



# Hors AMM Actualités en PV

Sophie Gautier  
Centre de Pharmacovigilance de Lille

9 octobre 2018

LES NEWS DE DOCTISSIMO

TOUTES LES NEWS SANTÉ MÉDICAMENTS GROSSESSE & BÉBÉ  
NUTRITION BEAUTÉ PSYCHO SEXUALITÉ FORME

● JEUDI 06 SEPTEMBRE 2018 - 12H19

### Arthrose : l'Artotec ne sera plus commercialisé au 1er octobre

### « En 10 ans, les prescriptions d'opiacés antalgiques pour douleurs non cancéreuses ont augmenté de 88 % », explique le Pr Nicolas Authier (Observatoire français des médicaments antalgiques)

Par Sciences et Avenir avec AFP le 19.10.2017 à 15h15

Le Cytotec, médicament contre l'ulcère de l'estomac couramment utilisé pour déclencher des accouchements malgré les risques encourus par la mère et l'enfant, sera retiré du marché par le laboratoire Pfizer en mars 2018

11/09/2018 | Le Moniteur des pharmacies.fr ..



### Acétate de cyprotérone : un risque de méningiomes majoré par la durée de prescription



Prescriptions hors AMM : des ordonnances aux effets indésirables

## Prescriptions hors AMM : des ordonnances aux effets indésirables

Par Marion Guérin

Les prescriptions de molécules ou de doses non indiquées sont monnaie courante et comportent un risque élevé d'effets indésirables.

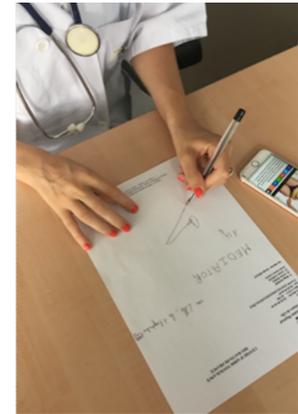
LE FIGARO.fr  
santé

INTERVIEW - Le docteur Patrick Bouet, président du Conseil national de l'ordre des médecins, met en garde contre les prescriptions de médicaments hors AMM.

Pourquoi les médecins ne se limitent-ils pas aux indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM)?

Aujourd'hui il y a une ambiguïté, car l'AMM d'un médicament correspond à son développement pour un double objectif, son autorisation et sa prise en charge (remboursement), mais ensuite l'usage d'un médicament dans le monde va amener à ce que ce médicament ait des usages en dehors de l'AMM. On est dans cette situation ubuesque dans laquelle ce que la vie d'un médicament apporte comme capacité nouvelle d'agir (exemple Cytotec) ne suit pas le chemin administratif de la vie de ce médicament et donc on est forcément hors AMM.

Madame X  
Née le 28/11/1979



Topiramate 200 mg/ jour en deux prises (matin et soir)

QSP un mois à renouveler

Quelle(s) indication(s) possible(s) ?

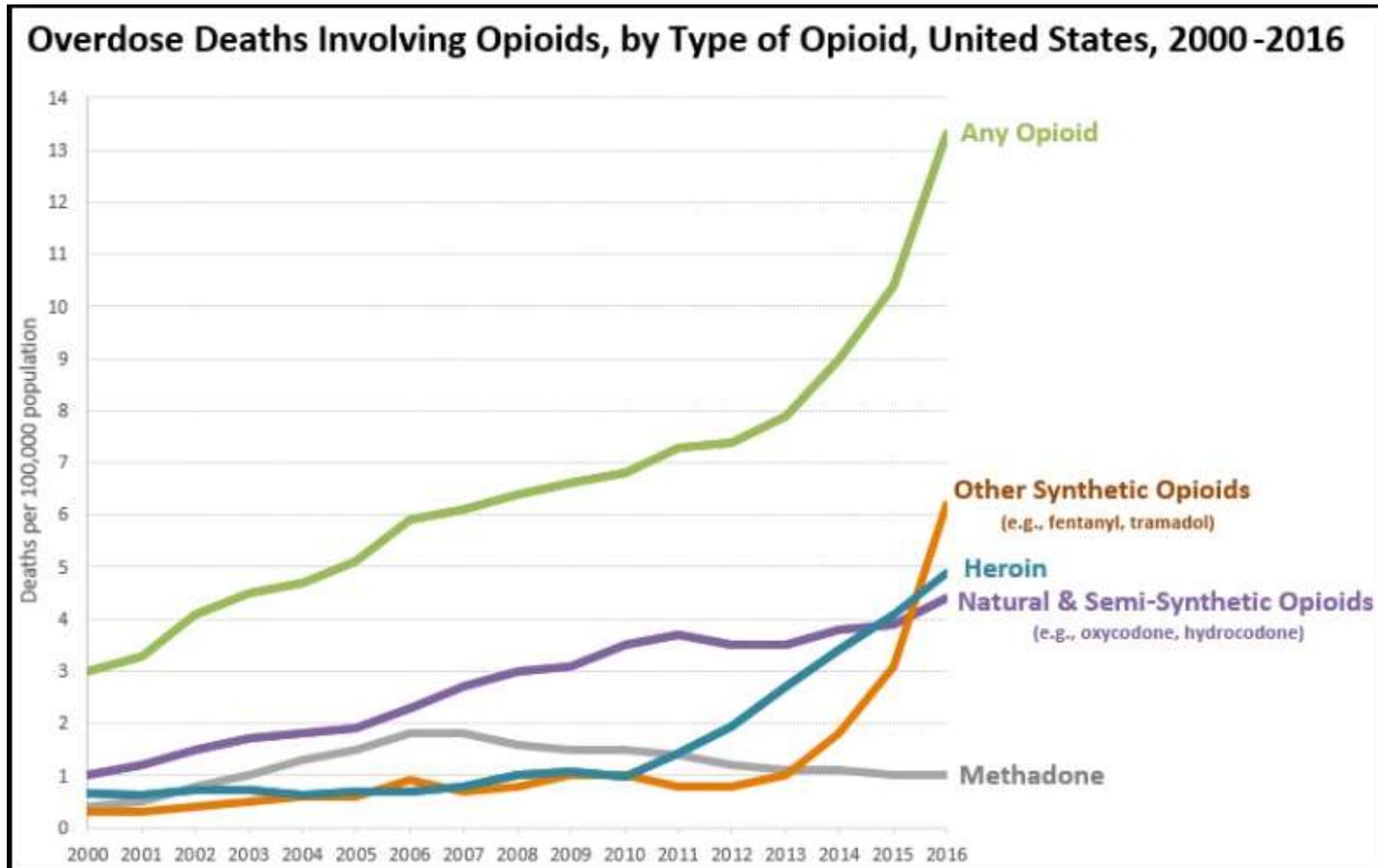
- Epilepsie
- Migraine
- Troubles de l'humeur
- Troubles alimentaires, obésité

## Hors AMM en France

- Un casse tête
- Avant/après Médiator
- Pas seulement une **indication** « hors AMM » mais également une **utilisation** « hors AMM » (posologie, durée de traitement, voie d'administration ...)
- Exemples :
  - Nefopam IV utilisé sur un sucre dans la douleur
  - Ketoprofène chez l'enfant
  - Antagonistes du calcium dans la MAP
  - Dompéridone dans la stimulation de la lactation
  - Avastin dans la DMLA
- ...

# Hors AMM en France : le bénéfice du réglementaire et des réseaux de surveillance

## La crise des opioïdes aux USA



# The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy

| Art Van Zee, MD

February 2009, Vol 99, No. 2 | American Journal of Public Health

*When you know NSAIDs or acetaminophen will not be enough...*



## OxyContin<sup>®</sup> q12h

Controlled-release oxycodone tablets

- Rapid onset of analgesia within 46 minutes<sup>1,2,3</sup>
- Full 12 hours of pain relief<sup>4,5</sup>
- No risk of acetaminophen or ASA toxicity<sup>6,7,8</sup>



World Health Organization Pain Ladder (Analgesic)<sup>9</sup>

**The Only Step 2 And Step 3 q12h Analgesic**

OxyContin<sup>®</sup> q12h 10 mg 20 mg 40 mg 80 mg  
Small, colour-coded tablets

**One to Start and Stay With...  
Easy to Dose, Easy to Titrate**

For the relief of moderate to severe pain requiring the prolonged use of an opioid. Side effects are similar to other opioid analgesics; the most frequently observed are constipation, nausea and somnolence.

Single tablets may be crushed to allow effects of this drug? Please refer to prescribing information. Warning: Oxycodone should be prescribed and handled with the degree of caution appropriate to the use of a drug with abuse potential. Stop drug to treat addiction. In patients with pain for whom the opioid is appropriately indicated.

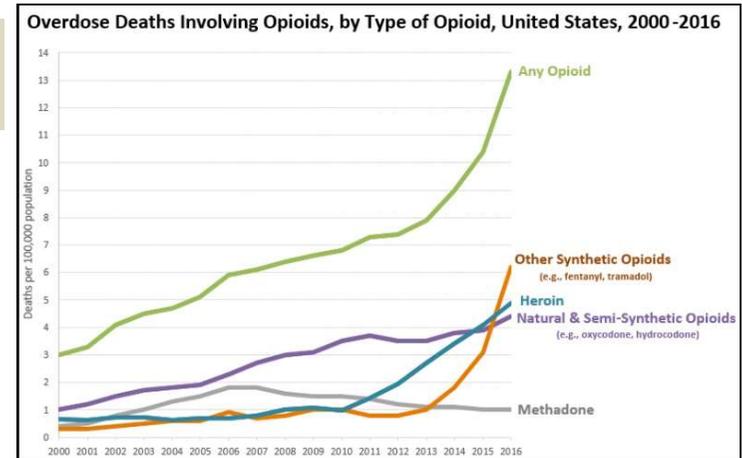
Medication to control analgesia after single dose Step 2: 10 mg Oxycodone and 30 mg ASA (20 mg Oxycodone and 40 mg ASA, respectively) (20/40) or 10/30, in patients receiving immediate or controlled-release, 20 mg of 10 mg/10 mg.

Trade Name and Purush Pharma



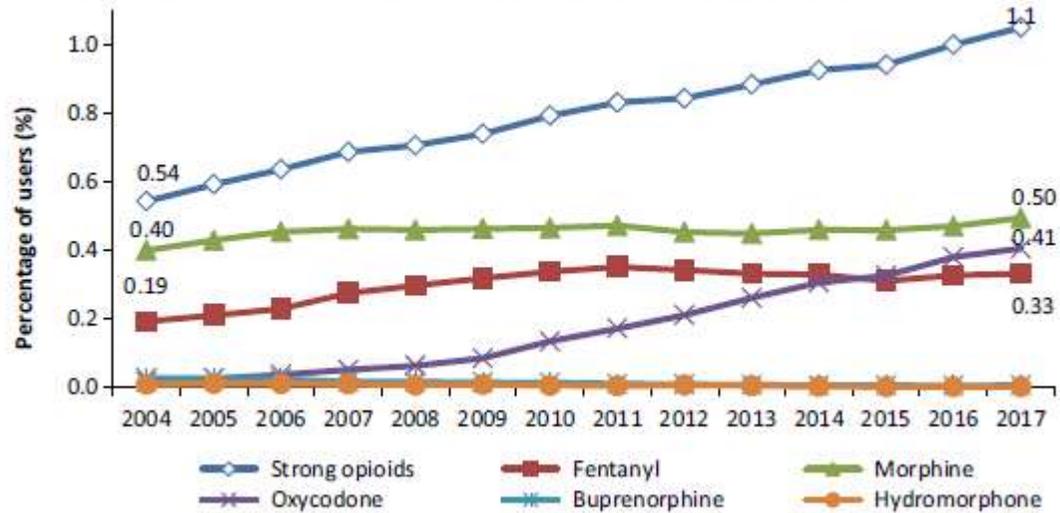
# La crise des opioïdes aux USA

- 72000 Américains morts en 2017
- Promotion pharmaceutique mal maîtrisée par les autorités sanitaires
- Conséquences :
  - baisse de l'espérance de vie
  - impact économique estimé à plusieurs centaines de milliards de dollars
  - nombre de décès plus élevé que celui causé par les armes à feu ou par les accidents de la route
  - développement d'une génération d'orphelins et d'enfants imprégnés à la naissance.
- L'accès à ces médicaments rendu désormais difficile =  
procuration des opioïdes dans la rue, et notamment des dérivés illicites du fentanyl.

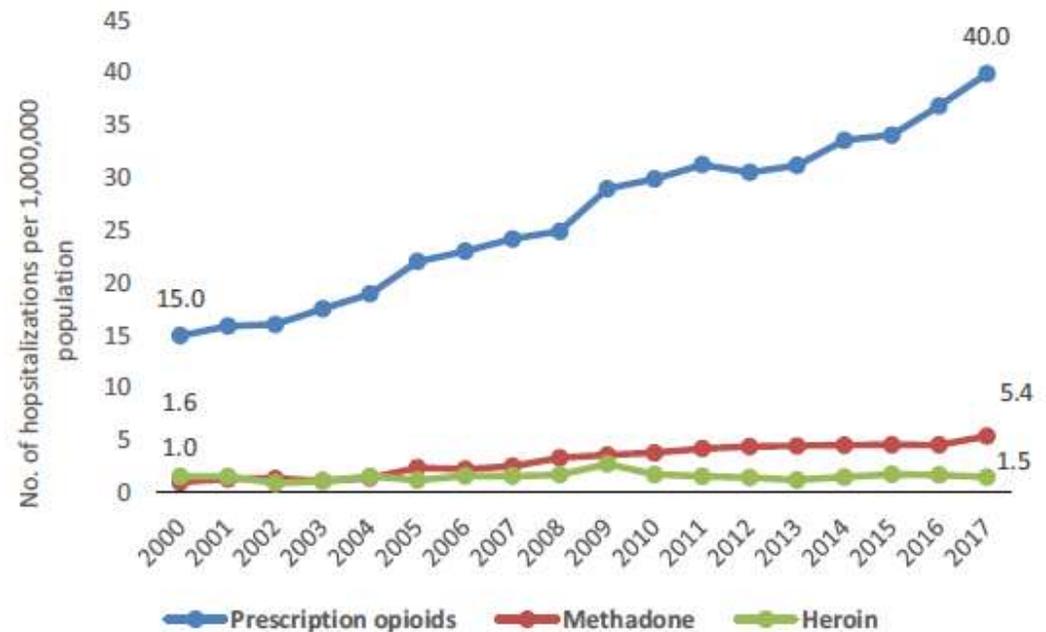


# La crise des opioïdes : et en France ?

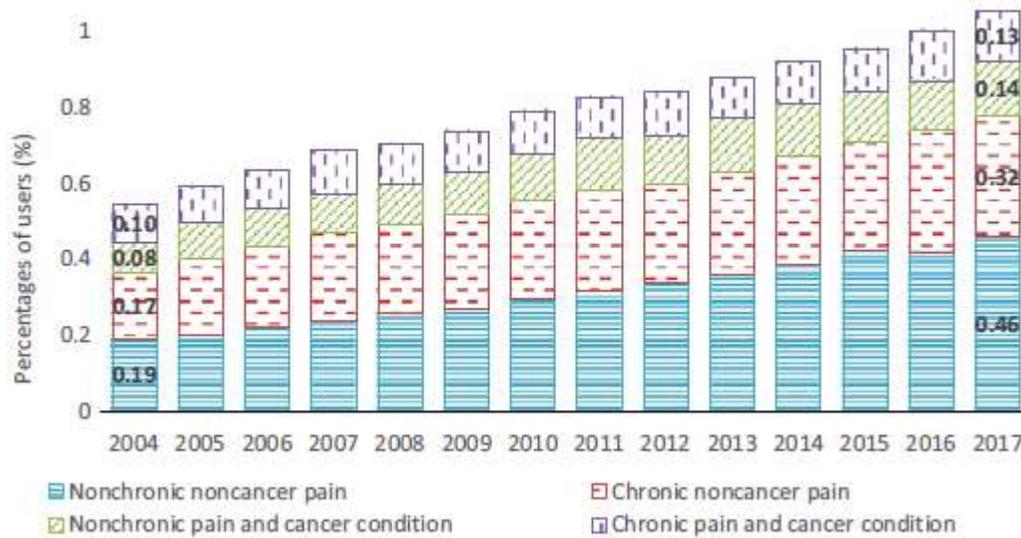
**B** Annual prevalence of strong opioid use from 2004 to 2017



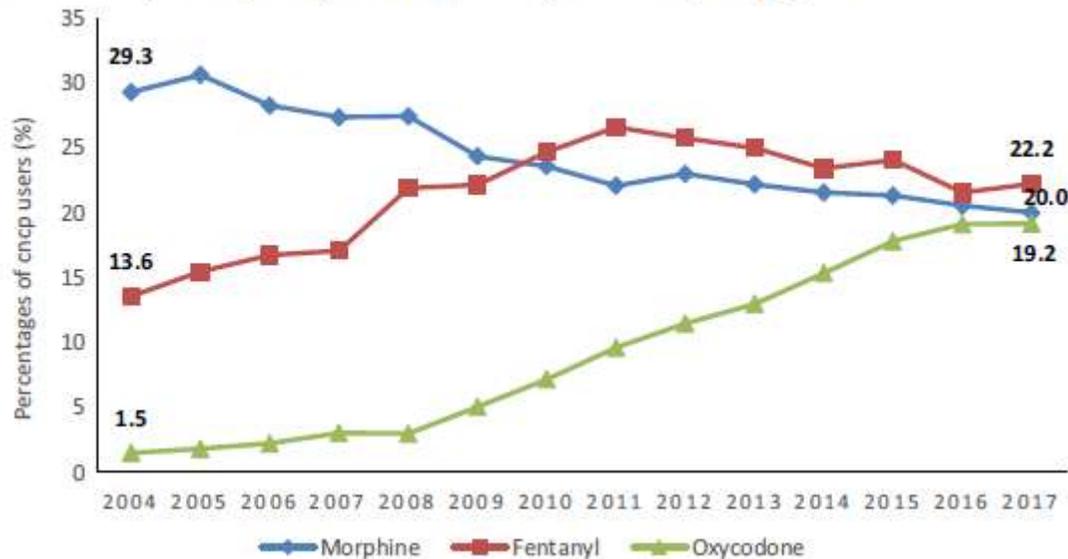
**C** Opioid-related hospital admissions from 2000 to 2017 in France<sup>a</sup>



**C** Prevalence of strong opioid use according to chronic pain and cancer conditions



**D** Relative percentage of opioid use in CNCP<sup>+</sup> patients using strong opioids



Factors	OR (95% CI)	P-value
Age <65 years	2.1 (1.8 – 2.5)	<0.001
Gender Male versus Female	1.2 (1.1 – 1.4)	0.001
Low-income status Yes versus No	2.6 (2.3 – 3.1)	<0.001
Cancer condition Yes versus No	2.3 (2.0 – 2.8)	<0.001
Mental Health Disorders Yes versus No	2.6 (2.2 – 3.1)	<0.001
Alcohol use disorders Yes versus No	1.2 (0.9 – 1.7)	0.301
Opioid use disorders Yes versus No	5.1 (3.6 – 7.2)	<0.001
Benzodiazepine use Yes versus No	6.2 (5.4 – 7.1)	<0.001

0.1 no shopping behaviour 1 shopping behaviour 10

# Facteurs favorisant la hausse des prescriptions

- **Facteurs médicaux :**
  - volonté de mieux prendre en charge la douleur sévère
  - efficacité partielle des autres antalgiques
  - prévention insuffisante des douleurs chroniques.
- **Facteurs commerciaux**
  - nouveaux médicaments (oxycodone)
  - reformulation d'anciens médicaments (poudre d'opium, tramadol)
  - développement de nouvelles formes pharmaceutiques à action rapide (fentanyl)
  - promotion par les laboratoires pharmaceutiques auprès des professionnels de santé

## La crise des opioïdes : et en France ?

- Une tendance mais très loin de l'ampleur américaine
- Efficacité des systèmes de régulation (ordonnance sécurisée, stupéfiant, contrôle de la publicité, réseau de surveillance pharmacovigilance / addictovigilance...)

### Que faire face à une prescription d'opioïdes ?

- Informer du B/ R de la prescription
- Evaluation très régulière de la prescription
- Oser déprescrire quand cela est possible ou adapter la prise en charge si la douleur perdure.

# Hors AMM en France : les risques du réglementaire

## Misoprostol en gynécologie / obstétrique

20/10/2017



L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée de la décision de la société Pfizer de mettre fin à la commercialisation de la spécialité Cytotec. L'ANSM met tout en œuvre pour assurer une continuité d'accès aux traitements pour les patientes.

Le Cytotec est une spécialité contenant du misoprostol commercialisée depuis 1987 en France. Ce médicament est indiqué dans le traitement préventif ou curatif de l'ulcère et des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Depuis l'arrivée des inhibiteurs de la pompe à protons sur le marché français, il n'est que très peu utilisé dans ses indications gastroentérologiques.

Malgré les différentes mises en garde de l'ANSM, le Cytotec reste majoritairement utilisé hors AMM dans des indications en obstétrique, soit pour déclencher l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée soit dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse (IVG).

L'ANSM rappelle que cette utilisation hors AMM peut entraîner des effets indésirables graves pour la mère et l'enfant, comme la survenue d'une rupture utérine (déchirure du muscle utérin), d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

Aussi, le laboratoire Pfizer a décidé d'arrêter la commercialisation de Cytotec. En accord avec l'ANSM, cet arrêt sera effectif le 1er mars 2018 afin de permettre la mise en place de l'ensemble des mesures nécessaires pour assurer une continuité d'accès aux autres médicaments disponibles pour les femmes.

# Un sujet préoccupant depuis des années

18/10/2005



Information destinée aux gynécologues obstétriciens (ville/hôpital) et pharmaciens hospitaliers.

Madame, Monsieur,

La mifépristone (Mifégyne®) a obtenu en France une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 1988. Elle est actuellement indiquée dans l'interruption médicamenteuse de grossesse intra-utérine évolutive, en association à un analogue des prostaglandines, jusqu'à 49 jours d'aménorrhée.

Aux Etats-Unis, 4 cas mortels de septicémie (dont 2 à Clostridium sordellii) ont été récemment signalés dans un contexte d'utilisation hors AMM, soit 200 mg de mifépristone par voie orale et 800 µg de misoprostol par voie vaginale. En conséquence, la Food and Drug Administration (FDA) a rappelé les recommandations d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol dans l'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG) médicamenteuse.

26/03/2007



L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) a revu les conditions d'utilisation de la mifépristone (Mifégyne®) dans l'interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse. Cette évaluation a été conduite à la suite d'un arbitrage européen demandé par la France afin d'harmoniser la prescription de Mifégyne® en association avec des analogues de prostaglandines. Dans ses conclusions rendues le 22 mars 2007, l'EMA maintient dans l'autorisation de mise sur le marché la posologie de 600 mg de mifépristone en association avec le misoprostol à 400 µg par voie orale, et introduit des modifications qui concernent l'allongement du terme de l'IVG et la surveillance des patientes.

25/02/2013



Lire aussi

- IVG médicamenteuse : rappel des conditions d'utilisation de la mifépristone et du misoprostol : [Lettre aux professionnels de santé \(18/10/2005\)](#)
- Déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée - [Recommandations professionnelles de la HAS \(Avril 2008\)](#)

En France, le déclenchement artificiel du travail à partir de 37 semaines d'aménorrhée peut être envisagé pour indication médicale ou non médicale dans certaines conditions et dans le respect des règles de bon usage des spécialités qui ont démontré un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en garde les professionnels de santé des risques liés à une utilisation hors AMM de spécialités qui n'ont pas d'indication prévue dans le déclenchement artificiel du travail.

Dans le déclenchement de l'accouchement à partir de 37 semaines d'aménorrhée, le recours à des spécialités non autorisées, quelle que soit la voie d'administration, fait courir des risques graves à la mère et à l'enfant. En effet, des effets indésirables graves ont été rapportés avec une utilisation de Cytotec dans le déclenchement du travail comme la survenue de rupture utérine, d'hémorragies ou d'anomalies du rythme cardiaque fœtal.

## Evolutions récentes dans l'IVG médicamenteuse

La tendance actuelle est d'utiliser en première intention le misoprostol par voie orale associé à la mifépristone.

LA REVUE PREScrire JUIN 2001/TOME 21 N° 218 • PAGE 425

### Le misoprostol (Cytotec®) hors AMM facilite aussi la dilatation du col utérin avant l'IVG par aspiration

Pour faciliter la dilatation du col utérin avant IVG par aspiration, deux médicaments sont commercialisés avec une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce sens : le *geméprost* (Cervagem®) par voie vaginale et la *suprostone* (Nalador®) par voie intraveineuse. Cependant, même si son AMM en France ne cite pas la dilatation du col utérin avant IVG, le *misoprostol* (Cytotec®), un analogue synthétique de la prostaglandine E1, semble assez souvent employé.

Le misoprostol est supérieur au placebo. Le *misoprostol* a été comparé à un

sées, vomissements) ont été décrits.

Les saignements préopératoires ont été modérés, sans retentissement clinique ni intervention en urgence ; leur incidence dans les essais a varié de 15 % (1,5) à 70 % (2) et même 82 % (4). Dans ces 2 derniers essais, l'incidence des saignements préopératoires a été statistiquement plus élevée que dans le groupe placebo (respectivement 70 % versus 8 %, et 82,5 % versus 0 %), ainsi que l'incidence de femmes ayant expulsé des produits de conception avant l'aspiration. L'incidence des saignements préopératoires a été similaire sous *misoprostol* et sous *gemé-*

laminaires qu'avec le *misoprostol* (15).

Les comparaisons *misoprostol* versus *mifépristone* sont réduites à 3 petits essais. L'efficacité sur la dilatation a été similaire. Les saignements préopératoires ont été plus fréquents en cas de prise de *misoprostol* que de *mifépristone* dans 2 essais (16,17) alors qu'ils n'ont pas été différents dans le troisième (18). Dans l'essai le plus vaste, les troubles digestifs ont été identiques, tandis que les douleurs préopératoires ont été statistiquement plus fréquentes dans le groupe *misoprostol* (46,7 % versus 22,9 % ;  $p < 0,02$ ) (17) (lire l'article ci-contre).

LA REVUE PREScrire SEPTEMBRE 2015/TOME 35 N° 383

### misoprostol dispositif vaginal (MISODEL®)

#### Déclenchement artificiel du travail : plus risqué qu'avec la dinoprostone

Le dispositif vaginal à base de *misoprostol* ne réduit pas le taux de césariennes et entraîne plus d'effets indésirables liés à une hyperactivité utérine que celui à base de *dinopros-*



Dans de nombreux pays dont la France, le travail est déclenché de manière artificielle en fin de grossesse dans envi-

La fréquence des accouchements par césarienne a été d'environ 27 % dans les deux groupes (4a6). Environ 1 % des femmes dans les deux groupes n'ont pas accouché après la première tenta-

### Et si elle était enceinte ?

#### Misoprostol : abortif et tératogène



Le *misoprostol* est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il est utilisé en traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux. Du fait de son effet abortif, il est utilisé en association avec la *mifépristone*, un stéroïde d'action anti-progestative, comme abortif dans le cadre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) médicamenteuses (1). Utilisé seul, il n'induit pas systématiquement un avortement.

Quelques études animales ont mis en évidence un effet tératogène du *misoprostol* (2).

Des malformations graves ont été observées lors d'une utilisation abortive non médicalisée dans des pays où l'avortement n'est pas légalisé : des anomalies des nerfs crâniens, surtout des 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> paires, caractérisant le syndrome de Möbius ; et diverses anomalies réductionnelles des membres (2). L'effet tératogène semble être lié à une stimulation mécanique des contractions utérines déformant l'embryon et provoquant une interruption de la circulation vasculaire fœtale.

Aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse et près de la naissance, le *misoprostol* expose à : des contractions utérines, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, des saignements utérins, des ruptures utérines et des accouchements prématurés.

**En pratique.** Le *misoprostol* à visée digestive est à écarter chez les patientes enceintes ou qui pourraient l'être. Les femmes exposées au *misoprostol* dans le cadre d'une IVG ont à être informées au préalable du risque de malformations en cas d'échec de l'avortement et de poursuite de la grossesse. Les atteintes des nerfs crâniens sont difficiles à mettre en évidence par une surveillance échographique, même approfondie.

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "misoprostol-Gymiso". En boîte de 2 : une présentation adaptée à l'IVG médicamenteuse, en association avec la *mifépristone*. Rev Prescrire 2004 ; 24 (253) : 572-573.  
2- Prescrire Rédaction "Misoprostol et grossesse : risques de malformations". Rev Prescrire 2007 ; 27 (290) : 908-909.

### Misoprostol, au-delà du Cytotec®

L'annonce de l'arrêt de commercialisation du Cytotec® [*misoprostol*] en France par Pfizer, motivé essentiellement par des plaintes survenues suite à son usage dans le déclenchement de l'accouchement, n'est pas sans susciter notre inquiétude.

Le *misoprostol* est incontournable dans la réalisation des interruptions volontaires de grossesse (IVG), qu'elles soient médicamenteuses ou instrumentales. Lors de l'IVG instrumentale, il est utilisé pour ramollir le col de l'utérus et en faciliter la dilatation. Cet usage a contribué à diminuer considérablement les difficultés techniques de dilatation mécanique. Sa synergie d'action avec la *mifépristone* [*Mifégyne*® ou autre] dans l'IVG médicamenteuse permet d'obtenir des taux de succès passant de 80 % avec la *mifépristone* seule à 95 % à 98 % en association.

C'est en 2004, soit 3 ans après le vote de la loi Aubry, après la parution des décrets d'application de l'IVG médicamenteuse en France, que les pouvoirs publics demandent la commercialisation d'un *misoprostol* avec une AMM sous le nom de spécialité *Gymiso*® puis secondairement *MisoOne*®. Et pourtant l'IVG médicamenteuse était pratiquée depuis les années 1990 avec tout d'abord une autre prostaglandine, *Nalador*® [*suprostone*] puis avec le seul *misoprostol* disponible (Cytotec®) en raison de sa moindre nocivité. Bien que n'ayant pas d'AMM en gynécologie et obstétrique, Cytotec® a été délivré par l'ensemble des pharmacies hospitalières, sans restriction, pour un usage régulier dans l'IVG. La présentation et le conditionnement de la spécialité Cytotec® ont permis un usage simple et peu

onéreux du *misoprostol*. Les alternatives qui sont disponibles ne permettent pas cette facilité d'usage.

La faible valorisation de l'acte d'IVG et le surcoût considérable de ces nouvelles spécialités (*Gymiso*® est 40 fois plus cher que Cytotec®) risquent d'aggraver les difficultés de fonctionnement des centres d'IVG souvent déficitaires et de moins en moins nombreux sur le territoire français.

Nous espérons que les firmes produisant *Gymiso*® et *MisoOne*® sauront adapter leur production à la brusque augmentation de la demande qui ne manquera pas de se produire à partir de mars 2018, date d'arrêt de la commercialisation de Cytotec®, voire avant. L'ANSM, avec laquelle nous sommes en contact régulier sur cette question, affirme que la production des *misoprostol* dont les firmes sont titulaires de l'AMM pour l'IVG médicamenteuse devrait être suffisante, une évaluation des besoins ayant été faite. Par ailleurs une réflexion sur d'éventuelles extensions d'AMM (IVG médicamenteuse entre 7 et 9 semaines d'aménorrhée en établissement hospitalier, utilisation dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesse) va être amorcée.

Le *misoprostol* est une substance bien connue et utilisée de longue date en gynécologie, quel que soit le nom commercial du produit. Cette substance mériterait d'être généralisée afin que son utilisation puisse être garantie, pour la santé et le droit des femmes sans que les intérêts financiers des laboratoires prévalent sur les droits et les choix des femmes.

Association nationale des centres d'IVG et de contraception

## QUESTIONS Gymiso° trop cher et inutile ?

**A**u sujet de l'article sur le misoprostol (n° 253, p. 572-573), il est surprenant que la boîte de Cytotec® ait un coût de 19,19 € pour 60 comprimés et que la boîte de Gymiso® ait un coût de 15,37 € pour 2 comprimés ; où est l'économie ? (...)

**Yves Mossu  
Généraliste (44)**

(...) Le scandale : le Gymiso° à 15 € la boîte de 2 comprimés alors que le Cytotec° coûte 0,35 € le comprimé ! On attend avec intérêt la réaction de Prescrire (...).

**Christian Bianchi  
Généraliste (32)**

Stupéfaction ce matin en lisant le numéro de septembre 2004 : un article page 572 se réjouit sans réserve de la commercialisation en ville de la spécialité Gymiso° avec "une présentation adaptée" à l'IVG médicamenteuse. Il s'agit de misoprostol 200 µg à la posologie habituelle de 2 comprimés en une fois que la patiente doit absorber en présence de médecin. Le prix public de Gymiso° est de 15,37 €, soit 7,685 €/comprimé : 24 fois le prix d'un comprimé de misoprostol 200 µg sous la marque Cytotec° déjà utilisé depuis longtemps hors AMM dans la même indication (...). On a l'habitude de voir Big Pharma rouler la Sécu dans la farine, mais pas avec les félicitations de Gaspard...

**René Magniez  
Généraliste (72)**

J'ai lu votre article sur le Gymiso° ; vous dites que le Cytotec° n'avait pas l'AMM pour l'IVG médicamenteuse alors qu'il est autorisé dans le cadre de l'article L.2212.2 du Code de la santé publique ; ceci est inscrit sur le Vidal, on ne comprend pas que cela n'aurait pu être la même chose pour l'IVG à domicile ; le Gymiso° est 24 fois plus cher que le Cytotec° alors que le forfait pour le médecin est dérisoire quand on sait ce que cela entraîne comme disponibilité, et en plus il doit faire l'avance des médicaments ? Je viens de m'abonner à Prescrire ; je pensais que vous dénonceriez tout cela, votre article est vraiment très soft.

**Christine Pascaud  
Gynécologue (33)**



Les abonnés qui se sont ainsi étonnés des conclusions de la revue Prescrire sur l'apport de Gymiso° vont sursauter encore plus en voyant cette spécialité inscrite au

Palmarès Prescrire 2004 des spécialités (lire dans ce numéro page 85).

Un bref rappel de l'histoire de l'interruption volontaire de grossesse (IVG) en France paraît utile pour situer le contexte dans lequel des médicaments comme Mifégyne° (mifépristone) ou Gymiso° (misoprostol avec indication IVG) sont arrivés sur le marché.

Malgré l'implication courageuse du ministre de la santé de l'époque et l'adoption de la loi du 17 janvier 1975 relative à l'IVG, la reconnaissance du droit des femmes à l'IVG et la mise en pratique de cet acte médical ont été extrêmement lentes. 25 ans après, ce problème de santé publique n'était encore que partiellement résolu, laissant dans leur détresse beaucoup de femmes parmi les plus fragiles (1).

La loi du 4 juillet 2001, adoptée notamment pour faciliter le recours à l'IVG et améliorer ses conditions de réalisation, a été appliquée sans empressement par les ministres successifs, en particulier pour ce qui concerne l'IVG médicamenteuse réalisée en ambulatoire (2). Et c'est seulement à la mi-2004 que le cadre réglementaire a été complété.

**La fin de l'hypocrisie.** Ainsi la mifépristone est devenue accessible en pharmacie de ville pour l'usage professionnel des médecins pratiquant l'IVG (2). L'intérêt d'y associer du misoprostol était démontré depuis plus de 10 ans, mais il n'existait pas, sur le marché français, une spécialité à base de misoprostol sous une présentation adaptée (pour prise unique), avec une indication appropriée (l'IVG, en association avec la mifépristone), et avec une prise en charge par l'assurance maladie pour cet usage.

Certes il existait la spécialité Cytotec°, également à base de misoprostol en comprimés dosés à 200 µg, mais en boîte de 60 comprimés, avec des indications en gastro-entérologie, et un remboursement pour ces seules indications (3). Et aucune firme pharmaceutique n'avait voulu mettre sur le marché une spécialité indiquée dans l'IVG. La firme Pharmacia (devenue aujourd'hui Pfizer) nous avait même précisé, oralement, qu'il n'était pas question pour elle de s'attirer

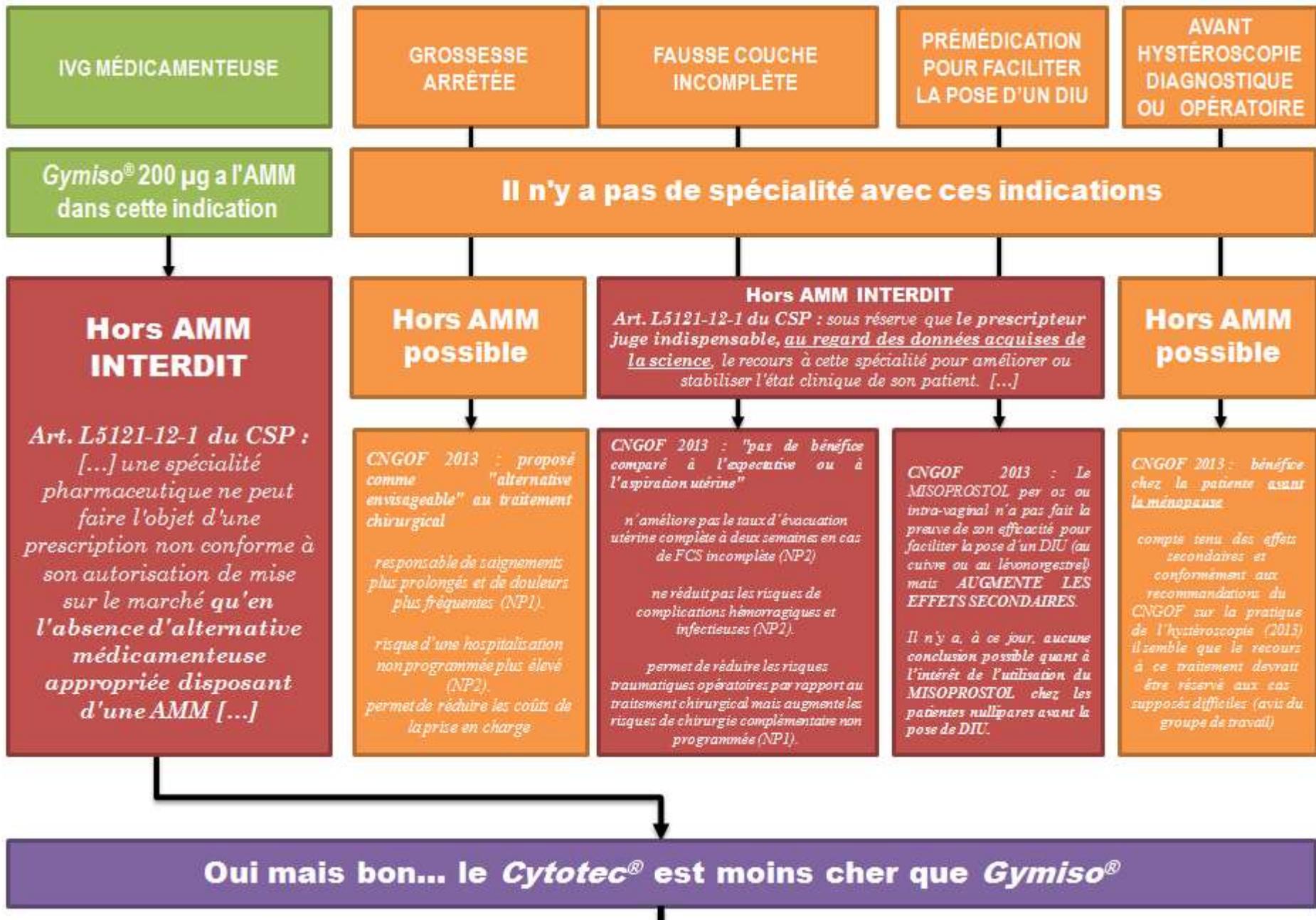
les foudres des associations anti-IVG, en particulier américaines, en déposant une demande d'AMM pour l'indication IVG.

Il est exact que les chapitres Contre-indications et Mises en garde du RCP de Cytotec° faisaient référence à une utilisation dans l'IVG : « (...) ce médicament ayant une puissante activité sur la contractilité du muscle utérin, il peut entraîner une interruption de grossesse. L'utilisation chez la femme enceinte est donc contre-indiquée, hormis en cas de prescription dans le cadre de l'article L.2212.2 du Code de la santé publique (...) », puis : « Ruptures utérines : lors de la prescription dans le cadre de l'article L.2212.2 du Code de la santé publique, en raison de la possible survenue de ruptures utérines, utiliser ce médicament avec prudence en cas de fragilité utérine (grande multiparité, utérus cicatriciel...) ».

Comme, de fait, les centres d'IVG et les unités ou services hospitaliers, publics ou privés, réalisant des IVG utilisaient Cytotec°, la firme et l'Aïssaps s'étaient ainsi protégées en cas d'accident. L'hypocrisie était à son comble : officiellement il n'y avait pas de spécialité autorisée, en pratique une spécialité était utilisée hors indications de l'AMM, et son RCP mettait simplement la firme et les autorités à l'abri, renvoyant le médecin et la patiente à leur seule responsabilité.

Dans un tel contexte, l'arrivée d'une spécialité (Gymiso°) dont le dosage, la présentation, l'indication thérapeutique bien officielle et la prise en charge, répondent exactement aux besoins, constitue pour la revue Prescrire un progrès. Il n'y a effectivement aucune nouveauté d'ordre pharmacologique, mais un réel progrès pour les femmes et ceux qui les prennent en charge. Les autorités et les organismes d'assurance maladie reconnaissent (enfin !) l'IVG médicamenteuse en ville comme une possibilité, parmi d'autres, évaluée et bien encadrée.

**Les prix abusifs sont à rechercher ailleurs.** Quant au prix de Gymiso°, il est en effet fixé à 7,68 € le comprimé, alors qu'un comprimé de Cytotec° est vendu 0,38 €, et que le coût industriel d'un µg de misoprostol doit être très faible. Mais quelle firme pharmaceutique aurait commercialisé une boîte de 2 comprimés ▶▶



**Une ordonnance est faite à la patiente pour qu'elle récupère le *Cytotec*<sup>®</sup> en pharmacie d'officine**

**C'est interdit !**

*RCP de Gymiso<sup>®</sup> : Afin de garantir la sécurité d'utilisation des médicaments nécessaires à la réalisation des IVG, ces médicaments sont vendus exclusivement aux médecins ayant passé convention avec un établissement de santé. ILS NE PEUVENT DONC ÊTRE VENDUS, NI À DES MÉDECINS N'AYANT PAS CONCLU DE CONVENTION, NI À DES PARTICULIERS.*

*Pour s'approvisionner en médicaments nécessaires à la réalisation de cette interruption volontaire de grossesse, LE MÉDECIN PASSE COMMANDE À USAGE PROFESSIONNEL AUPRÈS D'UNE PHARMACIE D'OFFICINE.*

**Le *Cytotec*<sup>®</sup> est délivré directement à la patiente**

**Sans notice**

Pas d'information sur les effets indésirables et la conduite à tenir

Pas de rappel des posologies

(oui les patients lisent les notices !  
Non ils ne retiennent pas tout ce qui est dit en consultation !)

**Avec la notice de *Gymiso*<sup>®</sup>**

Infographie @Presqueire  
Utilisation non commerciale

### Conséquences pour le patient

- Le patient a un intervenant de plus. Il s'en serait bien passé.
- Le patient est exposé aux risques d'avoir un intervenant anti-IVG ou moralisateur ou incompetent sur le sujet pour permettre une délivrance convenable.
- Le patient n'a pas la notice du bon médicament.
- Le patient se retrouve avec 58 comprimés de *Cytotec*<sup>®</sup> non utilisés ouvrant la possibilité de mésusages.

### Conséquences pour le pharmacien

- Le pharmacien se retrouve impliqué dans un acte qui ne le regarde pas.
- Il devient responsable de la délivrance du MISOPROSTOL et de ses conséquences.
- Il assume la pleine responsabilité du hors AMM du *Cytotec*<sup>®</sup>.

### Conséquences pour la collectivité

C'est PLUS CHER pour la collectivité

- Pour l'IVG médicamenteuse réalisée en ville, le forfait est de 187,92 € et inclut :
  - la seconde consultation préalable (au cours de laquelle la femme enceinte donne son consentement) ;
  - les deux consultations de délivrance des médicaments ;
  - LE PRIX DE CES MÉDICAMENTS ;
  - la consultation de contrôle.
- L'ordonnance présentée à l'officine rajoute 17,52€ pour le *Cytotec*<sup>®</sup> (+ 1,02 € d'honoraire de dispensation)

# En pratique en 2018



Ministère des Solidarités  
et de la Santé

## L'IVG médicamenteuse

### IVG médicamenteuse jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (hôpital ou ville)

IVG médicamenteuse jusqu'à 7 semaines d'aménorrhée (hôpital ou ville)	
Antiprogestérone suivie, 36 à 48 h après, ...	... d'une prostaglandine
<b>mifépristone</b> , 600 mg par voie orale : <b>Mifégyne®</b> (3 comprimés à 200 mg, en une prise).	<b>misoprostol</b> , par voie orale* : - soit <b>Gymiso®</b> (400 µg : 2 comprimés à 200 µg, en une prise) ; - soit <b>MisoOne®</b> (400 µg : 1 comprimé à 400 µg).
	Ou <b>géméprost</b> , par voie vaginale : <b>Cervageme®</b> (1 mg : 1 ovule à 1 mg).
Ou <b>mifépristone</b> , 200 mg par voie orale : - soit <b>Mifégyne®</b> (1 comprimé à 200 mg) ; - soit <b>Miffee®</b> (1 comprimé à 200 mg).	<b>géméprost</b> , par voie vaginale : <b>Cervageme®</b> (1 mg : 1 ovule à 1 mg).

### IVG médicamenteuse aux 8ème et 9ème semaines d'aménorrhée (hôpital)

IVG médicamenteuse aux 8ème et 9ème semaines d'aménorrhée (hôpital)	
Antiprogestérone suivie, 36 à 48 h après, ...	... d'une prostaglandine
<b>mifépristone</b> , 600 mg par voie orale : <b>Mifégyne®</b> (3 comprimés à 200 mg, en une prise).	<b>géméprost</b> , par voie vaginale : <b>Cervageme®</b> (1 mg : 1 ovule à 1 mg).
Ou <b>mifépristone</b> , 200 mg par voie orale : - soit <b>Mifégyne®</b> (1 comprimé à 200 mg) ; - soit <b>Miffee®</b> (1 comprimé à 200 mg).	

## Le déclenchement artificiel du travail (à partir de 37 semaines d'aménorrhée)

Aucune spécialité à base de misoprostol n'est actuellement commercialisée en France pour cette indication. MISOONE® ET GYMISO® ne sont pas adaptés à une utilisation dans le déclenchement de l'accouchement.

## L'interruption médicale de grossesse (IMG) et Mort fœtale in utero (MFIU)

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'usage du misoprostol, associé à une administration préalable de mifépristone dans ces indications a été élaborée par l'ANSM. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM du misoprostol, et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du misoprostol est présumé favorable.

Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est réservé à l'usage hospitalier des médecins spécialistes en gynécologie et obstétrique.

Les spécialités concernées sont :

- ▶ GYMISO® 200 µg, comprimé,
- ▶ MISOONE® 400 µg, comprimé.

### Modalités d'utilisation dans la RTU :

#### Entre 14 SA et 31 SA :

- o En cas d'utérus non cicatriciel la posologie initiale est de 400µg per os, renouvelable toutes les 3 à 4 heures si nécessaire. Ne pas dépasser la dose totale de 1200µg en 24h (soit 3 doses de 400µg).
- o En cas d'utérus cicatriciel, réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de 600µg en 24h.

#### Entre 32 SA et 36 SA :

En cas d'utérus non cicatriciel :

réduire la dose initiale et les renouvellements, au moins en les divisant par deux conformément aux recommandations des sociétés savantes. Ne pas dépasser la posologie de 600µg en 24h.

- o En cas d'utérus cicatriciel, ne pas utiliser de misoprostol à ce terme avec ces doses.



## Les fausses couches précoces

Actuellement, la spécialité CERVAGEME® 1 mg, ovule vaginal (géméprost) est indiquée dans les fausses couches précoces. Cette spécialité doit être conservée au congélateur ; elle n'est de ce fait distribuée qu'en milieu hospitalier.

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour l'usage du misoprostol dans la prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées, a été élaborée par l'ANSM. En effet, dans cette indication non couverte par l'AMM du misoprostol, et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice/risque du misoprostol est présumé favorable.

Dans le cadre de cette RTU, le misoprostol est soumis à prescription médicale (liste I). La commande à usage professionnel est ouverte, par la RTU, à tous les médecins, généralistes ou spécialistes.

### Les spécialités concernées sont :

- ▶ GYMISO® 200 µg, comprimé,
- ▶ MISOONE® 400 µg, comprimé.

La posologie initiale de 400µg per os, éventuellement renouvelée toutes les 3 heures si nécessaire. Ne pas dépasser une dose totale de 2400µg par 48h.

Si l'expulsion est incomplète, une prise en charge chirurgicale complémentaire est à proposer.

# Misoprostol

- Propriété morale des femmes ? (comme mifépristone, Claude Evin)
- Problème du surcoût
- Indications hors AMM hors RTU : IVG de 7 à 9 SA et préparation du col à l'accouchement ?
- Suivi des RTU ?

# Hors AMM en France : banalité des prescriptions

## Acetate de cyprotérone (Androcur)



### Lettre aux professionnels de santé

Septembre 2018

#### Acétate de cyprotérone<sup>1</sup> (Androcur et génériques) et risque de méningiome<sup>2</sup> : conduite à tenir

*Dans l'attente de recommandations issues d'un travail d'experts, l'ANSM propose des premières mesures*

**Information destinée aux endocrinologues, gynécologues, pédiatres, dermatologues, neurochirurgiens, médecins généralistes, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers.**

Les résultats d'une étude récente de pharmacoépidémiologie (plus de 250 000 patientes exposées à l'acétate de cyprotérone) ont mis en évidence que le risque de méningiome augmente en fonction de la durée d'utilisation, de la posologie et de l'âge de la patiente.

Il est multiplié par 7 chez les femmes exposées à des fortes doses d'acétate de cyprotérone (plus de 3 g sur 6 mois, soit au moins 3 boîtes, puis poursuite du traitement). Il existe par ailleurs une forte relation entre la dose et l'effet, le risque étant multiplié par plus de 20 au-delà d'une dose cumulée de 60 g, soit environ 5 ans de traitement à 50 mg/j ou 10 ans de traitement à 25 mg/j (lorsque le traitement est pris 20 jours par mois).

- Utilisations mal identifiées, probablement hors-AMM (acné et endométriose)

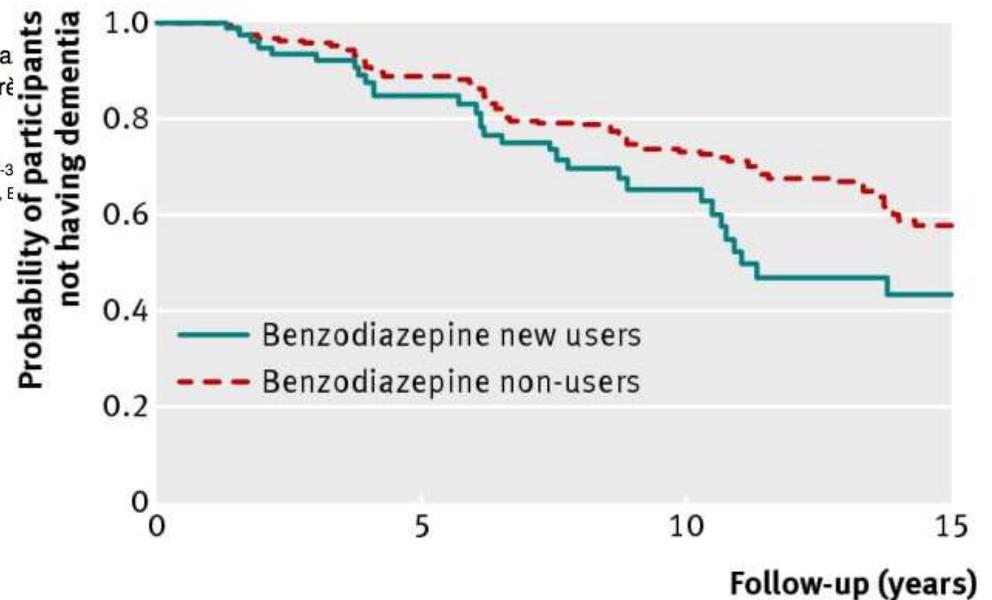
# Benzodiazépines et démence

## Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

 OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gage *PhD student*<sup>1,2</sup>, Bernard Bégaud *professor*<sup>1,2,3</sup>, Fabienne Ba Héléne Verdoux *professor*<sup>1,2,4</sup>, Jean-François Dartigues *professor*<sup>1,5,3</sup>, Karine Pérè Tobias Kurth *director of research*<sup>1,6,7</sup>, Antoine Pariente *associate professor*<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Université Bordeaux Segalen, F-33000 Bordeaux, France; <sup>2</sup>INSERM, U657, F-33000 Bordeaux; <sup>3</sup>CHU de Bordeaux, F-33000 Bordeaux; <sup>4</sup>Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux; <sup>5</sup>INSERM, U897, F-33000 Bordeaux; <sup>6</sup>Division of Preventive Medicine, E Hospital, Boston, MA, USA; <sup>7</sup>INSERM, U708-Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux,



	0	5	10	15
<b>Benzodiazepine new users</b>	95	54	26	10
<b>Benzodiazepine non-users</b>	968	535	319	147

**Results** Benzodiazepine ever use was associated with an increased risk of Alzheimer's disease (adjusted odds ratio 1.51, 95% confidence interval 1.36 to 1.69; further adjustment on anxiety, depression, and insomnia did not markedly alter this result: 1.43, 1.28 to 1.60). No association was found for a cumulative dose <91 prescribed daily doses. The strength of association increased with exposure density (1.32 (1.01 to 1.74) for 91-180 prescribed daily doses and 1.84 (1.62 to 2.08) for >180 prescribed daily doses) and with the drug half life (1.43 (1.27 to 1.61) for short acting drugs and 1.70 (1.46 to 1.98) for long acting ones).

**Consommation des benzodiazépines :****Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence**

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'analyser à nouveau l'existence d'un lien entre la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, dont la maladie d'Alzheimer.

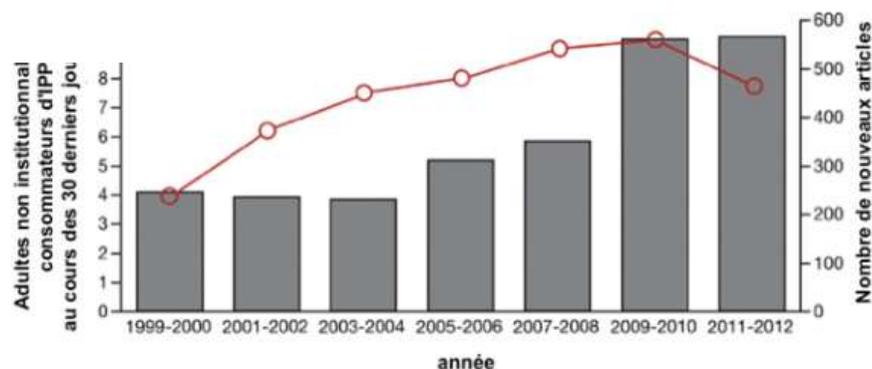
L'Agence exerce une vigilance active sur ces produits auxquels la population française est très exposée. Dans ce cadre, l'ANSM a réuni à nouveau son groupe expert en épidémiologie<sup>1</sup> afin de discuter des résultats de l'étude « Benzodem », dirigée par le Pr. Bernard Bégaud<sup>2</sup>, récemment publiée<sup>3</sup>, ainsi que des résultats préliminaires des travaux réalisés par le Pr. Christophe Tzourio<sup>4</sup> issus des sujets participant à l'étude des Trois-Cités (3C).

L'étude « Benzodem » confirme l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces résultats sont cohérents et convergents avec les données préliminaires de l'étude des « 3C ». Ces données restent à finaliser mais suggèrent un signal qui englobe non seulement les benzodiazépines mais plus largement l'ensemble des médicaments psychotropes. Les données disponibles ne permettent pas d'établir une relation entre la dose, la durée et l'effet.

Les différentes études menées dans le champ de l'utilisation des benzodiazépines montrent que leur consommation en France reste l'une des plus élevées en Europe. Ce niveau de consommation et l'utilisation de ces médicaments sur des durées plus longues que celles indiquées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) représentent un problème de santé publique identifié depuis de nombreuses années, en raison, notamment, des risques d'abus, de dépendance, de chutes et de troubles de la mémoire et du comportement.

# Inhibiteurs de la pompe à protons

Auteur(s) : [Gilles MACAIGNE](#) (Mame La Vallée)



Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
<p>Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal</p> <p>Éradication de l'<i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite</p> <p>Traitement de l'œsophagite érosive par reflux</p> <p>Si prise aspirine : Prévention en cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou de co prescription avec AINS</p> <p>Si prise AINS : Prévention si &gt; 65 ans ou si facteurs de risque*</p> <p>Syndrome de Zollinger-Ellison</p>	<p>Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque**</p> <p>Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risque*</p> <p>Traitement des manifestations atypiques du RGO</p> <p>Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques</p>	<p>Dyspepsie fonctionnelle</p> <p>Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets non à risque</p> <p>Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets non à risque</p> <p>Prévention des lésions GD sous AINS chez des patients non à risque</p> <p>Prévention des lésions GD sous AFD chez des patients non à risque</p> <p>Hypertension portale</p> <p>Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës</p>

Effets secondaires	Odds-ratio ou incidence
Infection à Clostridium difficile (11)	OR 2,9 ; IC 95 % : 2,4-3,4
Autres infections gastro-intestinales	OR 2,55 ; IC 95 % : 1,53-4,26
Pullulation bactérienne chronique du grêle (13)	OR 16 ; IC 95 % : 4,8-53
Pneumopathie bactérienne (14)	OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46
Infection chez le cirrhotique infection du liquide d'ascite (19)	OR 2,77 ; IC 95 % : 1,82-4,23 OR 2,97 ; IC 95 % : 1,9-4,7
toute infection hors ILA (20)	
Ostéoporose (23) fracture du col du fémur fracture vertébrale	OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54 OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85
Carence en vitamine B12	/
Carence en fer (28)	OR 2,49 ; IC 95 % : 2,35-2,64*
Hypomagnésémie (31)	OR 1,43 ; IC 95 % : 1,08-1,88
Carence en calcium	/
Néphrite interstitielle aiguë Insuffisance rénale chronique (36)	1/12 500 patients/année OR 1,26 ; IC 95 % : 1,20-1,33
Insuffisance rénale chronique terminale (36)	OR 1,30 ; IC 95 % : 1,15-1,48
Colite microscopique (37)	OR 7,29 ; 95 % IC : 1.81-43
Démence (44)	OR 1,38 ; IC 95 % : 1,04-1,83
Encéphalopathie hépatique (46)	OR 1,41 ; IC 95 % : 1,09-1,84
Rebond acide à l'arrêt du traitement	/

# Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans

Yan Xie,<sup>1</sup> Benjamin Bowe,<sup>1</sup> Tingting Li,<sup>1,2</sup> Hong Xian,<sup>1,3</sup> Yan Yan,<sup>1,4</sup> Ziyad Al-Aly<sup>1,2,5,6</sup>

## ABSTRACT

**Objective** Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used, and their use is associated with increased risk of adverse events. However, whether PPI use is associated with excess risk of death is unknown. We aimed to examine the association between PPI use and risk of all-cause mortality.

**Design** Longitudinal observational cohort study.

**Setting** US Department of Veterans Affairs.

**Participants** Primary cohort of new users of PPI or histamine H2 receptor antagonists (H2 blockers) (n=349 312); additional cohorts included PPI versus no PPI (n=3 288 092) and PPI versus no PPI and no H2 blockers (n=2 887 030).

**Main outcome measures** Risk of death.

**Results** Over a median follow-up of 5.71 years (IQR 5.11–6.37), PPI use was associated with increased risk of death compared with H2 blockers use (HR 1.25, CI 1.23 to 1.28). Risk of death associated with PPI use was higher in analyses adjusted for high-dimensional propensity score (HR 1.16, CI 1.13 to 1.18), in two-stage residual inclusion estimation (HR 1.21, CI 1.16 to 1.26) and in 1:1 time-dependent propensity score-matched cohort (HR 1.34, CI 1.29 to 1.39). The risk of death was increased when considering PPI use versus no PPI (HR 1.15, CI 1.14 to 1.15), and PPI use versus no PPI and no H2 blockers (HR 1.23, CI 1.22 to 1.24). Risk of death associated with PPI use was increased among participants without gastrointestinal conditions: PPI versus H2 blockers (HR 1.24, CI 1.21 to 1.27), PPI use versus no PPI (HR 1.19, CI 1.18 to 1.20) and PPI use versus no PPI and no H2 blockers (HR 1.22, CI 1.21 to 1.23). Among new PPI users, there was a graded association between the duration of

## Strengths and limitations of this study

- ▶ National large-scale data from a network of integrated health systems.
- ▶ Employed a new user design and developed a number of analytical approaches where we consistently found a significant association between PPI exposure and risk of death.
- ▶ Cohort included mostly older white male US veterans, which may limit the generalisability.
- ▶ Did not include information on the cause of death.

increased risk of a number of adverse health outcomes.<sup>1</sup> A number of studies have shown that PPI use is associated with significant risk of acute interstitial nephritis.<sup>3–5</sup> Recent studies established an association between exposure to PPI and risk of chronic kidney disease (CKD), kidney disease progression and end-stage renal disease.<sup>2,6,7</sup> Results from a large prospective observational German cohort suggest that patients receiving PPI had a higher risk of incident dementia.<sup>8</sup> Several reports highlighted a rare but potentially fatal risk of hypomagnesemia among users of PPI.<sup>9–11</sup> PPI use has been associated with increased risk of both incident and recurrent *Clostridium difficile* infections.<sup>12</sup> Several observational analyses have shown that PPI use was also associated with increased risk

# Hors AMM : qu'en penser?

- Situations en impasse thérapeutique, avec un bon de niveau de preuve du bénéfice d'un médicament « hors AMM » = condition indispensable pour prescrire

**L'ANSM met en garde contre l'association, hors AMM, d'hormone de croissance avec des analogues de la GnRH ou des inhibiteurs de l'aromatase chez l'enfant/adolescent - Point d'Information**

20/09/2016



Une pratique de prescription, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), a été observée chez les enfants, associant de l'hormone de croissance à deux autres classes médicamenteuses dans un but de retarder la puberté : les inhibiteurs de l'aromatase ou les analogues de la GnRH. Ces prescriptions ne suivent aucune recommandation officielle et entraînent un risque sanitaire non évalué à ce jour. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) rappelle aux professionnels de santé l'importance de respecter les indications et les conditions d'utilisation décrites dans les AMM de chacun de ces médicaments afin de garantir le meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient.

## Hors AMM : qu'en penser?

- Situations en impasse thérapeutique, avec un bon de niveau de preuve du bénéfice d'un médicament « hors AMM » = condition indispensable pour prescrire
- Informer le patient du bénéfice attendu et des risques
- Évaluer régulièrement la prescription : maintien, adaptation ou arrêt
- Travailler ensemble : médecin / pharmacien/ patient

Et comme toujours, n'oubliez pas

- de rassurer
- d'accompagner
- d'informer



Et n'hésitez pas à nous contacter !