

# PRINCIPE DU BON USAGE DU MÉDICAMENT ET DES THÉRAPEUTIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

---

Elisabeth Aslangul

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

## ***Définition du bon usage d'un médicament***

- Utilisation d'un médicament à la bonne dose unitaire, la bonne fréquence journalière la bonne durée de traitement pour un patient (terrain) précis. La décision et donc la prescription thérapeutique est réfléchie puis décidée pour un patient donné dans une situation précise. Elle peut être remise en question si l'état du patient se modifie, et au moins à chaque renouvellement d'ordonnance, la décision thérapeutique implique que l'arrêt d'un médicament fait partie du bon usage au même titre que sa prescription.
- Le bon usage ou la juste prescription d'un médicament dépend :
  - du diagnostic de la pathologie à traiter;
  - du terrain du patient;
  - des recommandations officielles (pas uniquement de l'AMM car la prescription hors AMM est parfaitement autorisée en France, sous certaines conditions).

## ***AMM***

- L'Autorisation de Mise sur le Marché dite AMM est une procédure administrative qui permet à un laboratoire industriel et commercial pharmaceutique de pouvoir vendre un médicament en France. Cette procédure est nationale et/ou européenne.
- L'AMM est délivrée par l'Agence européenne (EMA) et/ou par l'ANSM française.
- L'autorisation est accordée si le médicament répond à trois caractéristiques :
  - l'efficacité prouvée par des études cliniques (au mieux randomisées en double aveugle, avec supériorité versus le traitement de référence quand il est clairement défini);
  - la tolérance qui a fait l'objet d'études lors des phases de développement et qui maintenant fait l'objet d'études post-AMM car souvent, l'effectif patient est adéquat pour définir ou non un effet thérapeutique mais insuffisant pour mettre à jour des effets indésirables survenant à très faible fréquence;
  - la qualité de fabrication du produit.

- La procédure est longue et c'est le fabricant qui décide seul de l'indication pour laquelle il demande l'AMM d'un médicament. Les autorités sanitaires acceptent en fonction de la qualité scientifique des résultats thérapeutiques et de tolérance rapportés dans le dossier.
- Le libellé d'AMM comporte le résumé des caractéristiques du produit ou RCP, commun aux pays européens, qui sont publiés par l'ANSM et colligés dans des banques de données pharmaceutiques françaises (Vidal, Thériaque, etc.). Les rubriques des RCP comprennent : la composition, les indications, les précautions et les contre-indications, etc. L'industriel est tenu de délivrer une notice d'information « en langage clair et facilement compréhensible » qui sera fournie dans chaque boîte de médicament, à destination des patients.
- La commission AMM a créé les plans de gestion des risques (5PGR) en 2005 au sein de l'ANSM qui est chargée de suivre les données concernant les médicaments et d'adapter les textes d'AMM en fonction de l'apparition de la connaissance. Cette commission est habilitée à modifier les RCP et notices en fonction de données nouvelles pour tout médicament. Dans la réalité, elle s'intéresse plus aux nouveaux médicaments onéreux (chimiothérapie anticancéreuse) et/ou biothérapies afin d'en encadrer la prescription. Les médicaments anciens ne voient pas de modifications au libellé de leur AMM, ce qui fait que 20 % des médicaments sont prescrits hors du RCP datant de leur mise sur le marché et donc obsolète et/ou incomplète.
- Enfin, certains médicaments voient leur utilisation limitée à certains prescripteurs (neurologues pour le Rivotril) ou certaines conditions d'utilisation, comme par exemple la restriction à l'Hôpital pour la prescription (initiale ou non), la délivrance et/ou usage ; ou encore le renouvellement limité d'une prescription.
- La prescription hors AMM est tout à fait légale en France, puisque différents articles du code de santé publique et du code de déontologie encadrent cette pratique. Nous avons vu que les libellés d'AMM restent encore actuellement restrictifs et adaptés aux connaissances au moment de leur mise sur le marché et que les avancées scientifiques et les recommandations des sociétés savantes ne sont pas tenues de s'y astreindre. Le principe qui prévaut toujours lors de la prescription d'un médicament pour un malade précis reste d'apporter une amélioration de l'état clinique du patient, en tenant compte des connaissances actuelles et en argumentant le choix par écrit dans le dossier du patient. L'information du patient, comme pour toute prescription, reste indispensable. La principale difficulté de la prescription hors AMM est l'absence théorique de remboursement par les caisses de sécurité sociale qui, elles, ne reconnaissent que le libellé d'AMM.
- Afin d'encadrer au mieux ces hiatus pendant lesquels on peut disposer d'un traitement sans que la partie réglementaire soit remplie, l'ANSM propose deux types de procédures qui encadrent la prescription : **l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)** et la **Recommandation temporaire d'autorisation (RTU)**.
  - ATU : exceptionnelle, permet de gagner du temps sur la durée de la procédure d'AMM :
    - concerne un médicament qui traite une maladie grave, sans alternative thérapeutique efficace ;
    - AMM disponible mais dans une autre indication ;
    - données disponibles suffisantes pour penser que l'AMM sera obtenue dans l'indication ;
    - 2 types : nominative (pour un seul patient = à la demande d'un prescripteur) ou de cohorte (pour un groupe défini de patients identiques = à la demande du laboratoire) ;
  - RTU : recommandations d'utilisation d'un médicament dans une autre AMM que celle qu'il a déjà obtenue :
    - donnée par la commission bénéfice/risque de l'ANSM ;
    - hors AMM officiellement recommandé par l'ANSM ;

- donnée en fonction des connaissances scientifiques apparues depuis l'AMM du produit;
- c'est la prescription hors AMM de masse pour répondre le plus souvent à un problème de santé publique.

### **Définir les bases du suivi thérapeutique médicamenteux : quelle surveillance et quel rythme, pour quels médicaments ?**

- Toute prescription médicamenteuse impose un suivi de l'efficacité et de la tolérance au prescripteur. Ce suivi se fait d'abord par la clinique : effet sur un symptôme, puis par la méthode du dosage sérique des médicaments qui sera le reflet des concentrations *in situ* de l'organe cible, afin de vérifier que la concentration reste comprise dans l'index thérapeutique (intervalle entre les concentrations efficace et toxique).
- Si l'évaluation clinique est OBLIGATOIRE, les dosages sériques sont très rarement effectués car ils sont contraignants et onéreux. Ils dépendent du terrain et du type de médicament. On retiendra les situations suivantes qui imposent une vérification :
  - index thérapeutique étroit;
  - efficacité rapide du produit (antibiotique dans infections graves);
  - variabilité inter-individu importante des concentrations.

### **Connaître les étapes de la prise en charge médicamenteuse en ville et en établissements et les acteurs de cette prise en charge**

- La prescription médicamenteuse est un acte fréquent et important en pratique médicale. Elle doit être considérée comme un acte potentiellement dangereux, ou au moins non dénué de risque pour le patient. Elle entraîne une succession d'acte qui constitue la prise en charge médicamenteuse.
- La prise en charge médicamenteuse implique plusieurs acteurs :
  - le prescripteur qui prescrit et informe;
  - le pharmacien qui délivre et informe;
  - le professionnel du soin qui administre : étape obligatoire en établissement de santé;
  - le clinicien et/ou le biologiste qui contrôle l'efficacité et/ou la tolérance;
  - les agences qui recueillent les événements indésirables graves et non graves.
- La qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse dépendent de toutes ses étapes, chacune indispensable.
- Les différences entre la prise en charge hospitalière et extra-hospitalière concernent le stockage des produits et l'administration.
- Le signalement des effets indésirables est encouragé, y compris par les patients et leur entourage. Ils doivent s'adresser à leur prescripteur, leur pharmacien ou leur infirmière qui doit les rapporter auprès de l'ANSM par les services de la pharmacovigilance.

### **Détecter, déclarer et prendre en compte un effet indésirable**

- Un gros travail de déclaration des effets indésirables liés aux thérapeutiques a été entrepris.
- On appelle effet indésirable toute manifestation inattendue qui survient lors de la prise d'un médicament. Toute manifestation inattendue n'est pas imputable au médicament. Pour relier un EI à un médicament, on utilise des échelles d'imputabilité :

- la méthode française utilise des critères sémiologiques et des critères chronologiques qui sont gradés et rendent le lien possible ou probable ou certain. Cette méthode est utile à titre individuel (voir item 322);
- les études pharmaco-épidémiologiques visent à évaluer la fréquence d'apparition d'un évènement après l'introduction d'un médicament dans une population. Elles sont entreprises après commercialisation, font partie des études post-AMM et des plans de gestion des risques (PGR) organisés par l'ANSM. Il s'agit d'étude de cohorte pour les médicaments très prescrits, ou cas/témoin pour les médicaments moins utilisés.
- La déclaration des EI est regroupée sous le terme pharmacovigilance. L'objectif est de préciser le rapport bénéfice/risque de chaque produit sur le marché. L'incrémentation des bases de données se fait de façon spontanée par les utilisateurs : patient (possible en France depuis 2012), médecin, soignant et firme. Il s'agit d'une obligation pour les professionnels de santé, auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance. Il faut déclarer les effets indésirables graves (EIG), les effets inattendus (y compris les effets potentiellement positifs), le mésusage et les abus.
- Le Centre Régional de Pharmacovigilance a pour vocation de réunir les déclarations, mais aussi de dispenser l'information sur les médicaments auprès des professionnels et des patients.
- Au plan national, l'ANSM centralise les données et les adresse à l'agence européenne l'EMA. L'ANSM communique sur les risques nouveaux apparus, décide de l'intérêt de monter des études pharmaco-épidémiologiques afin de surveiller le médicament suspect (triangle noir sur notice et RCP), décide de restreindre l'usage en cas d'EI avéré.

### Listes modèles OMS des médicaments essentiels

- La Liste modèle de médicaments essentiels (LME) de l'Organisation mondiale de la Santé a été créée en 1977 en vue d'offrir un modèle auquel les gouvernements peuvent se référer pour sélectionner les médicaments et établir des listes nationales.
- Depuis sa conception, la liste modèle s'est avérée un instrument utile pour la promotion des soins de santé primaires en rationalisant la sélection et l'utilisation des médicaments ainsi que leur coût. Cette liste est mise à jour tous les deux ans. La 17e version pour adultes ainsi que la 3e version pour enfants, les plus récentes, ont été révisées en mars 2011 ([www.who.int](http://www.who.int)).
- Les médicaments essentiels de l'OMS ont fait la preuve de leur intérêt en thérapeutique et de leur innocuité.
- Un médicament peut être tout à fait utile et efficace et ne pas figurer sur la liste du fait de son apparition trop récente sur le marché.

# LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE : BON USAGE DANS LES SITUATIONS À RISQUE

---

Jade Ghosn

## Préciser l'apport de la pharmacogénétique à la prescription médicamenteuse et à la médecine personnalisée

- La pharmacogénétique représente une approche de la pharmacologie qui étudie l'influence de la séquence d'ADN (le génotype) sur la réponse au traitement.
- Il existe trois types de situations où la pharmacogénétique peut être d'une aide dans la prescription thérapeutique personnalisée :
  - **prédiction des concentrations plasmatiques du médicament et adaptation de posologie** : les médicaments sont métabolisés par certaines enzymes, par exemple au niveau hépatique par les cytochromes P450. Des polymorphismes au niveau de ces enzymes vont donc affecter le métabolisme des médicaments métabolisés par ces cytochromes. Certains médicaments antirétroviraux utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH, comme l'efavirenz, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, est métabolisé par le cytochrome CYP 2B6. La dose standard d'efavirenz (600 mg/j) reste efficace lorsque l'efavirenz est prescrit de façon concomitante avec un puissant inducteur enzymatique comme la rifampicine uniquement si l'individu n'est pas porteur du haplotype 18492T→C du CYP 2B6 à l'état homozygote. En cas de portage d'un haplotype homozygote CC, la dose d'efavirenz doit être augmentée en cas de prescription concomitante de rifampicine;
  - **prédiction de la réponse thérapeutique** : les patients infectés par le virus de l'hépatite C, porteurs d'un haplotype CC pour le gène codant pour l'interleukine IL-28B répondent significativement mieux à un traitement antiviral à base d'interféron  $\alpha$  que les patients porteurs d'un haplotype CT ou TT. La détermination, avant la mise sous traitement à base d'interféron  $\alpha$ , du polymorphisme du gène codant pour l'IL 28B permet ainsi de prédire la réponse à un traitement de l'hépatite C à base d'interféron  $\alpha$ ;
  - **prédiction du risque de complications** : l'allèle HLA B5701 est associé à un surrisque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, un analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH. Il est obligatoire de vérifier l'absence de portage de l'allèle HLA B5701 avant toute prescription d'abacavir chez un patient infecté par le VIH.

- De même, la présence de l'allèle HLA B5701 augmente le risque d'hypersensibilité à la carbamazépine.
- Enfin, certaines mutations du gène TPMT, lorsqu'elles sont présentes, augmentent de façon significative le risque de toxicité de l'azathioprine et du 6-mercaptopurine (deux anti-cancéreux). La présence de ces mutations justifie une réduction de 30-50 % de la dose standard si elles sont présentes à l'état hétérozygote, et une réduction de plus de 90 % si elles sont présentes à l'état homozygote.

### **Identifier les sujets à risque : enfants, sujets âgés (voir item 126), femmes enceintes et allaitantes, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques, obèses. Connaître les principes d'adaptations thérapeutiques nécessaires**

- Les sujets à risque d'accidents médicamenteux sont :
  - **âges extrêmes** : prématuré, nouveau-né (immaturité des voies métaboliques, problème des formes galéniques, adaptation nécessaire au poids), enfant (adaptation nécessaire au poids, certaines classes médicamenteuses sont contre-indiquées ou à utiliser avec précaution pendant la croissance : cycline et toxicité dentaire, corticoïdes par voie générale et cassure de la courbe de croissance), mais également sujet âgé (diminution des fonctions rénales et hépatiques, dénutrition avec baisse de la fixation des médicaments aux protéines donc augmentation de leur fraction libre et de leur potentielle toxicité, polypathologie avec poly et auto-médication donc risque accru d'interactions médicamenteuses);
  - **la grossesse** (passage transplacentaire de certains médicaments) et **la période d'allaitement** (diffusion de certains médicaments dans le lait maternel);
  - **les sujets ayant une insuffisance d'organe** : insuffisance rénale (accentuation de la néphrotoxicité des médicaments à élimination rénale, adaptation posologique indispensable si clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min, voire même contre-indication de certains médicaments); insuffisance hépatique (augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments à élimination hépatique comme la morphine et certains antirétroviraux du VIH, risque d'encéphalopathie hépatique en cas de prescription de psychotropes);
  - **terrain allergique** : risque de choc anaphylactique en cas de réintroduction;
  - **troubles psychiatriques** : risque d'inobservance ou de mésusage des médicaments (tentative d'autolyse médicamenteuse).
- Les principes d'adaptation thérapeutiques vont dépendre du contexte :
  - **enfant** : posologie à adapter à l'âge, au poids et/ou à la surface corporelle;
  - **grossesse** : favoriser les médicaments pour lesquels un recul suffisant d'utilisation au cours de la grossesse est disponible et a montré une innocuité dans cette situation particulière;
  - **insuffisance rénale** : mesure des concentrations plasmatiques des médicaments à élimination rénale et adaptation de la posologie en fonction de la fourchette thérapeutique attendue. Adaptation selon les abacs en fonction de la clairance de la créatinine. Dans la mesure du possible, éviter les médicaments néphrotoxiques;
  - **insuffisance hépatique** : respecter les règles de contre-indication pour certaines classes médicamenteuses en fonction de du degré d'atteinte hépatique (psychotropes). Dans tous les cas, toujours instaurer le traitement à une posologie réduite et augmentation progressive en fonction de la tolérance et de l'efficacité;
  - **terrain allergique** : contre-indication à la réintroduction du médicament incriminé;
  - **troubles psychiatriques** : aide à l'observance.

## Argumenter une décision médicale partagée avec un malade et son entourage (voir aussi item 3)

- Selon différents textes de loi (écrits législatifs, recommandations des autorités de santé, lois de bioéthique, code de déontologie), « le médecin est tenu d'une obligation particulière d'information vis-à-vis de son patient ».
- De plus, la loi du 4 mars 2002 affirme le droit de toute personne d'accéder aux informations relatives à sa situation de santé et d'être reconnue comme **un acteur partenaire de sa santé avec les professionnels**.
- Il existe schématiquement trois types de relation médecin-patient :
  - le modèle paternaliste : le médecin est actif, le patient est passif. Le médecin assied son autorité sur trois pouvoirs qu'il ne partage pas avec le patient (pouvoir médical, pouvoir charismatique, pouvoir social) ;
  - le modèle informatif : le médecin ne fait qu'apporter le savoir au patient, et c'est au patient seul de décider en fonction de ses préférences ;
  - le modèle de décision médicale partagée : le médecin et le patient se considèrent d'égal à égal, le médecin aide le patient à s'aider lui-même (relation adulte-adulte).
- La notion de « décision médicale partagée » a émergé dans les années 1960 suite à des scandales dans le domaine de la recherche biomédicale (révélations des expériences sur des sujets humains commises par les nazis, résultats d'une étude sur l'évolution naturelle de la syphilis sur un suivi de 40 ans d'une population noire). Ainsi est né le rapport Belmont, qui énonce 3 principes : principe de respect de la personne, principe de bienfaisance et principe de justice. Dans le premier principe, on retrouve les notions suivantes :
  - les personnes doivent être traitées comme des agents autonomes ;
  - une personne autonome est capable de délibérer sur ses objectifs personnels et d'agir dans le sens de la délibération.
- En 1995, le code de déontologie énonce clairement le droit à l'information : « le médecin doit à la personne qu'il examine, qu'il soigne ou qu'il conseille, une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose. Tout au long de la maladie, il tient compte de la personnalité du patient dans ses explications et veille à leur compréhension ».
- En 2000, la Haute Autorité de Santé publie la recommandation suivante : « L'information est un élément central dans la relation de confiance entre le médecin et le patient, et contribue à la participation active de ce dernier aux soins ».
- L'article L-1111-4 du Code de santé Publique stipule que « toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé ».
- Ainsi, la relation médecin-patient ne cesse d'évoluer vers un partage de compétences.

### **Arguments pour une décision médicale partagée**

- Éthique : principe d'autonomie, médecine centrée vers le patient.
- Demande croissante des patients.
- Amélioration de la santé : une synthèse méthodique Cochrane a mis en évidence qu'une décision médicale partagée augmente les connaissances des patients, leur permet d'avoir des attentes plus réalistes, augmente la satisfaction des médecins, diminue les conflits décisionnels relatifs à la sous-information, n'augmente pas l'anxiété des patients.

**Situations privilégiées nécessitant plus particulièrement un partage de décision**

- Conflit décisionnel : le médecin peut reconnaître un conflit décisionnel chez un patient qui verbalise son incertitude (« je ne sais pas, j'hésite ») ; un patient qui est préoccupé par les conséquences d'une décision (« je pense à tout ce qui pourrait mal se passer si... ») ; un patient qui manifeste des symptômes d'anxiété et/ou de détresse.
- Situation de « dual equivoque » : le patient et le médecin reconnaissent tous deux que différentes options existent, que les balances bénéfices-risques sont proches, pour lesquelles il faudra délibérer et pour lesquelles les préférences personnelles seront les arbitres du choix.

**Comment mettre en pratique la décision médicale partagée ?**

- Évaluer les besoins du patient.
- Appréhender le désir du patient de s'impliquer ou non dans la décision.
- Délivrer l'information la plus objective et la plus compréhensible possible sur les risques, bénéfices, les différentes options.
- Laisser le patient expliquer ses préférences, tant au niveau de l'implication dans la décision qu'au niveau de la décision médicale en elle-même.
- Aider le patient à faire un choix, aider le patient à conceptualiser la balance bénéfice-risque.
- Toujours rechercher un feedback de la part du patient (comprend-il les informations ? Arrive-t-il à suivre la démarche ? Est-il satisfait de la décision ?).
- Toujours laisser du temps s'écouler en proposant une deuxième consultation à distance.

**Cas particulier du sujet en réanimation**

- Admission en urgence, pas de possibilité d'établir au préalable une relation de confiance.
- L'urgence et la technicité des soins obligent souvent les soignants à une information minimale.
- Intervenants médicaux et paramédicaux multiples.
- Gravité de l'état du patient ne lui permettant souvent pas de recevoir l'information, d'où la nécessité d'avoir désigné au préalable une « personne de confiance ».
- Les « proches » ne peuvent se substituer à la personne soignée dans la prise de décision.
- Les prises de décision d'ordre thérapeutique ou diagnostique sont prises en dernier ressort par le médecin, après avoir tenté de rechercher auprès des proches les souhaits du patient.

La société a changé : les patients veulent de plus en plus souvent savoir, comprendre, prendre en charge leur santé. Les autorités de santé et les sociétés savantes ont fait émerger le concept de « décision médicale partagée ». Mais force est de constater que ce concept est encore souvent assez peu mis en pratique dans certains domaines comme le montrent des études menées dans le cadre du dépistage du cancer de la prostate. Au-delà du concept, la décision médicale partagée est une démarche rigoureuse : identifier les décisions nécessitant le plus un partage de la décision, faire comprendre la nécessité d'un choix, présenter aussi bien les bénéfices que les risques, expliciter les valeurs du patient, vérifier à chaque étape la bonne compréhension du patient, laisser la possibilité de réfléchir à la décision et d'en rediscuter à la prochaine consultation, utiliser pour tout cela les bons outils d'aide à la décision. Ce partage de la décision médicale doit maintenant faire partie intégrante de la qualité des soins.