicament ou produit à l'ANSM	1

2) Ajustement – appréciation de l'impact de la gravité du manquement et de la durée

2.1 Impact de la gravité des faits

Le montant de base pourra ensuite être ajusté en fonction de l'impact de la gravité des faits sur la santé publique au vu de l'ensemble des éléments pertinents du cas d'espèce.

Si celle-ci est démontrée, un pourcentage de 2 % pourra être ajouté.

2.2 Impact de la durée du manquement

4 critères relatifs à l'impact de la durée du manquement ont été déterminés dont la pondération est :

< 2 mois	+0.25 %
[2 mois à 6 mois]	+0.5 %
[6 mois à 12 mois]	+0.75 %
> 12 mois	+1 %
Non applicable	0 %

3) Phase de personnalisation :

Le montant de la sanction pourra ensuite être ajusté afin de tenir compte des circonstances atténuantes et/ou de circonstances aggravantes, sur le fondement d'une appréciation au cas par cas de l'ensemble des éléments pertinents, s'il y a lieu.

Pour ce faire, des critères ont été établis :

Coopération/ Diligence pour faire cesser le manquement ou se mettre en conformité	- 1 %
Ignorance des faits démontrée	- 0.5 %

Mauvaise foi (dont la non transmission du CA)/ Obstacle à la détection du manquement, manque de diligence pour le faire cesser ou se mettre en conformité	+ 1 %
Manquement intentionnel	+ 2 %
Médicament sous surveillance renforcée	+ 0.75 %
Caractère répétitif de l'infraction	+ 0.5 %

Non applicable	0 %
----------------	-----

Nb : La majoration appliquée ne pourra excéder 2 %.

BIBLIOGRAPHIE

ADMIN Super et ADMIN Super, « ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) », sur *Ministère de la Santé et de la Prévention* [en ligne], publié le 20 février 2023, [consulté le 20 février 2023]. <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>

BÉNARD-LARIBIÈRE Anne et PARIENTE Antoine, « Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France » [en ligne], *La Presse Médicale*, 47, octobre 2018, n° 10, p. 878-881, [consulté le 3 septembre 2022]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075549821830383X>

BONAR Erin E., CUNNINGHAM Rebecca M., CHERMACK Stephen T. *et al.*, « Prescription drug misuse and sexual risk behaviors among adolescents and emerging adults », *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 75, mars 2014, n° 2, p. 259-268.

BRADY Kathleen T., MCCAULEY Jenna L. et BACK Sudie E., « Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update » [en ligne], *American Journal of Psychiatry*, 173, American Psychiatric Publishing, janvier 2016, n° 1, p. 18-26, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.15020262>

CASTOT Anne, « Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K », p. 3.

CDCMMWR, « MMWR Recommendations and Reports (RR) », sur *Centers for Disease Control and Prevention* [en ligne], publié le 15 décembre 2022, [consulté le 25 janvier 2023]. https://www.cdc.gov/mmwr/indrr_2022.html

COMMISSIONER Office of the, « Laws Enforced by FDA », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 28 novembre 2022, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda>

Id., « FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 15 mars 2022, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/fdc-act-chapter-v-drugs-and-devices>

Id., « What We Do », sur *FDA* [en ligne], FDA, publié le 28 juin 2021, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>

Id., « Fact Sheet: FDA Good Guidance Practices » [en ligne], *FDA*, FDA, septembre 2019, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://www.fda.gov/about-fda/transparency-initiative/fact-sheet-fda-good-guidance-practices>

DOWELL Deborah, « CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022 » [en ligne], *MMWR. Recommendations and Reports*, 71, 2022, [consulté le 26 janvier 2023]. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm>

FAVEREAU Eric, « Laboratoires Servier, anatomie d'un système », sur *Libération* [en ligne], [consulté le 24 juillet 2022]. https://www.liberation.fr/france/2019/09/20/laboratoires-servier-anatomie-d-un-systeme_1752695/

FOURNIER Agnès et ZUREIK Mahmoud, « Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France », *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 21, avril 2012, n° 4, p. 343-351.

FRACHON Irène, ETIENNE Yves, JOBIC Yannick *et al.*, « Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study » [en ligne], *PLOS ONE*, 5, Public Library of Science, avril 2010, n° 4, p. e10128, [consulté le 24 juillet 2022]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010128>

FRANÇOIS Marius, « Covid-19 : des scientifiques font le bilan de l'impact des fake news sur la santé publique », sur *NEON* [en ligne], publié le 12 août 2020, [consulté le 7 septembre 2022]. <https://www.neonmag.fr/covid-19-scientifiques-impact-fake-news-sante-publique-558614.html>

ISLAM Md Saiful, SARKAR Tonmoy, KHAN Sazzad Hossain *et al.*, « COVID-19–Related Infodemic and Its Impact on Public Health: A Global Social Media Analysis » [en ligne], *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103, The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, octobre 2020, n° 4, p. 1621-1629, [consulté le 7 septembre 2022]. <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/4/article-p1621.xml>

JEANNE G., PURPER-OUAKIL D., RIGOLE H. *et al.*, « [New patterns of substance use and abuse among French adolescents, a knowledge synthesis] », *L'Encephale*, 43, août 2017, n° 4, p. 346-353.

JUAN Wang, JIAN-XIONG Deng, LAN Guo *et al.*, « Non-medical use of psychoactive drugs in relation to suicide tendencies among Chinese adolescents », *Addictive Behaviors*, 51, décembre 2015, p. 31-37.

MILHET Maitena, « Les médicaments détournés de leur usage médical par les jeunes : une revue de la littérature » [en ligne], *Psychotropes*, 23, De Boeck Supérieur, 2017, n° 3-4, p. 105-123, [consulté le 7 septembre 2022]. <https://www.cairn.info/revue-psychotropes-2017-3-4-page-105.htm>

NABARETTE Hervé, « L'internet medical et la consommation d'information par les patients » [en ligne], *Réseaux*, 114, Lavoisier, 2002, n° 4, p. 249-286, [consulté le 7 septembre 2022]. <https://www.cairn.info/revue-reseaux1-2002-4-page-249.htm>

PERROY Anne-Catherine, « Usage non-conforme des médicaments », 2020.

Id., « La publicité en faveur des médicaments », 2020.

PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la et PRÉVENTION Ministère de la Santé et de la, « Outils du bon usage pour les professionnels », sur *Ministère de la Santé et de la Prévention* [en ligne], publié le 26 février 2023, [consulté le 26 février 2023]. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/outils-du-bon-usage-pour-les-professionnels>

SULLIVAN Helen W., SQUIRE Claudia, AIKIN Kathryn J. *et al.*, « Physicians' use of and preferences for FDA-approved prescribing information », *Research in social & administrative pharmacy: RSAP*, 18, juin 2022, n° 6, p. 3027-3037.

SWIRE-THOMPSON Briony et LAZER David, « Public Health and Online Misinformation: Challenges and Recommendations », *Annual Review of Public Health*, 41, avril 2020, p. 433-451.

VOLKOW Nora D., JONES Emily B., EINSTEIN Emily B. *et al.*, « Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review », *JAMA psychiatry*, 76, février 2019, n° 2, p. 208-216.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, « The Role of the pharmacist in self-care and self-medication : report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist, The Hague, The Netherlands, 26-28 August 1998 », [s. l.], World Health Organization, 1998, [consulté le 2 juillet 2022]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/65860>

ZANATTA Emanuelle Thais, WANDERLEY Giulia Puppi de Macedo, BRANCO Isabel Kuchpil *et al.*, « Fake news: the impact of the internet on population health », *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 67, juillet 2021, n° 7, p. 926-930.

« Les fakes news nuisent gravement à votre santé - le cas du médicament », Libre Blanc, 2021. <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-04/Leem-LivreBlanc-FakeNews.pdf>

« Infographie: Pharmacie : les circuits de distribution du médicament », sur *Statista Infographies* [en ligne], publié le 18 novembre 2020, [consulté le 25 janvier 2023]. <https://fr.statista.com/infographie/23530/pharmacie-circuits-distribution-achat-des-medicaments/>

« Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. », sur *Addictovigilance Paris* [en ligne], publié le 12 août 2014, [consulté le 7 septembre 2022]. <https://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>

« Article L5121-14-3 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086782/2016-01-28

« Article L161-37 - Code de la sécurité sociale - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042698779/

« Glossaire ANSM | U », [consulté le 29 juin 2022]. <https://ansm.sante.fr/glossaire/U>

« Article L5121-12-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309

« Article R5121-152 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028083982

« Article R5121-153 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 29 juin 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914905/2012-05-01

« Usage détourné d'un médicament - Ministère de la Santé et de la Prévention », [consulté le 29 juin 2022]. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/usage-detourne-d-un-medicament>

« Article L5122-2 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025124474/

« Article R4235-2 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913652

« Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 relatif aux conseils et prestations pouvant être proposés par les pharmaciens d'officine dans le but de favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037466340>

« Article L5126-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045630266/2022-04-22

« Article L4130-1 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031928438

« Article R4127-8 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022].

https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025843565

« Les Français et le bon usage des médicaments », sur *Ipsos* [en ligne], [consulté le 2 juillet 2022].

<https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-le-bon-usage-des-medicaments>

« Enquête IPSOS LEEM : 46% des Français cherchent sur internet des informations sur leurs médicaments », sur *VIDAL* [en ligne], [consulté le 2 juillet 2022].

<https://www.vidal.fr/actualites/13026-enquete-ipsos-leem-46-des-francais-cherchent-sur-internet-des-informations-sur-leurs-medicaments.html>

« Observatoire sociétal du médicament 2019 - Ipsos pour le Leem », [consulté le 2 juillet 2022].

<https://www.leem.org/publication/observatoire-societal-du-medicament-2019-ipsos-pour-le-leem>

« Communiqué-de-presse-IATROSTAT-diffusion.pdf », [consulté le 2 juillet 2022].

<https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2022/05/Communiqu%C3%A9-de-presse-IATROSTAT-diffusion.pdf>

« RM2011-001P.pdf », [consulté le 24 juillet 2022]. <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2011-001P.pdf>

« Les benzodiazépines - Ministère de la Santé et de la Prévention », [consulté le 3 septembre 2022].

<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/les-benzodiazepines>

« Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France », p. 60.

« Résumé des Caractéristiques du Produit », [consulté le 3 septembre 2022]. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0363627.htm>

« Actualité - La RTU du baclofène dans l'alcoolodépendance renouvelée pour une durée de 1 an - ANSM », [consulté le 3 septembre 2022]. <https://ansm.sante.fr/actualites/la-rtu-du-baclofene-dans-lalcoolod-dependance-renouvelee-pour-une-duree-de-1-an>

« Information de sécurité - Alcoolodépendance : fin de la RTU du - ANSM », [consulté le 3 septembre 2022]. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/alcoolod-dependance-fin-de-la-rtu-du-baclofene>

« BACLOFENE ZENTIVA (baclofène) », sur *Haute Autorité de Santé* [en ligne], [consulté le 23 juillet 2022]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3258706/fr/baclofene-zentiva-baclofene

« La gestion des erreurs médicamenteuses - ANSM », [consulté le 7 septembre 2022].
<https://ansm.sante.fr/page/la-gestion-des-erreurs-medicamenteuses>

« L'erreur médicamenteuse: faisons le point ! », [consulté le 7 septembre 2022].
<https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/media/42917/download?inline>

« Cahier thématique - La lutte contre le mésusage du médicament », [consulté le 7 septembre 2022].
<https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/218947/1249970/version/4/file/Cahier+th%C3%A9matique+7+-+La+lutte+contre+le+m%C3%A9susage+du+m%C3%A9dicament.pdf>

« Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 », [consulté le 7 septembre 2022].
<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxssy2.pdf>

« Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) - Résultats de l'enquête 2012 », [consulté le 7 septembre 2022].
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf

« Antitussifs_automedication.pdf », [consulté le 7 septembre 2022]. https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/antitussifs_automedication.pdf

« « Le trafic de médicaments rapporte 10 à 20 fois plus que celui d'héroïne » », [consulté le 7 septembre 2022]. <https://www.20minutes.fr/societe/3244935-20220302-criminalite-trafic-medicaments-rapporte-10-20-fois-plus-trafic-heroine-explique-general-sylvain-noyau>

« Rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_lassurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf », [consulté le 7 septembre 2022]. https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport_charges_et_produits_-_propositions_de_lassurance_maladie_pour_2022_juillet_2021.pdf

« Signalement par les entreprises d'une prescription ou utilisation non conforme de médicament », [consulté le 31 octobre 2022].
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d36d6dd7055c0ac1281bd1f75a62184c.pdf

« Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 31 octobre 2022].
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/

« DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain », [consulté le 26 février 2023].
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>

« Chapitre II : Publicité. (Articles L5122-1 à L5122-16) - Légifrance », [consulté le 26 février 2023].
<https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171367>

« Recommandations pour les médicaments - ANSM », [consulté le 26 février 2023].
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/recommandations-pour-les-medicaments>

« Recommandations et outils d'aide à la pratique - Professionnels de santé », [consulté le 26 février 2023]. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique>

« Article L5121-22 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086407

« Article L5121-24 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086411

« Article L5121-25 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025086413

« Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé », [consulté le 26 février 2023]. [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

« Article R5132-114 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687195/2017-05-11

« Article R5132-113 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 26 février 2023]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034687202/2017-05-11

« Les réseaux sociaux de plus en plus scrutés par la recherche médicale », [consulté le 14 janvier 2023]. <https://www.ticpharma.com/story/649/les-reseaux-sociaux-de-plus-en-plus-scrutes-par-la-recherche-medicale.html>

« Pharmacovigilance: un nouvel outil pour détecter des signaux sur les forums et réseaux sociaux », [consulté le 14 janvier 2023]. <https://www.ticpharma.com/story/204/pharmacovigilance-un-nouvel-outil-pour-detecter-des-signaux-sur-les-forums-et-reseaux-sociaux.html>

« L'analyse des réseaux sociaux, source d'informations sur le mésusage de la codéine », [consulté le 14 janvier 2023]. <https://www.ticpharma.com/story/791/l-analyse-des-reseaux-sociaux-source-d-informations-sur-le-mesusage-de-la-codeine.html>

« Réseaux sociaux : de nouveaux outils de communication et de formation pour les médecins ? », sur *Revue Médicale Suisse* [en ligne], [consulté le 14 janvier 2023]. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-493/reseaux-sociaux-de-nouveaux-outils-de-communication-et-de-formation-pour-les-medecins>

« Article L162-17-4-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance », [consulté le 2 juillet 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028393759

« Article L5421-9 - Code de la santé publique - Légifrance », [consulté le 12 décembre 2022]. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028351968

« MIDAS® », [consulté le 25 janvier 2023]. <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/brand-strategy-and-management/market-measurement/midas>

« Le système de santé allemand », [consulté le 19 février 2023]. <https://www.cleiss.fr/docs/systemes-de-sante/allemande.html>

« Les pharmaciens en première ligne », sur *Le Quotidien du Pharmacien* [en ligne], [consulté le 19 février 2023]. <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/les-pharmaciens-en-premiere-ligne>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : LEFEBVRE
Prénom : Céleste

Titre de la thèse : LA RESPONSABILITE DES ACTEURS DE SANTE ET DES PATIENTS DANS LE BON USAGE DU MEDICAMENT.

Mots-clés :

Bon usage du médicament ; mésusage ; responsabilité des professionnels de santé ; responsabilité des patients ; cadre réglementaire du bon usage ; France ; international ; ANSM ; Loi Bertrand ; accès compassionnel ; accès précoce ; sécurité ; pharmacovigilance.

Résumé : Le bon usage du médicament est une responsabilité partagée entre les acteurs de santé et les patients. Des accidents liés aux médicaments peuvent survenir pour diverses raisons et il incombe à tous de veiller à éviter ces incidents. Des solutions réglementaires ont été mises en place pour encadrer l'utilisation des médicaments de manière sûre. Cependant, des incidents liés à l'utilisation des médicaments surviennent toujours et il est difficile d'atteindre un risque zéro. La promotion d'un bon usage des médicaments est un enjeu majeur de santé publique tant en France qu'à l'étranger et nécessite la recherche de solutions efficaces pour y faire face.

Membres du jury :

Président et Directeur, conseiller de thèse :

Mme PERROY Anne-Catherine, Docteur en Pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Assesseur(s) :

Mr SERGHERAERT Éric, Docteur en Pharmacie
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille (Université de Lille)

Membre(s) extérieur(s) :

Mme ALAHYAN Nawal
Docteur en médecine
Médecin généraliste, Cabinet médical de la Lys (Comines)