

**L'évolution dans l'exigence de sécurité sanitaire au
travers de la procédure d'autorisation de mise sur
le marché (AMM) et par sa traduction dans le
Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
au cours du temps**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 24 mars 2014

par

Olivier NAVES

né le 15 août 1985, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD Président et Co-directeur

Mme le Docteur Catherine FAGNERE..... Juge

M. le Docteur Michel DEYSSON Co-directeur

Mme le Docteur Agnès JOUBERT Juge



DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**
1^{er} VICE-DOYEN : Madame le Docteur Catherine **FAGNÈRE**, Maître de Conférences
2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
DESMOULIÈRE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHÂTRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIÈNE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTÉRIOLOGIE ET VIROLOGIE

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIEN HOSPITALIER DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES : (en détachement)

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
-----------------------	---------------

MAÎTRES DE CONFÉRENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNÈRE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LÉGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
SIMON Alain	CHIMIE GÉNÉRALE ET MINÉRALE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

PROFESSEUR de LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

MAMMARI Nour (1/10/13 au 31/08/14)	MICROBIOLOGIE
VEDRENNE Nicolas (1/11/13 au 31/08/14)	CHIMIE ANALYTIQUE

Remerciements

Je tiens à remercier très chaleureusement Monsieur le Docteur Michel DEYSSON, pharmacien conseil de Direction Régionale du Service Médical Limousin Poitou Charente, pour avoir accepté la co-direction de ma thèse et de m'avoir proposé un sujet qui m'a passionné tout au long de son déroulement et pour son soutien, sa rigueur et sa bienveillance à mon égard. Je le remercie pour tant de soins qu'il a mis à la réalisation de cette thèse, pour le temps et l'énergie qu'il m'a accordés et pour son énorme travail.

Je remercie aussi Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD, professeur à la faculté de Pharmacie de Limoges, pour avoir accepté la co-direction de ma thèse et la présidence du Jury et pour son incroyable sens pédagogique qu'il a toujours su transmettre.

Je remercie aussi Madame le Docteur Catherine FAGNERE, maître de conférences à la faculté de Pharmacie de Limoges, et Madame le Docteur Agnès JOUBERT, pharmacien à la Pharmacie des Perrières à Isle, pour avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

Toutes ces personnes ont eu un rôle important dans l'accomplissement de mes études, par leurs enseignements et leur passion, m'ayant guidé dans mon orientation grâce à leur expérience professionnelle dans chacun de leur domaine. Je suis heureux de pouvoir les réunir pour l'aboutissement de ma formation universitaire.

Je remercie Madame Julie BARBE, coordinatrice éditoriale et scientifique aux Editions du VIDAL, pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein de la société et permis la consultation de l'intégralité des dictionnaires diffusés depuis maintenant cent ans.

Je remercie aussi et particulièrement Anne, ma compagne, pour son inconditionnel soutien depuis maintenant 5 ans, pour son aide, sa patience et ses encouragements permanents au quotidien.

Je remercie enfin mes parents et mon frère pour leur soutien et leur appui.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Table des matières

Introduction	8
1. L'évolution des conditions administratives nécessaires à la commercialisation des spécialités pharmaceutiques en France	9
1.1. Le médicament au sens juridique du terme	10
1.1.1. Définition de la spécialité pharmaceutique	10
1.1.2. Du remède secret à la spécialité pharmaceutique.....	11
1.2. Les brevets et les spécialités pharmaceutiques	17
1.3. Avant les visas.....	19
1.4. Les visas	20
1.4.1. Pourquoi un visa ?	20
1.4.2. Réformes du visa: l'affaire STALINON®	22
1.5. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)	25
1.5.1. L'accident Thalidomide	26
1.5.2. La Directive 65/65 (transposée dans le droit français par l'Ordonnance du 23 septembre 1967).	27
1.5.3. Evolution de la notion.....	28
1.6. La Loi « 2011-2012 du 19-11-2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ».	30
1.6.1. L'affaire MEDIATOR® en elle-même	30
1.6.2. Ce qu'apporte la Loi du 29 décembre 2011	32
2. Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	34
2.1. Positionnement.....	34
2.2. Son évolution au cours du temps.....	35
2.2.1. La genèse	35
2.2.2. Création	37
2.2.2.1. La réglementation européenne.....	37
2.2.2.2. Transposition dans le droit français.....	38
2.2.3. Evolution du contenu	40
2.2.3.1. Ajout de contenu	40
2.2.3.2. Changement de nomenclature dans le Code de la Santé Publique.....	41
2.2.3.3. Un contenu complètement repensé en 2008.....	41
2.2.4. Le RCP et l'économie dans la prescription médicale.....	42
2.2.5. Le RCP référentiel à caractère opposable	43
2.2.5.1. Prémices de son caractère opposable	43
2.2.5.2. L'arrêté du 6 avril 2011 « relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé » ..	45
2.2.6. Le RCP au quotidien.....	45
2.2.6.1. Le RCP protège le professionnel de santé	45
2.2.6.2. Le RCP devient accessible au grand public	46
2.2.6.3. Cas de la vente de médicament en ligne.....	47
3. Le RCP et le Dictionnaire VIDAL® des spécialités	49
3.1. Introduction.....	49
3.2. Des fiches pharmaceutiques à l'intégration des RCP.....	52
3.3. La vision du médicament sur un siècle au travers du Dictionnaire VIDAL®	57
3.3.1. Les années prises en compte : les raisons du choix.	58
3.3.1.1. Année 1914.....	58
3.3.1.2. Année 1927.....	58
3.3.1.3. Année 1943.....	58
3.3.1.4. Année 1963 (et 1968)	58
3.3.1.5. Année 1980.....	59
3.3.1.6. Année 2000.....	60
3.3.1.7. Année 2012.....	61
3.3.2. Les médicaments retenus	61

3.3.2.1. Les médicaments « anciens »	62
3.3.2.2. Médicaments « médians »	76
3.3.2.3. Médicaments « récents »	86
3.4. Retour sur un siècle dans la vision sanitaire du médicament, au travers de l'analyse de certaines monographies du Dictionnaire VIDAL®	90
3.4.1. Les maladies.....	90
3.4.2. Les indications « anciennes »	91
3.4.3. Vocabulaire utilisé.....	92
3.4.4. La notion du risque	93
4. Le contrôle de l'information et de la promotion des médicaments.....	94
4.1. Définition de la publicité pharmaceutique.....	94
4.1.1. Naissance et évolution de la réglementation	95
4.1.1.1. Loi du 11 septembre 1941.....	95
4.1.1.2. Décret du 14 mars 1963.....	95
4.1.1.3. Décret du 24 mai 1968.....	96
4.1.1.4. Décret du 24 août 1976.....	97
4.1.1.5. Décret du 22 septembre 1987	97
4.1.1.6. Directive européenne 92/28/CEE	98
4.1.1.7. Loi du 18 janvier 1994	98
4.1.1.8. Décret du 14 juin 1996	98
4.1.1.9. Décret du 9 mai 2012.....	99
4.2. La Commission de contrôle des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques.....	99
4.2.1. Pourquoi une commission ?.....	100
4.2.2. Création de la Commission Alexandre	101
4.2.3. Disparition de la « Commission Alexandre »	103
4.3. Exemples de publicités anciennes destinées au « grand public »	103
4.3.1. Le JUBOL®	103
4.3.2. Le GLOBEOL®	106
4.3.3. Grains de santé du Dr Franck®	108
4.3.4. L'ASPIRINE BAYER®	109
4.3.5. Les Spécialités de la Maison BIGOT®	110
4.3.6. Les gouttes BONICOT®	112
4.3.7. Les cigarettes de Cannabis indica	113
4.3.8. Un exemple des dérives d'aujourd'hui.....	113
Conclusion	115
Références bibliographiques	118

Introduction

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est aujourd'hui un outil de travail indispensable pour tout professionnel de santé amené à prescrire, délivrer ou utiliser une spécialité pharmaceutique.

Il s'agit d'un document à caractère réglementaire regroupant toutes les informations scientifiques nécessaires pour en favoriser le Bon Usage.

Les circonstances de sa création et ce qu'il est maintenant sont à mettre en relation avec la croissance constante des exigences en termes de sécurité sanitaire en France. Le progrès thérapeutique s'accompagnant de la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques à marge thérapeutique de plus en plus étroite, c'est un facteur qui contribue au renforcement continu et nécessaire de la surveillance autour du médicament.

De plus, le déclenchement de crises sanitaires médiatiquement relayées a aussi constitué des « électrochocs » permettant aux pouvoirs publics, malgré les dommages occasionnés, d'avancer considérablement mais de manière plus ponctuelle dans le domaine de la sécurité sanitaire. En effet, dans les sociétés où les promesses de progrès rendent de plus en plus intolérables la maladie, la douleur ou la dégénérescence, l'accident thérapeutique est vécu avec rejet.

Au nom de la protection de la Santé Publique, l'Etat s'est donc efforcé, durant tout le XX^{ème} siècle, de prendre les mesures nécessaires afin d'optimiser la Sécurité autour du patient.

La création d'une réglementation spécifique et son évolution porteront essentiellement sur :

- le statut de la spécialité pharmaceutique ;
- les garanties techniques relatives à la mise sur le marché d'une nouvelle substance active ;
- la nature des informations à mettre à disposition des professionnels de santé ;
- la publicité.

C'est aussi par l'étude de certaines monographies présentes dans différentes éditions du Dictionnaire VIDAL[®] que nous analyserons comment, par intégration des différents éléments décrits ci-dessus, nous passons en un siècle de la notion de « remède » à celle de « médicament » dans son approche la plus courante que sont les spécialités pharmaceutiques.

1. L'évolution des conditions administratives nécessaires à la commercialisation des spécialités pharmaceutiques en France

Le médicament est considéré depuis son origine comme un bien d'intérêt général. En effet, la commercialisation d'une substance active pouvant améliorer mais aussi altérer la santé d'un individu implique un contrôle et une surveillance au sens large des médicaments.

C'est en tout cas cette volonté de **protéger la Santé Publique** qui est apparue au début XX^{ème} siècle.

Toutefois, les modalités de ce contrôle ont été régulièrement redéfinies ou précisées dans le temps. Ces transformations ne sont pas linéaires, mais naissent sous l'influence de nouvelles exigences en terme de sécurité, rendues nécessaires par l'apparition de progrès scientifiques ou techniques, un changement du contexte politique, mais aussi par des événements susceptibles de mettre en péril la Santé Publique, véritables **crises sanitaires**, nombreuses au cours des quarante dernières années.

Toutes apparaissent à première vue comme le résultat de dysfonctionnements dans la gestion des risques sanitaires.

Tous les analystes s'accordent sur les liens entre leur apparition et le renforcement postérieur de la thématique de Santé au niveau communautaire ou même mondial.

En effet, les contrôles sur le médicament n'ont cessé d'évoluer dans ce sens, avec une réglementation tout d'abord nationale et « permissive » par rapport à celle en vigueur aujourd'hui, puis dans un cadre européen en même temps qu'elle devenait plus exigeante et autoritaire avec le temps.

La crise de l'encéphalopathie spongiforme bovine a permis de convaincre tous les acteurs qu'une libre circulation de marchandises entraîne parallèlement un développement des échanges de produits et augmente le partage des risques. Il s'agit ici d'un bon exemple de prise de conscience de l'importance d'une politique de sécurité sanitaire globale bien que le problème ne relève pas, dans ce cas, du domaine du médicament.

« L'utilité » des crises sanitaires est donc évidente (même si le fondement est regrettable) : la forte implication des médias, l'action du Parlement européen, les demandes des industriels, les attentes des consommateurs mettent la défense de la Santé Publique au premier plan des préoccupations. On peut donc trouver ici une opportunité liée aux possibilités de remettre en question ce qui est établi en donnant la priorité aux nouveaux problèmes mis en évidence...^[1]

1.1. Le médicament au sens juridique du terme

Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament. » ^[2]

La définition telle que proposée par le code de la Santé Publique est le résultat d'une longue évolution, que ce soit d'un point de vue politique, économique, et éthique.

1.1.1. Définition de la spécialité pharmaceutique

Article L. 5111-2 du Code de la Santé Publique :

« On entend par spécialité pharmaceutique, tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale. » ^[3]

Il s'ensuit que la spécialité pharmaceutique **n'est pas en elle-même une forme de médicament particulier**, mais qu'elle représente une modalité d'accès particulière par le public à la plupart des catégories galéniques définies par l'article L 5121-1 du Code de la Santé publique.

Sa caractéristique principale est de faire l'objet d'une production en grande quantité préalablement à son usage. Le critère de sécurité devient donc majeur et doit lui être impérativement associé, d'autant plus qu'elle représente la plus grande part de consommation des médicaments depuis la fin de la deuxième guerre mondiale.

Pour satisfaire à cette exigence, la spécialité pharmaceutique sera soumise à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obligatoire et préalable à sa commercialisation, procédure nécessitant une expertise particulière complète et complexe devant être entièrement transparente. ^[4]

1.1.2. Du remède secret à la spécialité pharmaceutique

Au XVIII^{ème} siècle et antérieurement, on ne parle pas de médicament mais de remède, ce qui passe par une formule ou une composition ayant une influence réelle ou supposée sur la santé et permettant de soulager le malade de symptômes spécifiques ou d'améliorer son confort. ^[5]

Il s'agit essentiellement d'une approche « populaire » du soin qui découle plus d'un rapport affectif entre l'individu et la maladie que de l'approche juridique et scientifique actuelle, car rien ne permet de garantir ou même de supposer que le « remède » ait une action. Mais le malade y place des espoirs et il n'attend généralement pas de preuves qui ne pourraient lui être fournies.

Par ailleurs le remède est présent dans le milieu médical, car prescrit par un médecin, préparé et souvent administré par l'apothicaire, mais aussi dans tout l'environnement du « malade » que ce soit par le conseil de son entourage ou d'autres personnes à activité plus ou moins avouable.

L'utilisateur apprendra à distinguer les « remèdes de bonne fame » – (bonne réputation) – de ceux qui ne la méritent pas.

Un certain nombre d'entre eux sont appelés « remèdes secrets ».

Il s'agit dans ce cas de préparations dont la formule n'est pas révélée publiquement, le « promoteur » se protégeant ainsi contre les imitateurs et la contrefaçon, mais agissant parfois dans le but moins avouable de tromper le public en se vantant de proposer une Panacée à des patients pouvant être désespérés.

Pour illustrer cette différence, rappelons qu'à la même époque coexistent la Thériaque – (**remède par excellence** préparé en public une fois l'an dans certaines villes comme Venise, Paris ou Montpellier par les maîtres apothicaires et médecins) – avec l'Orviétan ou le Myrobolan que certains bateleurs prétendaient avoir utilisé « *lors de leur traversée des Enfers* ».

A l'argumentation près, l'abus de la crédulité publique est toujours de mise si l'on se réfère, par exemple, à la mise en garde publiée le 05 octobre 2010 par l'Institut de Veille Sanitaire, la Direction générale de la Santé et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé relative à un produit dénommé « Solution minérale miracle ».

En vente sur des sites Internet, elle est présentée comme une « *découverte qui peut sauver la vie, la réponse au SIDA, aux hépatites A B et C, au paludisme, à l'herpès, à la tuberculose, à la plupart des cancers, et à beaucoup d'autres des pires maladies* ».

Il s'agit en fait d'une solution à 28% de chlorite de sodium.

Ces remèdes secrets apparaissent « vieux comme le monde » et la communauté des apothicaires se battait depuis longtemps afin de limiter, voire d'en faire interdire l'utilisation par les malades. Et pour cause, c'était la principale activité d'une multitude de concurrents directs tels charlatans et guérisseurs en tout genre. ^[6]

Jusqu'en 1728, il n'existe aucune réglementation, seulement quelques mesures destinées à limiter les débordements et le pouvoir royal fait se succéder les édits, les règlements et les ordonnances pour limiter le plus possible leur prolifération. ^[7]

Comme il ne s'agit cependant pas du type de thérapeutique majoritairement utilisée, la législation autour de cette notion est assez floue et les remèdes secrets circulent plus ou moins librement en fonction du temps. ^[6]

Ils sont autorisés de manière officielle en 1778.

La Société Royale de Médecine vient d'être créée et elle constate les dégâts des bonimenteurs et autres charlatans. La nécessité d'une nouvelle législation s'impose progressivement dans les esprits.

Mais, dans la tourmente révolutionnaire, la Société Royale de Médecine est supprimée en 1793 et de nombreux projets de lois, des décrets, des rapports paraissent pour aboutir finalement à la Loi du 21 germinal an XI (11 avril 1803). ^[8]

Celle-ci réserve aux pharmaciens la préparation et le débit des médicaments (le monopole du pharmacien institué par Louis XIV se voit donc renforcé) et elle interdit par ailleurs la vente des remèdes secrets.

Mais leur marché est bien trop implanté pour que la loi s'impose et leur vente continue très facilement de manière officieuse. ^[7]

Un décret impérial du 18 Août 1810 apporte les précisions nécessaires à l'application du texte législatif, tant les divergences d'interprétation étaient grandes. En substance les remèdes antérieurement contrôlés seront soumis à une révision – (ce qui implique que leur formule soit connue) – et il est prévu d'allouer à l'inventeur une indemnité proportionnelle à la valeur estimée de sa découverte.

Les remèdes qui continuent d'être secrets deviennent *de facto* synonymes de remèdes non autorisés et la question semble enfin réglée.

Mais les fabricants mécontents de ne pouvoir continuer à faire des bénéfices sur leur vente attaquent le décret sur le fond et le Conseil d'Etat tranche en leur faveur, les exonérant de ces formalités.

Le texte se trouve donc largement privé d'effets et c'est de nouveau le chaos législatif autour de cette notion. ^[6]

L'ordonnance du Roi du 20 décembre 1820 propose un système de rachat par le gouvernement des formules des médicaments que l'Académie de Médecine, créée dans ce même texte, sera amenée à évaluer et éventuellement à valider, ceci afin de ne pas laisser un auteur sans rémunération pour son innovation (même si l'inventeur n'est pas du corps médical), mais aussi de rendre publique la formule concernée. ^[9]

Dans les faits, cette disposition sera aussi très difficile à appliquer, et la majorité des formules sont rejetées par l'Académie.

Se pose donc encore et toujours le problème du statut juridique du remède secret, dont la commercialisation reste à régler de manière plus précise et judicieuse. En effet, de nombreuses affaires portées devant les tribunaux font ressortir ce « cas » si particulier, surtout lorsqu'un brevet a été déposé sans que la formule ait été rendue publique.

Ces hésitations obligent à définir le remède secret qui, par défaut, sera un médicament ne rentrant pas dans les catégories officielles suivantes :

- Prescription par un médecin (formule magistrale) ;
- Inscription au *Codex* ;
- Inscription par le gouvernement sur une liste après avis d'une commission spéciale ;
- Publication au Bulletin de l'Académie de Médecine après avis favorable de celle-ci.

Mais ces dispositions visant à protéger la Santé Publique de manière globale, en limitant le charlatanisme, vont évoluer avec l'application de la Loi du 23 juin 1857 « *sur les marques de fabrique et de commerce* ».

Un médicament qui porte un nom de fantaisie doit être déposé sous une marque pour bénéficier des protections attachées à la procédure.

Il est, à partir de ce moment, connu des médecins et des malades grâce à la publicité dont il fait l'objet dans la presse. **Le remède secret est enfin devenu une « spécialité », au moins par sa dénomination, mais le reste quant à sa composition ignorée le plus souvent.**

Il s'agit ici des véritables prémisses de la spécialité pharmaceutique que l'on connaît aujourd'hui.

Le 22 août 1831, une liste établie par le Ministère du Commerce autorise officiellement certains remèdes (anciennement) secrets comme par exemple les « Grains de santé du Dr Franck® » abordés dans la quatrième partie. ^[7]

Cette nouvelle vision du médicament dérange cependant et les débats sont vifs pendant la deuxième moitié du XIX^{ème} siècle, les uns considérant la spécialité pharmaceutique comme un danger menaçant la Santé Publique et l'exercice de la pharmacie, les autres pensant qu'elle peut apporter un progrès par l'industrialisation (et donc la rationalisation) des fabrications qui apporte et peut satisfaire de nouvelles exigences en matière de sécurité sanitaire en rendant possible d'autres types d'évaluation de la sécurité des produits.

Des contrôles et analyses permettent de vérifier la nature et la pureté des substances actives, ce qui est présenté par les industriels comme une garantie de qualité pour leurs médicaments. Il est apposé sur les conditionnements une étiquette sur laquelle figurent le nom de fantaisie (généralement un nom de marque), le nom du fabricant et même souvent le nom des substances actives. Marques et étiquettes établissent donc entre producteurs, malades et médecins un ensemble de garanties devant assurer une certaine sécurité dans l'usage du médicament.

La qualité se définit ici comme la conformité à la formule, et le soin apporté à la fabrication. Les pharmaciens en sont les garants ce qui leur confère une certaine image, et défend l'utilisateur de tout charlatanisme.

De plus, dès les années 1880, des pratiques d'asepsie et d'antisepsie sont largement utilisées dans la fabrication accentuant la sécurité des médicaments, ce qui passe par une grande diminution des impuretés pouvant poser problèmes dans les formules antérieurement commercialisées.

Il s'agit là de répondre à l'un des premiers critères que l'on exige aujourd'hui.

Par contre, l'efficacité n'est « prouvée » que par la pratique et l'utilisation chez les patients.

Les méthodes rigoureuses qu'appliquent les laboratoires pour apporter la qualité à leur produit par le biais de protocoles, procédures, ou règlements au sein de leur établissement, seront souvent reprises plus tard par les pouvoirs publics dans le cadre de nouveaux textes législatifs relatifs à la sécurité sanitaire.

A la fin du XIX^{ème} siècle un vif débat agite le corps pharmaceutique sur le statut légal de la spécialité pharmaceutique : est-ce un remède secret ou une nouvelle forme thérapeutique ?

L'enjeu est de taille car définir juridiquement la spécialité pharmaceutique permettra ensuite de préciser les contrôles auxquels elle doit être soumise, tout en lui légitimant une place officielle au sein de l'arsenal thérapeutique.

Ce débat se clôt par le vote de deux lois, l'une du 15 juillet 1893, et du 14 juillet 1905, qui instituent l'Assistance Médicale Gratuite – (AMG) – et prévoient une prise en charge des médicaments prescrits aux bénéficiaires. ^{[10], [11]}

Ce sont donc ces évolutions qui ont poussé les pouvoirs publics à distinguer la spécialité pharmaceutique d'un remède secret, laquelle n'est plus considérée ainsi puisque sa composition est nécessairement rendue publique. En effet, l'AMG ne peut prendre en charge que des médicaments officiellement reconnus.

L'étiquetage déjà adopté par beaucoup d'industriels pharmaceutiques devient une obligation et fait l'objet de dispositions réglementaires spécifiques. Par ce biais, les contrôles deviennent plus aisés par la connaissance nécessaire de la formule complète, par le dépôt et l'**enregistrement** auprès d'un Organisme Officiel. ^[5]

Le Décret du 13 juillet 1926 va définir plus clairement encore la spécialité pharmaceutique. Cette dernière ne peut plus être considérée comme remède secret si sont « *inscrits sur les flacons, boîtes, paquets et emballages qui contiennent ou enveloppent le produit, le nom, la dose de chacune des substances actives entrant dans leur composition ainsi que le nom et l'adresse du pharmacien qui prépare le médicament* ». [6]

La mise sur le marché et la publicité demeurent par contre complètement libres. [12]

C'est dans ce contexte que la première Loi sur les Assurances Sociales du 5 avril 1928 est publiée. Elle crée un système plus global de couverture sociale qu'auparavant, ce qui implique d'établir une liste des spécialités pharmaceutiques admises au remboursement. [13]

Le statut de ce type de médicament étant enfin devenu suffisamment clair, plus aucune ambiguïté ne peut alors perturber.

L'**enregistrement** vivement encouragé par le principal syndicat des fabricants devient, en 1931, la condition *sine qua non* de la prise en charge des médicaments par les Assurances Sociales. Il s'agit ici d'un bond dans le domaine de sécurité sanitaire, car l'Etat se réserve ainsi le droit de contrôler l'exactitude d'une formule. [5]

– Et en 2014 ?

La procédure d'autorisation de mise sur le marché en vigueur garantissant la sécurité des spécialités pharmaceutiques, on peut penser que le remède secret appartient au Passé, ce qui dans les faits est probablement vrai au moins dans le cadre du commerce légal des médicaments.

Mais, à titre conservateur ou préventif, le législateur n'a pas abandonné cette notion en maintenant leur interdiction à la vente en officine tel qu'il résulte toujours du dernier alinéa de l'article L5125-24 du Code de la Santé Publique :

« Les pharmaciens ne peuvent faire dans leur officine le commerce de marchandises autres que celles figurant sur une liste arrêtée par le ministre chargé de la santé, sur proposition du Conseil national de l'ordre des pharmaciens.

Les pharmaciens doivent dispenser dans leur officine les drogues simples, les produits chimiques et les préparations décrites par la pharmacopée. Les substances ainsi dispensées doivent répondre aux spécifications de ladite pharmacopée.

Les pharmaciens ne peuvent vendre aucun remède secret ». [14]

1.2. Les brevets et les spécialités pharmaceutiques

D'une manière générale, un **brevet** est un titre qui protège une invention.

La locution exacte dans l'univers industriel, notamment pharmaceutique, est en effet « **brevet d'invention** ».

Il confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire en **contrepartie de la publication de l'innovation**. Le brevet peut être obtenu pour tout type d'invention, mais il ne sera attribué que si elle présente un caractère de réelle nouveauté et si elle est susceptible d'application industrielle.

La naissance du concept de brevet, certes rudimentaire par rapport à celui que l'on connaît aujourd'hui, remonte à la fin du XVIII^{ème} siècle.

Le 7 janvier 1791 est promulguée la Loi sur les « *découvertes utiles* » et les « *moyens d'en assurer la propriété* ».

Les inventeurs se feront au final très timides et ne déposeront que progressivement des « inventions utiles » pour atteindre le cap des 18000 brevets enregistrés en cinquante ans.

Des produits pharmaceutiques dits « remèdes et assimilés » et des procédés pharmaceutiques extrêmement variés sont déposés dans le cadre de cette loi. ^[15]

Il faudra attendre le milieu XIX^{ème} siècle, en pleine Révolution Industrielle, la Loi sur le « *droit exclusif d'exploiter son invention* » du 5 juillet 1844 pour voir évoluer le contexte.

Son article premier définit le terme de **brevet d'invention** ainsi :

« Toute nouvelle découverte ou invention dans tous les genres d'industries confère à son auteur, sous les conditions et pour le temps ci-après déterminés, le droit exclusif d'exploiter à son profit ladite découverte ou invention. Ce droit est constaté par des titres délivrés par le gouvernement, sous le nom de brevets d'invention. » ^[16]

Cette loi va jouer un rôle décisif dans les modalités de surveillance et d'organisation du marché. Elle ne prévoyait pas encore la protection du produit pharmaceutique car on était encore loin du caractère industriel de leur fabrication. Plus encore, le médicament en est explicitement exclu par l'interdiction pour le « remède » de rentrer dans la catégorie des inventions à brevet, au motif de l'absence d'études sur la dangerosité de la formule avant sa possible délivrance.

C'est un retour en arrière par rapport aux dispositions de janvier 1791, mais cela marque également une certaine défiance de la part des pouvoirs publics qui refusent d'engager leur garantie par l'octroi d'un **brevet** à des produits jugés somme toute assez incertains. ^[5]

Cependant, un décret paru le 3 mai 1850 demande à l'Académie de Médecine d'apporter un regard sur les remèdes nouveaux afin de publier les formules reconnues efficaces au Bulletin de l'Académie ou au Codex, avec l'accord de l'auteur.

Ces nouvelles formules seront alors en vente dans les officines.

Mais il faudra attendre plus de 100 ans pour voir une nette évolution sur le sujet.

En 1960, les inventions portant sur les médicaments connaissent une première forme de protection, puis elles entrent finalement en 1968 dans le régime « général » des brevets avec les exigences que cela comporte, dont celle de publication, en application de la Loi n°68-1 du 2 janvier 1968 « *tendant à valoriser l'activité inventive et à modifier le régime des brevets d'invention* ». ^[17]

Quel que soit le secteur industriel considéré, un **brevet** porte sur une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Dans la plupart des cas, l'invention sera disponible sur le marché deux ou trois ans après, parfois moins. Le détenteur du brevet dispose donc de 17 ou 18 ans d'exclusivité commerciale.

Pour les spécialités pharmaceutiques la règle est la même. Cependant, une **nouvelle molécule** dont le **brevet** vient d'être déposé devra encore faire l'objet de recherches, d'essais cliniques pendant une dizaine d'années avant que les autorités sanitaires n'autorisent sa commercialisation. Cette décennie est utilisée pour mener les essais précliniques et cliniques. L'exclusivité commerciale ne sera donc effective que pour une dizaine d'années pour l'industriel titulaire du brevet. ^[18]

Contrairement à une idée reçue, d'autres éléments corporels à la spécialité pharmaceutique peuvent faire l'objet du même type de protection, tels que :

- la forme donnée au médicament comme celle de gélule à effet retard, micro granulation... ;
- des caractéristiques physiques extérieures : Couleur, graphisme, gravure, sécabilité... ;
- procédés de fabrication...

Ces différents éléments peuvent être brevetés en même temps, mais aussi faire l'objet de procédures décalées afin de prolonger de manière plus ou moins artificielle l'exclusivité sur le marché de la spécialité concernée.

Le brevet est certes limité dans le temps et le restera pour répondre à des contraintes d'économie de santé – (dont le médicament générique n'est qu'un exemple) –, mais il est aussi nécessaire pour que les industries pharmaceutiques se donnent les moyens (avec les contraintes économiques qu'une nouvelle molécule représente pour sa mise sur le marché) d'innover dans le monde thérapeutique.

Dans le secteur du médicament, la propriété intellectuelle est un des éléments fondamentaux du développement de l'innovation. Parce que les entreprises de recherche investissent dans de longs et coûteux programmes scientifiques, elles doivent pouvoir compter sur la protection que leur confèrent ces droits. La propriété intellectuelle a toujours revêtu un caractère particulier, et tout spécialement pour ce qui a trait aux brevets de médicaments.

1.3. Avant les visas

Bien que le contrôle des médicaments existe au moins depuis l'Antiquité, grâce à des inspections chez les apothicaires effectuées par des prêtres, le principe d'une **autorisation préalable à leur commercialisation** par les pouvoirs publics s'est affirmé beaucoup plus récemment.

Ce contrôle résulte de la confluence de plusieurs facteurs : l'industrialisation de la production des médicaments, l'introduction de substances à marge thérapeutique plus étroite, le développement des savoirs scientifiques, l'exigence des patients qui se comportent dans ce domaine aussi comme des consommateurs attentifs à la sécurité et à l'efficacité des produits utilisés...

Les crises sanitaires liées aux médicaments sont aussi des éléments déclencheurs qui font office « d'électrochoc ». ^[19]

Au début du XX^{ème}, la notion de Santé Publique gagne du terrain au sein de tous les pays développés et les normes de qualité commencent à s'ajuster implicitement au principe de base « *primum non nocere* » dans un souci de protection des personnes.

1.4. Les visas

1.4.1. Pourquoi un visa ?

Avant 1941, la réglementation du marché des médicaments n'est pas déterminée par le souci de la sécurité du malade. On se préoccupe plus du respect des règles de la profession et de l'aménagement de la concurrence que de la vérification de l'innocuité des nouveaux produits.

Cependant, la consommation des soins se généralise à l'ensemble de la population, grâce aux organismes d'Assurances Sociales, concept généralisé en 1945 par la généralisation de la Sécurité Sociale.

Les changements de réglementation interviennent à ce moment : le **visa**, créé le 11 septembre 1941 – (puis réformé en 1959) –, permet de réformer de la Loi de 1803 (Loi du 21 germinal an XI citée précédemment), encore en vigueur et devenue inadaptée à l'exercice de la profession.

D'un point de vue théorique, l'attribution d'un **visa** n'est possible que si le médicament remplit une série de conditions :

- Conformité à la formule produite par le fabricant ;
- La composition doit être correctement établie ;
- Le médicament doit présenter des caractères d'innocuité suffisants ;
- Les conditions de fabrication ne doivent pas être préjudiciables à la qualité du produit ;
- Concernant les spécialités conçues après la promulgation de cette loi, il faut que celles-ci soient nouvelles au regard de leur composition ou par leurs indications ;
- Les règles d'étiquetage sont également précisées : le conditionnement doit porter le nom du fabricant, son adresse, le nom de la spécialité, sa composition, le numéro de **visa**, la posologie habituelle, le mode d'emploi et les indications ;
- La présence d'un pharmacien dans l'entreprise devient obligatoire, pour garantir la compétence et la qualité autour de la spécialité. ^[5]

Les spécialités pharmaceutiques seront donc mises sur le marché après dépôt auprès du Ministère de la Santé d'un dossier scientifique et technique qui recevra un **visa** attestant de la décision administrative favorable et préalable à leur commercialisation.

Ce dossier décrit les caractéristiques techniques et les propriétés pharmacologiques et cliniques du médicament. Le fabricant pouvait ainsi démontrer aux pouvoirs publics que son produit répondait à toutes les exigences précédemment citées. Les propriétés thérapeutiques étaient attestées par des spécialistes hospitalo-universitaires déclarant, avoir évalué les « **mérites** » du produit, les considérer comme efficaces et utiles dans telle ou telle situation. Aucune preuve clinique objective n'était obligatoirement fournie, l'avis d'experts et la notoriété du laboratoire faisant la réputation du médicament qui trouvait ainsi sa place sur le marché et dans l'arsenal thérapeutique. ^[4]

Les demandes de **visa** sont par la suite examinées par un comité, Comité Technique des Spécialités (CTS), composé de membres représentatifs du corps médical.

Le comité est rattaché au Service Central de la Pharmacie, créé par la même loi. Il peut demander, de manière non systématique, des expertises à réaliser par le laboratoire fabricant lorsque le dossier paraît insuffisant pour délivrer directement le **visa**.

Il s'agit là d'une avancée certaine dans le domaine de la sécurité sanitaire, d'autant plus que certains industriels multiplient les essais et contrôles bien au-delà de ce qu'exige *a minima* l'Administration, afin de donner des garanties supplémentaires aux médecins et aux malades.

C'est sur ce type d'expertises supplémentaires que les pouvoirs publics se baseront par la suite pour l'élaboration des lois suivantes relatives à la mise sur le marché de médicament, en les rendant obligatoires pour tous les laboratoires.

Cependant, cette nouvelle forme de procédure de **visa** reste un contrôle assez formel.

Le CTS est très dépendant des informations apportées par le fabricant.

L'intérêt thérapeutique n'est pas encore prouvé par des essais cliniques, les vertus thérapeutiques n'étant démontrées que par des documents auto justifiant sa valeur, en particulier par des articles de la « presse scientifique ». La procédure n'est pas parfaite, loin de donner pleinement satisfaction, l'absence de règles précises sur les formes et les types de contrôles, analyses et essais auxquels soumettre les nouveaux médicaments constituant une réelle faiblesse. ^[5]

Cette méthode a cependant permis la commercialisation d'un bon nombre de médicaments de haute valeur thérapeutique, notamment les premiers antibiotiques, car les laboratoires avaient tout de même le souci de proposer des solutions efficaces sur le plan thérapeutique.

Cependant, l'absence d'une évaluation plus pertinente a sûrement été la cause de la mise sur le marché de médicaments qui se sont révélés inefficaces, conduisant à des échecs

thérapeutiques, mais aussi à des problèmes de toxicité : deux accidents graves révèlent à la population l'existence du risque thérapeutique en relation avec médicament. [4]

1.4.2. Réformes du visa: l'affaire STALINON®

Le STALINON® (Figure n°1) est une association de principes actifs, dont :

- un dérivé organique d'étain, le diiododiéthylétain utilisé pour son action anti staphylococcique ;
- des acides gras pour une meilleure absorption ;
- de la vitamine F proposée pour son action régénératrice de la peau. [20]



Figure 1 : Spécialité STALINON®

Il s'agit en réalité d'une extension d'une ancienne formulation, la Stannomaltine (dont l'exploitation avait été abandonnée), légèrement modifiée pour la nouvelle indication afin de faciliter l'obtention du visa et limiter les coûts d'un point de vue administratif.

Seulement, ce souci d'économie va dépasser le seul coût administratif, car le contrôle des matières premières importées n'est pas effectué correctement.

Après quelques essais cliniques sur huit malades traités sans complications particulières, le dossier du STALINON® est présenté au Laboratoire National de Contrôle des Médicaments (LNCM) et au CTS qui délivre facilement un **visa**.

Ces pratiques « scientifiques » et administratives correspondent aux habitudes de beaucoup de petits fabricants, le plus souvent pharmaciens qui ajoutent à leur officine de modestes unités de fabrication à caractère plus artisanal qu'industriel, et qui essaient de survivre avec de petits moyens en faisant des « concessions » notamment sur la vigilance des produits.

En novembre 1953, le médicament est commercialisé ; il peut être délivré sans ordonnance. Il s'en écoule 2000 unités (sans compter les échantillons médicaux) avant que n'arrivent des accidents en mai 1954. Certains malades présentent une encéphalite sans fièvre qui entraîne 100 décès et 117 intoxications avec de lourdes séquelles à type de paralysie.

Les premières hypothèses causales invoquent des raisons excluant complètement la responsabilité du diiododiéthylétain dans la genèse des accidents :

- Une décomposition de ce principe actif dans certaines conditions de conservation ;
- Un « *phénomène mystérieux d'idiosyncrasie des victimes* (sensibilité particulière) » ;
- Une possible modification de l'absorption du sel iodé d'étain par l'adjonction de la vitamine F ;
- Une possible erreur de fabrication.

Même si l'opinion publique et la presse affirment que « *la législation française est une de celles qui entourent du maximum de précautions la fabrication des médicaments* », en même temps apparaissent les premières remises en question des instances de contrôle et de la procédure d'obtention du visa en général. ^[21]

L'enquête judiciaire s'achève au printemps 1957. Elle fut longue, coûteuse, mais au final nécessaire au vu de l'importance de la crise sanitaire déclenchée et de ses conséquences. Elle met donc en évidence quatre grands registres de fautes et de défaillances ; il convient de remarquer, très peu des hypothèses émises trois ans plus tôt ne seront retenues :

- 1^{er} registre : fautes et insuffisances dans la conception et la fabrication du médicament ;
- 2^{ème} registre : négligences face aux « alertes » adressées au fabricant par le laboratoire de contrôle, le façonnier et les médecins ;

- 3^{ème} registre : fautes commises dans la procédure de **visa** ;
- 4^{ème} registre : dysfonctionnements du « système » de production et de régulation pharmaceutique en vigueur en France.

C'est le premier registre qui sera retenu comme fondement au jugement, un bon nombre d'auteurs à l'époque ayant déconseillé l'emploi pharmaceutique de l'étain dans leurs publications. Le Tribunal met de plus en évidence l'absence de contrôle suffisant des matières premières et des produits finis, une négligence de la part du laboratoire face aux alertes lancées par des médecins cliniciens, le fait d'avoir présenté le produit comme une extension de la Stannomaltine alors qu'il en diffère très sensiblement...

Au niveau juridique, l'affaire est interprétée comme celle d'un médicament fabriqué dans des conditions qui ne sont conformes ni au visa obtenu ni à ce que l'industrie entend promouvoir comme standard de qualité à l'époque.

Cependant, cette affaire montre une évidence : malgré les barrières mises en place pour lutter contre les dérives voire les crises sanitaires (comme un contrôle préalable obligatoire des autorités compétentes) le STALINON® s'est vendu légalement, malgré la toxicité manifeste de la spécialité.

En effet, la longue enquête judiciaire (7575 pages) implique clairement la responsabilité de l'Etat dans cette crise, même s'il ne décharge pas le fabricant de ses responsabilités, le **visa** ayant été délivré alors que le médicament n'était pas sûr.

Le « système » a besoin d'être repensé pour fonctionner de manière efficace et transparente. Un débat est donc entrepris au sein de l'Assemblée Nationale dès juin 1954 pour réformer la législation concernant les produits pharmaceutiques.

L'entrée de la France dans la Communauté Economique Européenne (CEE) en 1957 ne fait que renforcer cette position.

Finalement, cette réforme fait l'objet d'une Ordonnance concernant principalement la fabrication des produits pharmaceutiques. ^[22]

Les deux grands problèmes abordés sont :

- la protection de la Santé Publique, car le texte prévoit d'éviter la mise sur le marché de médicaments insuffisamment étudiés présentant de ce fait un danger pour la population. Il s'agira ici d'une réforme de régime du visa ;
- la question économique et financière en ce qui concerne le nombre des spécialités pharmaceutiques et de la protection de l'inventeur.

L'institution d'un « brevet spécial » sera donc décidée plus tard par un décret du 30 mai 1960 (n°60-507).

Cette législation exige plus de garanties de la part du fabricant.

Si le nouveau régime est plus lourd en contrôles, il améliore considérablement la situation des industriels sérieux qui étudient et contrôlent soigneusement leurs produits en obtenant un **visa** plus rapidement que d'autres.

Pour qu'il puisse être attribué, la spécialité doit présenter des caractères d'innocuité dans les conditions normales d'utilisation, et les experts auxquels doivent faire appel les industriels sont tenus d'être agréés par l'administration. ^[23]

Tout ceci vise à éradiquer des pratiques de production de médicaments douteuses, « *dans une buanderie* » selon le syndicat regroupant les industriels qui exigeait plus de rigueur pour la sécurité des malades, et soucieux de rétablir un état de confiance après l'affaire du STALINON®.

Cette réforme s'inscrit dans un contexte favorable au renforcement des contrôles que les industriels semblent bien accueillir, et rares sont les dossiers incomplets parmi ceux présentés. En revanche, toutes ces contraintes accélèrent la disparition des plus petites entreprises. ^[5]

L'ironie de l'histoire voudra que, parmi les dossiers en attente au ministère, se trouve celui du Thalidomide. ^[23]

1.5. L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Aujourd'hui, l'AMM est une procédure standardisée dans la plupart des pays développés. Il s'agit de la pièce maîtresse du contrôle d'un Etat sur le marché des spécialités pharmaceutiques.

Cependant, la mise en place de cette procédure pour chaque spécialité fait encore une fois suite à une catastrophe sanitaire.

L'accident responsable de la modification de réglementation a pourtant peu concerné la France, mais son impact sur l'opinion publique a été tout aussi considérable que pour les pays dans lesquels il a eu lieu. Cette affaire, dramatique en termes de Santé Publique, a montré une **nécessité des essais** pour évaluer la tératogénèse pour une molécule nouvelle avant sa mise en place sur le marché. ^[5]

1.5.1. L'accident Thalidomide

C'est un dérivé de l'acide glutamique, synthétisé en 1953 par les laboratoires Ciba puis repris en 1956 par les laboratoires Grünenthal qui le commercialisent en Allemagne, puis dans une quarantaine d'autres pays, la plupart européens.

Le Thalidomide est présenté comme sédatif, indiqué pour le traitement des nausées et vomissements du début de grossesse. Il est présenté sous différents noms de marque : DISTAVAL® (Figure n°2), TENSIVAL®, ASMAVAL®, SOFTENON®, CONTERGAN®.



Figure 2 : Spécialité DISTAVAL®

En 1961, une alerte est lancée concernant une augmentation importante de malformations chez les enfants dont les mères avaient utilisé le Thalidomide en début de grossesse : de nombreux cas de phocomélie (atrophie des membres supérieurs et inférieurs avec les mains ou les pieds directement attachés au tronc) ont été déclarés alors qu'il s'agit d'une affection très rare dans la population « générale ».

C'est en effet 5000 à 10 000 nouveau-nés présentant cette malformation en quelques mois.

D'autres anomalies sont relatées telles que poumons déficients, malformation des yeux...

Le médicament est retiré du marché rapidement ; la date de retrait diffère en fonction des pays.

Par la suite, des études épidémiologiques et pharmacologiques permettent de démontrer que la substance perturbait les étapes de formation des tissus entre la quatrième et la sixième semaine de grossesse qui est la période sujette à l'installation de nausées et donc propice à l'administration du Thalidomide, dans le respect même de son indication.

Les essais menés chez l'animal en 1954 n'avaient révélé aucune toxicité particulière, et les tests réalisés sur l'Homme (plusieurs centaines de patients) avaient juste mis en évidence des propriétés sédatives, sans soupçonner une seule fois des effets secondaires tels que la foetotoxicité.

Jusqu'à-là, seule l'évaluation du degré de toxicité était prise en compte par les autorités compétentes, et les études testant les nouvelles substances étaient très limitées, en particulier sur les risques de reprotoxicité. ^[24]

1.5.2. La Directive 65/65 (transposée dans le droit français par l'Ordonnance du 23 septembre 1967).

Ce drame sanitaire atteint de nombreux pays et le législateur européen met en place un premier cadre réglementaire : il fixe, pour le médicament, le principe d'une **autorisation préalable à la mise sur le marché**, en harmonisant les standards et les critères nécessaires à son aboutissement.

Il s'agit là de la première directive européenne qui :

- définit le médicament et la « **spécialité pharmaceutique** » ;
- fixe le principe d'**Autorisation de Mise sur le Marché** ;
- précise les critères scientifiques et techniques sur lesquels les travaux de développement et l'évaluation (par des experts) devront porter pour argumenter le dossier de demande ;
- fixe les mentions obligatoires à faire figurer sur l'étiquetage et la notice.

Le but est de constituer un dossier descriptif des principales caractéristiques du produit soumis à évaluation. ^[4]

L'AMM est délivrée pour une durée de 5 ans, renouvelable par période quinquennale. Comme pour le **visa**, elle n'exonère pas le fabricant en cas de problèmes dans les conditions normales d'utilisation. ^[5]

1.5.3. Evolution de la notion

La réglementation relative à l'autorisation de mise sur le marché va subir de nombreuses modifications, prenant en compte les pratiques des industriels. Les protocoles de normalisation à suivre pour les essais y sont introduits. ^[19]

A partir de 1972, les expertises doivent faire l'objet d'une déclaration préalable indiquant le lieu de l'expertise et le nom des experts. Ces essais cliniques sont réglementés depuis 1988, par la « *Loi pour la protection des personnes* » donnant un cadre légal et des principes d'éthique. ^[25]

En 1978, la « commission d'Autorisation de Mise sur le Marché » est créée sous forme d'une commission d'évaluation constituée d'experts indépendants attachés au Ministère de la Santé, cela afin de constituer une réelle capacité de contre-expertise publique sur les médicaments.

Ses membres appartiennent au secteur hospitalo-universitaire choisis pour examiner la validité des informations contenues dans les dossiers de demande.

Quand elle est octroyée, l'autorisation fixe les conditions d'emploi, le (les) schéma(s) posologique(s), les populations cibles, les précautions d'emploi...

Tous ces éléments déterminent le contenu du **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP) qui permet d'assurer le bon usage du médicament sur la base des connaissances accumulées tout au long du développement, informations indispensables pour une utilisation éclairée. Il est donc plus particulièrement destiné aux professionnels de santé pour les guider dans leur Art, que ce soit pour la prescription ou pour la dispensation. ^[19]

Malgré tout, d'autres crises en relation avec les médicaments sont à déplorer dans les années 1980-1990.

Parmi celles-ci, l'affaire dite des « filles DISTILBENE® » est importante par ses retombées qui semblent concerner plusieurs générations de femmes.

Le diéthylstilbestrol est le principe actif contenu dans les spécialités pharmaceutiques DISTILBENE® et STILBOESTROL®, indiquées dans le traitement du cancer de la prostate, mais aussi au moment de leur commercialisation dans les grossesses difficiles pour prévenir les avortements spontanés, les hémorragies gravidiques, et d'autres complications de la grossesse (diabète gravitationnel, toxémie gravidique). Elles sont utilisées en France entre 1948 et 1977 chez les femmes enceintes, puis contre-indiquées à la suite de constats de

cancers du vagin chez des jeunes femmes ayant été exposées *in utero* au médicament. L'importance de l'affaire se caractérise par l'aspect multi-générationnel du problème. ^[26]

Quelle que soit la nature des crises sanitaires, leur médiatisation favorise la mobilisation des consommateurs, et en réaction celle des industriels et des pouvoirs publics.

La réforme du 8 mars 1993 crée l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSaPS), l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) et d'autres institutions pour répondre à ces nouvelles exigences.

Les difficultés résiduelles sont les suivantes :

- Il reste difficile, voire impossible, de déterminer à partir des seuls essais cliniques et de manière suffisamment précise le comportement d'un médicament dans la population « générale ». Ces essais sont limités en nombre de malades inclus ou en durée de traitement et l'incertitude et le caractère temporel sont des notions contraignantes mais obligatoires pour l'élaboration d'une nouveauté thérapeutique ;
- L'estimation du rapport « bénéfice-risque » devant être aussi objective que possible n'est pourtant pas une équation mathématique qui fixerait les « avantages rendus » et les « inconvénients attendus ou plausibles », mais elle est basée sur une appréciation qui utilise des échelles plus qualitatives que quantitatives, incluant donc une potentielle **variation au cours du temps**.

Les conclusions des experts sont donc plus binaires :

- Soit permettre un accès rapide au marché à un nouveau produit potentiellement prometteur, mais pour lequel des données sont encore incomplètes ;
- Ou bloquer l'accès au marché d'un produit qui ne serait pas suffisamment sûr ou dont l'efficacité n'a pas été suffisamment établie, alors que les patients sont en attente de solutions thérapeutiques. ^[5]

Il faut souligner par ailleurs qu'une décision négative prise au nom du principe de précaution, et pouvant apparaître être excessive, n'entraîne pas de « sanction » ni d'émotion médiatique, alors que la réaction est immédiate en cas de décision positive qui se révélerait au final problématique, voire catastrophique en termes de sécurité d'emploi. ^[4]

1.6. La Loi « 2011-2012 du 19-11-2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ».

Elle fait suite à l'affaire dite du MEDIATOR® (Benfluorex) dans laquelle les industriels, les médecins, les pharmaciens et même les pouvoirs publics semblent avoir une part de responsabilité.

C'est pourquoi il y aura un « avant » et un « après » MEDIATOR®, la césure étant la Loi du 29 décembre 2011 « *relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé* » qui marque une volonté de transparence totale pour le contrôle des produits de santé et ainsi regagner la confiance du public et celle des professionnels. [27]

1.6.1. L'affaire MEDIATOR® en elle-même (Figure n°3)



Figure 3 : Spécialité MEDIATOR®

Contrairement à d'autres, le problème lié à ce médicament « n'explose » pas dans l'année suivant sa commercialisation en 1976, mais plus de 30 ans après.

Même si cela a pu être nié, le principe actif de cette spécialité pharmaceutique (Dénomination commune Benfluorex) est dérivé de l'amphétamine ; il est indiqué dans :

1. Le traitement adjuvant des hypertriglycéridémies ;
2. Le traitement adjuvant du diabète de type 2.

Les amphétamines ont été utilisées comme anorexigènes jusqu'à leur retrait du marché, dans le traitement de l'obésité mais aussi pour des cures d'amaigrissement.

Un des problèmes de cette classe pharmacologique réside dans sa composante stimulante potentiellement dangereuse associée à l'action principale (anorexigène) de ces substances.

Le laboratoire entreprend, à la fin des années cinquante, des recherches afin de dissocier ces deux types de propriétés, pour ne conserver que l'effet dit de « coupe-faim ».

La norfenfluramine (PONDERAL®) en 1963, puis le benfluorex (MEDIATOR®) en 1976 sont présentés comme issus d'une nouvelle classe pharmacologique – celle des fenfluramines – distincte de celle de l'amphétamine au moins sur la composante stimulante.

Mais, la stratégie pour le MEDIATOR® vise également à effacer la connotation anorexigène pour la qualifier « *de très faible et tout à fait accessoire par rapport aux propriétés métaboliques de ce produit* », positionnement d'autant plus important qu'en 1995 les fenfluramines sont considérées comme des molécules dangereuses, dans un premier temps restreintes dans leur possibilité de prescription, puis retirées du marché en 1997.

La stratégie « d'exception » sera efficace car le MEDIATOR® continue à être commercialisé jusqu'en 2009.

Comme tous les autres médicaments pour lesquels l'AMM était délivrée avant le 1^{er} décembre 1976, la Directive européenne de 1975 prévoyait une réévaluation qui, en 1987, ne valide que la première indication attribuée à cette spécialité. [27]

Cette restriction non appliquée est finalement annulée en 1997.

Pendant ce temps des notifications de cas de valvulopathies et d'hypertension artérielle pulmonaire sous benfluorex restent sans réponse.

Ce n'est qu'à partir de 2005 que des études supplémentaires sont demandées, ainsi que des modifications du résumé des caractéristiques du produit de ce médicament. La première indication – (traitement adjuvant des hypertriglycéridémies) – est supprimée sans qu'il n'y ait un réel impact sur les prescriptions, qui sont estimées hors indications à hauteur de 70% des ventes à ce moment (en tant qu'anorexigène).

Le 27 octobre 2009, un rapport mettant en cause le benfluorex dans la survenue de valvulopathies cardiaques est adressé au directeur général de l'AFSSaPS. Le médicament est

suspendu le 30 novembre de la même année, puis retiré définitivement du marché le 20 juillet 2010. [28]

Cette nouvelle affaire montre un certain nombre de failles dans le système de santé qui a finalement laissé commercialiser un médicament dangereux présentant une balance bénéfices-risques pourtant jugée insuffisante, et qui n'a pas pris en compte des dérapages massifs dans la prescription par rapport aux indications validées, même si *a posteriori* ces dernières apparaissent elles même insuffisamment étayées.

1.6.2. Ce qu'apporte la Loi du 29 décembre 2011

– Transparence des liens d'intérêt :

La transparence est une obligation que la Loi met en avant au service de la sécurité du patient. Plus qu'un devoir de déclaration, c'est aussi un message fort adressé à la population que d'énoncer en premier cette obligation.

– Création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des Produits de Santé) :

L'article cinq dissout l'AFSSaPS pour créer l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des Produits de Santé) (ANSM(PS)), placée sous tutelle du Ministre chargé de la Santé. Il définit aussi ses missions qui sont l'évaluation et la réévaluation des bénéfices et des risques concernant les médicaments

– l'AMM et le post-AMM :

La loi prévoit une révision quinquennale de l'AMM

– La prescription hors AMM :

Définie par l'article 18 avec pour principal objectif d'en encadrer l'usage.

– Publicité et promotion :

La publicité auprès des professionnels de santé est plus réglementée : l'article 29 stipule qu'il faut une autorisation préalable de l'ANSM, un « visa de publicité », avant toute diffusion.^[6]

Cette évolution des exigences en termes de sécurité sanitaire peut être mesurée visuellement par un outil dont tous les professionnels de santé peuvent et doivent se servir de manière quotidienne : le Résumé des Caractéristiques du Produit ou plus simplement le RCP.

En effet, le RCP a subi de nombreuses modifications de dénomination, de structures et surtout de contenus au cours du temps, et ce depuis le début de sa première ébauche relativement rudimentaire en 1914 grâce à Louis VIDAL®.

2. Le résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Il est défini comme une synthèse du dossier d'AMM, dossier pouvant atteindre une taille considérable. Il fait partie intégrante de l'AMM, dont il est une des trois annexes réglementairement qui l'accompagnent ; il est élaboré, selon des normes réglementairement définies, par le laboratoire qui souhaite mettre sur le marché une spécialité pharmaceutique.

Le RCP peut être considéré comme une « carte d'identité » servant de base d'information – (de référentiel) – pour les professionnels de santé intervenant dans le circuit du médicament. Il est aussi en corrélation avec la NOTICE qui adapte le RCP dans un style et un langage destiné au grand public (art R 5121-49 du Code de la Santé Publique). ^[29]

2.1. Positionnement

Juridiquement, le RCP correspond à un document accompagnant la demande d'AMM. Il en constitue l'annexe I ; le Code de la Santé Publique en fixe la présentation et le contenu après transposition dans le Droit français (par l'arrêté du 6 mai 2008) ^[30] de la Directive européenne 2001/83/CE ^[31].

C'est donc maintenant un document de référence exhaustif, qui résulte de la volonté de mettre à disposition du professionnel de santé un guide pour une bonne utilisation et dans un contexte de sécurité pour chaque spécialité pharmaceutique ; cependant, il n'a pas toujours existé et peut-être trouve-t-il son origine dans un format complètement différent qui était les **fiches pharmacologiques** publiées dans le « Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques » dès 1914 ; ce qui sera développé dans la troisième partie à la suite. ^[29]

Malgré sa taille conséquente pour certains médicaments, il s'agit bien ici d'un résumé (relativement court) de l'énorme dossier de l'AMM auquel le médicament se rapporte ; c'est donc une tâche complexe par le travail de concision qu'il exige, dont la pertinence dépend aussi de la qualité de l'évaluation pendant les essais précliniques et cliniques. ^[32]

2.2. Son évolution au cours du temps

L'idée d'apporter au professionnel de santé une fiche technique pour tous les médicaments est aujourd'hui une évidence.

Cependant, comme elle est longtemps restée facultative au regard de la Loi, elle relevait le plus souvent du seul registre commercial, surtout pour signaler une différence avantageuse par rapport à un autre produit, plutôt que d'apporter au professionnel de santé un service indispensable à un exercice quotidien de qualité.

2.2.1. La genèse

La première forme de réglementation relative à une information officielle à fournir au professionnel de santé remonte à 1978. A cette date, l'AMM est la procédure obligatoire pour commercialiser une nouvelle spécialité en France ; le dossier présenté par l'industriel à l'appui de sa demande regroupe une grande quantité d'informations qu'il paraît pertinent de résumer en vue d'une mise à disposition pour faciliter et sécuriser l'exercice médical quotidien.

En effet, selon le Décret 78-988 du 20 septembre 1978, l'article R. 5128 du Code de la Santé Publique se voit modifié en ce sens. Dans sa version précédente, cet article définissait les informations obligatoires à fournir **afin d'obtenir une AMM**.^[33]

Auparavant, dans le contexte de la mise sur le marché par la procédure du Visa, ces mêmes informations étaient mentionnées aux articles R. 5118 et 5119 Code de la Santé Publique créés par le Décret du 26 novembre 1956 qui a institué le Livre V du même Code. (Figure n°4).^[34]

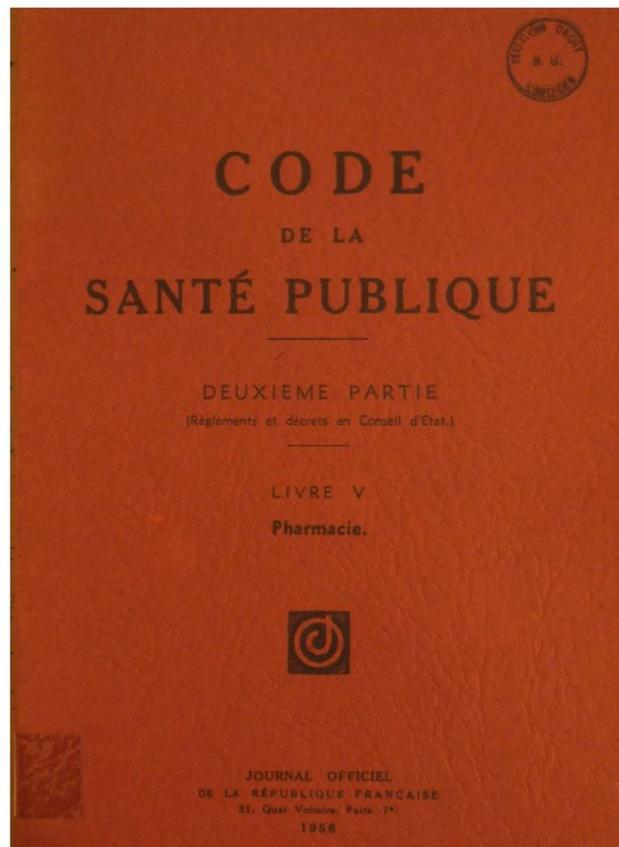


Figure 4 : Livre V du Code de la Santé Publique

Mais ces renseignements relatifs à la mise sur le marché d'une nouvelle spécialité, que ce soit dans le contexte du visa ou de l'AMM, sont uniquement à destination des pouvoirs publics afin de leur permettre de contrôler les substances en circulation.

C'est la même année que celle de la création de la Commission d'AMM en France que le Décret 78-988 du 20 septembre 1978 paraît. Il rajoute à ces notions la possibilité pour le laboratoire d'élaborer un résumé explicatif, en accompagnement de la demande d'AMM : « *La demande [d'obtenir une AMM pour une nouvelle spécialité] peut être accompagnée d'un projet de **fiche signalétique** destinée à être diffusée auprès des médecins, après approbation par le ministre chargé de la santé et délivrance de l'autorisation de mise sur le marché* ». ^[33]

Il s'agit donc d'un document certes facultatif, mais dont l'obligation est d'être soumis à l'approbation des pouvoirs publics, rendant officielle l'information qu'il contient.

Il comporte ce qui peut s'apparenter à un résumé du dossier d'AMM afin d'informer à l'époque uniquement le médecin sur les aspects techniques d'une nouvelle spécialité, mais d'une manière générale le professionnel de santé, dans l'exercice de son art au quotidien.

Cependant, **le contenu n'est pas encore réglementairement défini.**

2.2.2. Création

2.2.2.1. La réglementation européenne

Les directives européennes ont pour but d'aboutir à une information unique pour la plupart des médicaments industrialisés dans l'Union Européenne.

La Directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (modifiant celle 65/65/CEE du 26 janvier 1965 qui crée la réglementation régissant l'AMM) introduit la notion de RCP, en précisant les renseignements et le plan qui vont le constituer.

Une harmonisation se révèle nécessaire entre tous les Etats membres, pour ce qui est des nouvelles AMM afin de placer l'ensemble des laboratoires en exercice dans l'Union sur un pied d'égalité.

Ce texte regroupe les informations en trois grands ensembles cohérents, répondant aux besoins pratiques du prescripteur et du dispensateur.

A la suite des rubriques mentionnant « forme », « présentation » et « composition », on trouve successivement :

- les données cliniques (DC) : elles exposent, dans l'ordre, les indications thérapeutiques, la posologie et le mode d'administration, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, les interactions, la grossesse et l'allaitement, les données concernant la conduite et utilisation de machines, les effets indésirables et le surdosage ;
- les propriétés pharmacologiques (PP) : elles fournissent les informations concernant la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et la sécurité clinique ;
- les données pharmaceutiques (DP) : elles visent les incompatibilités physico-chimiques, les conditions de conservation et les modalités de manipulation ;

- les renseignements administratifs, à savoir les conditions de délivrance, le numéro d'identification de chaque présentation, la date d'approbation et la date de révision du RCP et enfin, les conditions de remboursement et le prix s'il y a lieu.

Ce plan comprend donc trois grands ensembles scientifiques puis des informations administratives ; il est adapté pour une bonne utilisation du médicament, que ce soit pour le prescrire ou pour le délivrer. ^[35]

2.2.2.2. Transposition dans le droit français

Ce texte est transposé dans le droit français par le Décret n°85-1216 du 30 octobre 1985 qui est venu modifier l'article R. 5128 du Code de la Santé Publique.

La phrase que nous avons citée précédemment (chapitre 2.2.1.), concernant la mise en place d'une fiche signalétique est supprimée et remplacée par :

*« La demande est accompagnée d'un **résumé des caractéristiques du produit** défini à l'article R. 5128-1. »*

Ainsi, par cette modification, plusieurs points sont à souligner :

- La notion d'une production facultative est supprimée au profit d'une production obligatoire ;
- L'entrée du terme « **résumé des caractéristiques du produit** » dans le Droit français, lequel lui confère un caractère réglementaire fort, car systématique, ce que n'avait pas pour objet la « fiche signalétique »... facultative ;
- Le document n'est plus uniquement destiné au médecin, mais vise désormais tout professionnel de santé intervenant dans le circuit du médicament ;
- La conservation du caractère officiel : il est mentionnée que, comme la fiche signalétique précédemment citée, le ministre chargé de la santé doit approuver le RCP avant la délivrance de l'AMM ;
- Son contenu, réglementairement défini, fait l'objet du nouvel article, le R. 5128-1 du Code de la Santé Publique.

Il s'agit des données nécessaires qui doivent être mentionnées dans le projet de RCP pour l'obtention d'une AMM. Le laboratoire qui commercialise la nouvelle spécialité n'est en revanche pas obligé de s'y limiter : il peut en effet approfondir les détails techniques et scientifiques s'il le juge nécessaire, toujours sous le contrôle des autorités compétentes.

Ces informations sont répertoriées ainsi :

- a) Dénomination du médicament ;
- b) Forme pharmaceutique ;
- c) Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;
- d) Nom ou raison sociale et domicile ou siège social du demandeur de l'autorisation de mise sur le marché ;
- e) Nature du récipient ;
- f) Conditions de délivrance au public ;
- g) Durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du produit ou lorsque le récipient est ouvert pour la première fois ;
- h) Précautions particulières de conservation ;
- i) Incompatibilités majeures chimiques et physiques ;
- j) Propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique ;
- k) Indications thérapeutiques ;
- l) Effets indésirables (fréquence et gravité) ;
- m) Mises en garde spéciales ;
- n) Contre-indications ;
- o) Précautions particulières d'emploi, notamment en cas de grossesse et d'allaitement, d'utilisation par des enfants ou des personnes âgées et dans des circonstances pathologiques particulières ;
- p) Effets sur la capacité à conduire des véhicules ou d'utiliser des machines ;
- q) Interactions médicamenteuses et autres ;
- r) Posologie et mode d'administration ;
- s) Surdosage : symptômes, conduite d'urgence, antidotes ;
- t) Date d'établissement du résumé des caractéristiques du produit.

Le caractère scientifique du RCP souligne la nécessité de sa mise à jour au vu de l'évolution constante des connaissances et des données acquises au cours de la « vie » du médicament.

Plusieurs raisons peuvent donc conduire à réexaminer son contenu : une modification des paramètres pris en compte pour garantir l'efficacité thérapeutique du médicament, notifications de nouvelles données de sécurité – (à noter le rôle important dans ce domaine confié au système de pharmacovigilance créée en 1973) –, changement de pratiques médicales, nécessité d'harmonisation, révision d'une classe thérapeutique, évolutions des connaissances médicales... etc. [29]

2.2.3. Evolution du contenu

2.2.3.1. Ajout de contenu

Le Décret n°94-19 du 5 janvier 1994 transfère le contenu du RCP de l'article R. 5128-1 à l'article R. 5128-2 créé pour l'occasion.

(L'article R. 5128-1 est dès lors relié à l'article R. 5128 du même Code lorsque le produit concerné est un générateur, notion spécifique aux médicaments radio-pharmaceutiques).

En plus de ce transfert, il ajoute certaines informations aux précédentes :

- La rubrique « j » se voit complétée par une nouvelle phrase : « *S'il y a lieu, les précautions particulières qui doivent être prises par les personnes qui manipulent le médicament et qui l'administrent aux patients ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient* » ;
- Une rubrique est insérée entre la « s » et la « t » : « *Précautions particulières d'élimination des produits non utilisés ou des déchets dérivés de ces produits, s'il y a lieu* ».

Par ailleurs, les mentions nécessaires à inclure dans le RCP pour une mise sur le marché se précisent :

- Le premier ajout concerne la manipulation et l'administration des médicaments par le patient mais aussi par les personnes autour du patient ;
- Le deuxième concerne les précautions à prendre pour l'élimination des produits non utilisés.

Le RCP s'adressait « traditionnellement » aux professionnels de santé qui prescrivent et délivrent les spécialités pharmaceutiques, en ajoutant ces deux informations sa portée s'étend désormais :

- au patient, auquel elles devront être transmises lors d'une prescription ou une dispensation ;
- à tout professionnel amené à administrer ou manipuler le produit, tels que le personnel hospitalier ou infirmier du secteur libéral.

Le décret crée aussi un nouvel article, R. 5128-3, mentionnant les informations à ajouter au RCP dans le cadre des médicaments radio-pharmaceutiques, qui en plus des renseignements précédents, doit comporter :

- a) Une information complète sur la dosimétrie interne des rayonnements ;
- b) Des instructions détaillées pour la préparation extemporanée, le contrôle de la qualité et le cas échéant la période maximale de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluât ou le produit radio-pharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues. ^[36]

2.2.3.2. Changement de nomenclature dans le Code de la Santé Publique

En 2004 (Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004), un changement de nomenclature transfère les informations vues précédemment dans de nouveaux articles :

- L'article R. 5128 devient le R. 5121-21 ;
- L'article R. 5128-2 devient le R. 5121-23 ;
- L'article R. 5128-3 devient le R. 5121-24.

Les textes ne subissent en revanche aucune modification d'écriture, laquelle s'opère donc en droit constant. ^[37]

2.2.3.3. Un contenu complètement repensé en 2008

Le Décret n°2008-435 du 6 mai 2008 apporte un grand changement en abrogeant les textes qui définissaient le RCP et en modifiant le sens l'article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique.

Ce dernier prévoit que la structure et le contenu du RCP seront désormais définis par un arrêté du ministre chargé de la Santé conforme aux dispositions de l'article 11 de la Directive

européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un Code Communautaire relatif aux médicaments à usage humain. (*Annexe 1.1*).^[38]

L'arrêté du 6 mai 2008, pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique, va définir la nouvelle configuration du RCP. (*Annexe 1.2*)^[39]

Par rapport à l'ancienne version, le changement le plus remarquable concerne la présentation du texte par une structuration en sous-chapitres : le RCP gagne en lisibilité en s'inspirant du modèle européen. Il est également plus facile à consulter par l'utilisateur.

Le contenu quant à lui n'évolue que légèrement.

Seules quelques informations supplémentaires sont introduites :

- L'item « grossesse et allaitement » fait l'objet d'une catégorie à part entière, demandant donc une documentation plus approfondie sur le sujet ;
- Les propriétés pharmacologiques sont déclinées en plusieurs thèmes distincts ;
- La liste des excipients apparaît clairement en plus de la composition qualitative et quantitative du médicament. Cet ajout devient intéressant et pratique lorsque des patients sont intolérants à certains excipients ;
- Des renseignements d'ordre administratif plus complets sont rajoutés à la fin du texte.

Les items qui exposent ces différences entre les deux réglementations sont assignés d'une couleur rouge dans la liste des informations contenues dans le RCP selon l'arrêté du 6 mai 2008 située à la fin du document (*Annexe 1.2*).

La première phrase du texte fixé par l'arrêté du 6 mai 2008 sera modifiée par celui l'arrêté du 8 novembre 2012 qui impose de faire figurer au tout début de chaque RCP un texte standard invitant les professionnels de santé à signaler tout effet indésirable suspect dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance.^[40]

2.2.4. Le RCP et l'économie dans la prescription médicale

L'Ordonnance n°96-345 du 24 avril 1996, « relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins » impose au prescripteur de mentionner sur son ordonnance le caractère non remboursable d'un médicament s'il est prescrit dans une indication non prise en charge

par la Sécurité Sociale (ou en dehors des indications validées par l'AMM), ce qui, dans les deux cas ne permettra pas au patient de bénéficier d'un remboursement. (Articles L. 162-4 et R. 162-1-7 du Code de la Sécurité Sociale).^[41]

Le RCP évolue du « guide thérapeutique » au sens des données acquises de la Science vers un outil de régulation des dépenses de santé. Il s'intègre donc totalement dans l'Ordonnance du 24 avril 1996 qui précise la notion de « juste soin » au sens médical et social, ceci en responsabilisant tous les professionnels de santé sur les coûts des traitements, en alliant les préoccupations d'économie et de Santé Publique ; pour une même qualité de traitement, le coût doit en être le plus bas possible dans le cadre de la plus stricte économie compatible avec « l'efficacité » du traitement, comme le prévoient, tant les Codes de déontologie des différentes professions de santé, que le Code de la Sécurité sociale avec, par exemple, son article L 162-2-1 :

« Les médecins sont tenus, dans tous leurs actes et prescriptions, d'observer, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins ».^[42]

2.2.5. Le RCP référentiel à caractère opposable

2.2.5.1. Prémices de son caractère opposable

Depuis 1985 le RCP est un document à caractère officiel : le praticien peut, à partir d'un diagnostic établi, se référer à un outil d'information médicale validé par les instances publiques pour traiter un patient en fonction des données acquises de la Science.^[43]

Cette dernière notion est particulièrement importante, car c'est elle qui place le RCP déjà comme référentiel, considéré comme opposable en fonction du raisonnement juridique qui suit.

(Le cas des médecins est pris comme exemple, car ils représentent les prescripteurs les plus importants par leur nombre et la capacité de prescription qui leur est conférée par les textes. Cependant, chacun des Codes de Déontologie des professions autorisées à formuler des ordonnances comprennent des notions semblables.)

Trois temps sont distingués dans l'argumentation.

- Premier temps :

La « cascade déontologique » relative à la **décision de soins**, appuyée sur trois articles du Code de la Santé Publique (Code de déontologie des médecins).

Art. R. 4127-8 :

*« **Dans les limites fixées par la loi**, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »* ^[44]

Art. R. 4127-40 :

*« Le médecin doit s'interdire dans les interventions et investigations qu'il pratique, comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, **de faire courir aux patients un risque injustifié.** »* ^[45]

Art. R 4127-32 :

*« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage personnellement à donner au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les **données acquises de la science**, en faisant appel s'il y a lieu à l'aide de tiers compétent. »* ^[46]

- Deuxième temps :

Affirmer que pour une spécialité pharmaceutique les données acquises de la science sont justement celles qui figurent dans son RCP à la date à laquelle il est établi, car validées par l'Autorité administrative en charge de la Santé Publique.

- Troisième temps :

Relier ce qui précède à un acte réglementaire, car l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique fait l'objet d'un Octroi publié au Journal Officiel de la République Française (d'abord par arrêté puis par décision), ce qui lui confère son caractère opposable. Le RCP étant une annexe à l'AMM, son régime juridique suit celui du principal.

Ainsi, prenant en compte :

- les « *limites fixées par la loi* » aux médecins dans leur exercice (donc a fortiori aux règlements qui en découlent) ;

- leur liberté de prescription garantie elle aussi par la Loi ;
- l'obligation qui leur est faite de se conformer dans leurs prescriptions aux « *données acquises de la science* » (soit le RCP pour les spécialités pharmaceutiques) ;
- au caractère officiel du RCP par le truchement de l'octroi d'AMM publié au J.O. dont il est accessoire.

Il en était déduit le caractère référentiel et opposable du RCP, interprétation qui ne semble pas avoir donné lieu à contentieux particulier.

2.2.5.2. L'arrêté du 6 avril 2011 « relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé » ^[47]

Il va préciser de manière non ambiguë le caractère réglementaire (donc forcément opposable) du RCP.

L'annexe de ce texte renferme un glossaire des termes utilisés dans la rédaction.

Il est remarquable d'y lire aux paragraphes donnés de références :

« 1 *Réglementaires* :

-*résumé des caractéristiques du produit* ;

-... »

Il ne semble pas nécessaire de commenter au-delà, ni même d'interpréter dans le sens d'une restriction d'application de cette notion au strict domaine des établissements de santé visés par ce texte, tant la portée de la définition donnée par le glossaire est large.

2.2.6. Le RCP au quotidien

2.2.6.1. Le RCP protège le professionnel de santé

Document de référence, il précise les conditions et les limites du « bon usage » d'une spécialité pharmaceutique comme il a été montré plus haut.

Se conformer à son contenu semble une condition évidente pour un bon exercice des professionnels de santé, mais cela constitue également une certaine protection juridique pour eux-mêmes.

Toute autre considération étant prise en compte, l'engagement de la responsabilité professionnelle pourra être argumentée en défense dans le cas d'un accident survenu suite à la prescription et à la dispensation d'un médicament si, dans les deux cas, ces actes se situent dans les limites décrites par son RCP.

Il n'en sera probablement pas de même s'ils sont effectués en dehors de ce « périmètre de sécurité », en gardant présent à l'esprit qu'une transgression en la matière ne se limitera pas au seul non-respect des indications thérapeutiques de l'AMM.

En effet, c'est l'ensemble des mentions contenues dans le RCP d'une spécialité pharmaceutique qui doit être pris en compte, car c'est cet ensemble qui détermine le « bon usage ».

Un plaignant pourrait reprocher au médecin et au pharmacien dispensateur de ne pas avoir, chacun en ce qui le concerne, respecté les posologies usuelles ou maximales prévues, le médicament étant prescrit et délivré dans le cadre des indications thérapeutiques prévues au RCP.

De même, il convient dans ce cas de s'interroger sur une éventuelle limitation dans l'engagement de l'assureur en responsabilité civile professionnelle, l'accident survenant en dehors du cadre « normal » de l'exercice.

2.2.6.2. Le RCP devient accessible au grand public

Le patient est amené de plus en plus à devenir acteur de sa santé, favorisant ainsi une plus grande adhésion à son traitement. Les associations de malades, les réseaux de soins viennent confirmer cet activisme naissant depuis maintenant une dizaine d'années, ceci dans le cadre général de la « démocratie sanitaire » instituée par la Loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux « *droits des malades et à la qualité du système de santé* », dite aussi « *loi Kouchner* » du nom du ministre en charge de la santé à cette date. ^[29]

Le 27 septembre 2013 est paru un décret (Décret n°2013-871) mettant en place une base de données administratives et scientifiques sur les traitements ainsi que sur le bon usage des produits de santé : il s'agit d'une référence, mise en œuvre par l'ANSM, pour l'information des professionnels de santé, des usagers et des administrations compétentes.

Y figure un grand nombre de renseignements relatifs à une spécialité pharmaceutique donnée, dont le RCP que l'on peut aisément consulter à partir du site Internet de l'ANSM. (Figure n°5) [48]

Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques mis à jour le 25/10/2013

Accueil | Glossaire | Contenu | Téléchargement | Aide

Recherche de spécialités pharmaceutiques

Afin d'accéder aux informations officielles sur les spécialités pharmaceutiques, sélectionnez ou saisissez dans les champs qui suivent les critères de recherche souhaités.

- Rechercher par**
Spécialité [dropdown] commençant par [input] contenant [input]
- Autorisation**
Octroyée entre le (jj/mm/aaaa) [input] et le [input]
Etat de l'autorisation [dropdown: Indifférent] Commercialisation [dropdown: Indifférent]
- Document de référence**
Type de document [dropdown: Sélectionnez un document, RCP, Notice] Mis à jour entre le (jj/mm/aaaa) [input] et le [input]

OK rafraîchir

Figure 5 : Disponibilité du RCP sur le site de l'ANSM

Le RCP est donc accessible à tout patient gratuitement, sans n'être plus réservé qu'aux seuls professionnels de santé ; la NOTICE n'est plus le seul document dont le grand public dispose, ce qui est certainement de nature à favoriser l'ouverture d'un dialogue entre eux.

2.2.6.3. Cas de la vente de médicament en ligne

L'arrêté du 20 juin 2013 « *relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique* » autorise la dispensation au public de médicaments sans que cet acte ait lieu dans une officine de pharmacie.

Selon ce texte,

« la principale mission des pharmaciens d'officine [...] est constituée par la dispensation au détail des médicaments dans le respect des règles législatives, réglementaires et déontologiques qui leur sont applicables, et ce quelle que soit la modalité de dispensation. »

Cette phrase du préambule à l'arrêté désigne bien une dispensation à effectuer par un pharmacien, dans les mêmes conditions qu'à l'officine, sans préjudice des règles

déontologiques et professionnelles, afin de garantir la sécurité du patient et la qualité de sa prise en charge médicamenteuse.

En effet, sur le site internet le médicament doit être présenté de manière objective, claire et non trompeuse ; parmi les éléments obligatoires relatifs à la présentation figure un lien hypertexte vers le RCP de la spécialité pharmaceutique disponible sur le site de l'ANSM ou sur le site de l'Agence européenne du médicament. Aucune autre référence que le RCP ou la NOTICE ne doit figurer, car des fiches simplifiées auraient pour effet de priver le patient d'une information complète et validée.

Par le biais de ce nouveau mode de vente de médicaments sans ordonnance, le RCP est encore une fois mis en valeur pour son caractère de référence en termes d'information sur le médicament. ^[49]

3. Le RCP et le Dictionnaire VIDAL® des spécialités

3.1. Introduction

Aujourd'hui, le Dictionnaire VIDAL® reprend scrupuleusement le contenu du RCP pour chaque spécialité pharmaceutique qui y figure.

Il n'est cependant qu'un des modes de diffusion empruntant un circuit « privé » pour la mise à disposition des informations relatives au bon usage des spécialités pharmaceutiques, validées par l'Autorité de santé et par ailleurs accessibles par d'autres canaux ouverts à tout public.

Il s'agit aussi d'un ouvrage original par son mode d'élaboration qui repose sur des contrats de publication conclus avec les fabricants de spécialités pharmaceutiques (toutes celles disponibles sur le marché n'y figurent pas), tandis que le texte de chacune des insertions résulte d'une information officielle que l'éditeur se doit de reproduire avec rigueur. ^[50]

Il suffit de consulter les versions récentes du dictionnaire pour se rendre compte de la complexité et de la densité de certaines monographies, plus particulièrement pour les spécialités pharmaceutiques récentes pour lesquelles le texte est souvent très conséquent.

Cependant il n'en a pas toujours été ainsi, car l'information a subi de nombreuses modifications de taille et aussi de structure liées à la conception même du dictionnaire depuis ses débuts, en passant par l'intégration d'un format obligatoire des RCP (à partir du moment où ils existent), et en prenant en compte les exigences réglementaires dans la présentation du texte, ainsi que les nombreuses et fréquentes modifications de forme et de fond dans sa rédaction.

Il est facile de montrer les évolutions que le dictionnaire a subies sur tout un siècle. L'écart de volume et de poids est frappant surtout si l'on tient compte du papier utilisé pour l'imprimerie qui est, depuis de nombreuses années déjà, particulièrement fin, ce qu'il n'était pas à ses débuts. (*Figure n°6*)

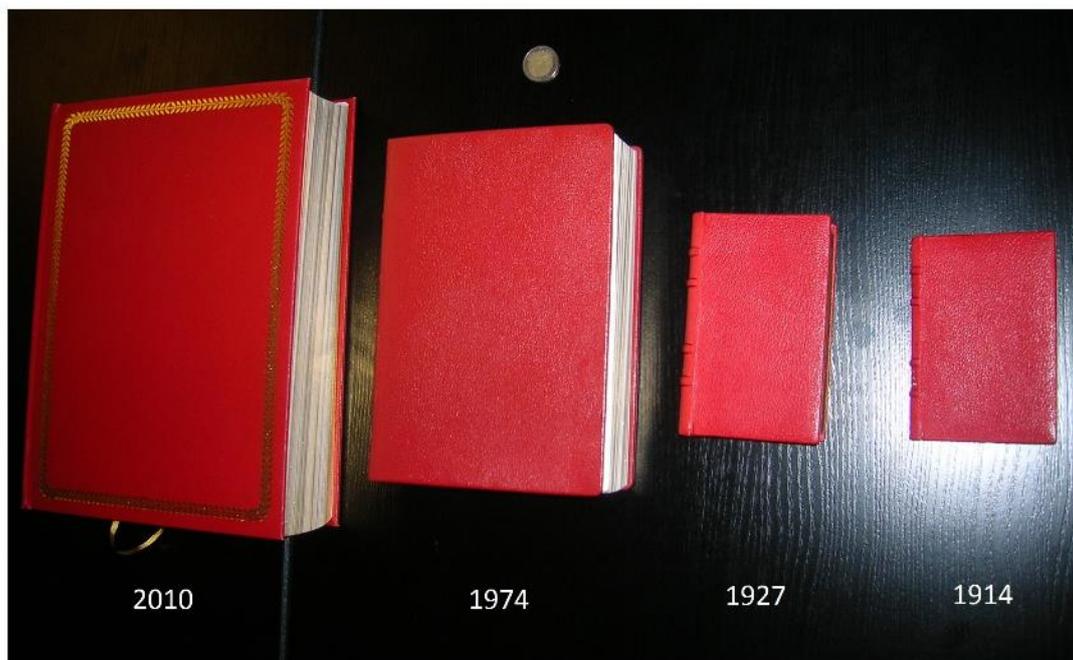


Figure 6 : Evolution du Dictionnaire VIDAL®

Le premier exemplaire qui paraît en 1914 tient dans la poche ; son poids est celui d'un téléphone portable récent ; l'édition de 2001, par exemple, n'a plus rien à voir avec ce format et un comparatif des caractéristiques physiques des deux dictionnaires figurent dans le tableau ci-après. (Figure n°7) ^[32]

	VIDAL® 1914	VIDAL® 2001
Format	7,5 x 12 cm	18 x 24 cm
Épaisseur	1 cm	6 cm
Poids	82 g	3 kg
Nombre de pages	187	2600
Surface écrite (m ²)	1,7	144
Papier	épais	type bible
Nombre de produits	336	7 300 médicaments 3 300 produits de parapharmacie

Figure 7 : Tableau comparatif des principales caractéristiques « physiques » du VIDAL® 1914 Versus VIDAL® 2001

Sans tenir compte des suppléments publiés et des modifications de caractères d'imprimerie, de profondes évolutions bouleversent la présentation de l'ouvrage jusqu'à sa version 1998 pour exemple. (Figure n°8)

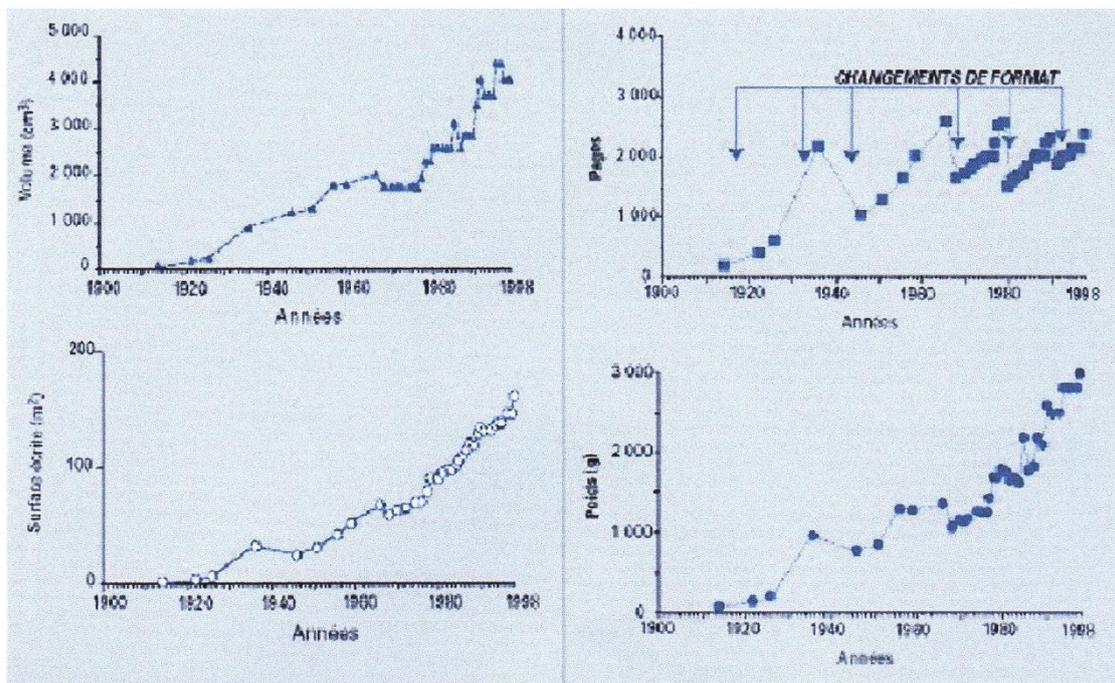


Figure 8 : Evolution, de 1914 à 1998, de divers caractères physiques du VIDAL®

Les changements de formats sont désignés par les flèches sur l'un des quatre graphiques. [51]

Certains professionnels de santé plaident aujourd'hui pour une réduction drastique des données présentes dans certains des textes et une plus grande synthèse du RCP pour une meilleure d'utilisation. [29]

Cette évolution est la conséquence des périodes de grande « fécondité pharmacologique » :

- soit en raison de la découverte et de la commercialisation de nombreux produits « nouveaux », ce qui correspond à la première révolution pharmacologique dans les années 30-50 ;

- soit à cause des volontés gouvernementales de promouvoir un usage « rationnel » du médicament en développant une information validée, en particulier sur le risque. Ce sera la deuxième révolution pharmacologique des années 70-80. ^[51]

3.2. Des fiches pharmaceutiques à l'intégration des RCP

Au début du siècle dernier, Louis VIDAL constate que la pratique médicale « de toujours » repose principalement sur des prescriptions individuelles pour traiter un individu particulier.

La **préparation magistrale** est très largement dominante dans l'Art médical, et il convient de remarquer que les médecins s'appuient le plus souvent sur des « formulaires » pour rédiger leurs prescriptions. Ces ouvrages, très nombreux à ce moment de la pratique médicale, proposent des « recettes » toutes faites que les praticiens et les pharmaciens utilisent couramment dans la médecine praticienne de chaque jour.

Le « *Codex medicamentarius gallicus* », « rédigé par ordre du gouvernement », n'est pas autre chose, dans ses différentes versions, qu'un recueil de préparations magistrales (plus orienté dans ce cas vers leur confection).

Certaines ont un tel succès (qui dépasse donc les savoir-faire individuels) que des pharmaciens les **fabriquent à l'avance** pour les proposer directement aux patients, et même, en font de la publicité dans les journaux ; s'il s'agit encore parfois de remèdes secrets qui répondent à la notion exposée dans la première partie, leur mode de « **préparation à l'avance** » préfigure aussi les spécialités pharmaceutiques futures.

Louis VIDAL juge ce système trop lacunaire, car des risques d'erreurs sont susceptibles de se produire lors de la prescription ou de la préparation. Par ailleurs, il regrette de voir certains remèdes jugés efficaces se cantonner à un secteur géographique précis, du fait du caractère artisanal de leur fabrication qui en limite nécessairement la diffusion.

Il perçoit très vite la nécessité de se doter d'un système permettant de conférer une notoriété nationale à un produit capable de répondre à des besoins de Santé Publique exprimés.

Ainsi prône-t-il l'abandon de ces habitudes dites de « formulation » au profit de la prescription de produits **fabriqués à l'avance par l'industrie**, détenus par le pharmacien dans son officine en tout point du territoire national, notion très différente à ce moment-là de ce que

nous connaissons aujourd'hui, ne serait-ce que par la possession de nombreuses colonies réparties sur des continents différents.

Il propose donc en 1911 aux « petits » fabricants d'élargir leur échelle de production ; au lieu de se cantonner à des médicaments préparés localement, ils sont invités à les faire connaître (et à les diffuser) de manière plus large vers les professionnels de santé au moyen **d'un vecteur d'information qui leur serait dédié.**

Les « grands laboratoires » commercialisant déjà leurs produits au niveau national voire international sont sollicités de la même manière.

Des « fiches pharmacologiques » décrivent donc le profil thérapeutique de certains médicaments ; elles sont présentées comme de véritables cartes d'identité « pharmacologique » de ceux-ci où **il est possible d'y voir les (lointains) prémices du RCP.**

Elles comportent une somme d'informations jugées utiles, sous une présentation standardisée proposée par Louis VIDAL[®], que les industriels respectent le plus possible.

Fait remarquable, elles sont identiques, qu'elles concernent un « grand laboratoire » renommé ou un « petit pharmacien de province » ; elles sont diffusées, au niveau national, **gratuitement mais aux seuls médecins** par un réseau de visiteurs médicaux employés par l'Office de Vulgarisation Pharmaceutique – (OVP) – dont Louis VIDAL est le fondateur en 1910.

Le plan-type d'une fiche pharmacologique est le suivant :

- le nom du produit ;
- la composition ;
- les indications ;
- les propriétés thérapeutiques ;
- la dose et le mode d'emploi ;
- (le prix) ;
- le nom et l'adresse du fabricant.^[32]

Les fabricants restent libres d'y ajouter des rubriques particulières et elles correspondent, au final, à des textes élaborés le plus souvent à des fins promotionnelles, sous le seul contrôle de la direction médicale de l'éditeur, sans intervention des autorités sanitaires. Leur diffusion est payante et repose sur le volontariat.^[50]

Cependant, malgré leur succès évident, les utilisateurs manifestent certaines réticences quant aux conditions d'utilisation car elles sont distribuées lors des visites au cabinet, et ce

sont des « feuilles volantes » qu'il est difficile de classer et de consulter facilement, en particulier au domicile des patients ; ils font parvenir leurs observations auprès de l'OVP qui en réponse à ces suggestions les fait relier en un ouvrage complet seulement trois ans après la parution des premières fiches.

Ainsi en 1914 parait la première édition du « Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques ».

Il faut noter que le terme « spécialité pharmaceutique » est employé ici de manière « générique » alors que son statut officiel n'est pas encore défini juridiquement, puisque ce sera le Décret du 13 juillet 1926 qui officialisera cette dénomination.

Il se présente sous une forme que l'on peut qualifier à juste titre « de poche » par sa taille réduite. (*Figure n°9*)

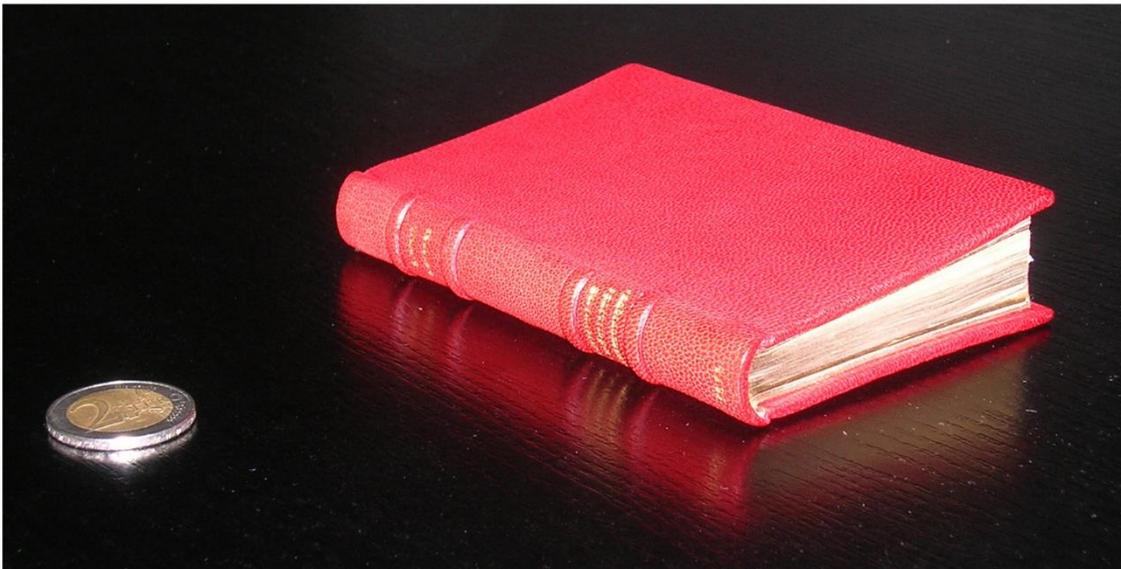


Figure 9 : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, édition 1914

L'ouvrage débute par une lettre adressée aux médecins, dans laquelle les éditeurs font part de leur volonté de satisfaire leurs demandes en leur apportant, sous une forme portative, l'intégralité des fiches pharmacologiques qui avaient été diffusées auprès d'eux au cours des trois années précédentes.

Les dernières pages font apparaître une forme de classification en fonction des organes cibles, des pathologies pour lesquelles les médicaments présents dans le dictionnaire sont

utiles ou encore de leur « classe pharmacologique »... dans la vision de 1914 : ainsi peut-on retrouver les listes de noms de produits à destination de l'« *estomac* », pour la « *tuberculose* » ou plus simplement les « *antipyrétiques* ».

A partir de 1920 – (qui en sera la deuxième édition en raison du conflit mondial 1914-1918) – le dictionnaire s'étoffe d'année en année ; son évolution est rapide en raison de la forte augmentation du nombre de monographies insérées.

En effet, si la première édition de 1914 rassemblait 131 laboratoires et 336 produits, celle de 1933 rassemble 689 annonceurs qui proposent 7304 références.

Il faut cependant relativiser ce volume par le nombre important de médicaments dont l'utilité n'était pas complètement évidente et qui seront retirés au cours la décennie suivante.

Le dictionnaire augmente tout de même le nombre de ses pages de manière importante avec les années et de multiples modifications voient le jour concernant sa présentation pour une meilleure utilisation au quotidien, et qui intéressent :

- le **format** qui change plusieurs fois pour répondre aux problèmes de manipulation de l'ouvrage ;
- la **structure** (classification, table des chapitres, table par indication thérapeutique...) pour améliorer l'exercice médical ;
- en parallèle, une démarche d'**uniformisation** du contenu des textes est entreprise, ceci dès le début de la publication : ainsi, en réponse à une demande des utilisateurs, la première étape est d'indiquer le prix du médicament, information non obligatoire à l'époque où seules certaines spécialités affichaient leur prix, souvent les plus connues et dans un but publicitaire évident. A partir de 1934, les auteurs s'efforcent de le faire systématiquement figurer en sollicitant les fabricants pour obtenir leur accord. Cette préoccupation était aussi liée à la prise en charge des médicaments par certains systèmes de protection sociale en activité à ce moment ;
- puis, en 1936, il est établi d'exposer les renseignements relatifs à chaque spécialité suivant le même **ordre** et la même **place**, afin d'homogénéiser le plus possible la présentation des informations contenues dans les monographies ;
- progressivement, l'éditeur évalue la durée du traitement possible avec un conditionnement de façon à calculer approximativement et rapidement le **prix moyen d'un traitement**. Désormais, une attention toute particulière est portée sur les coûts en fonction des schémas posologiques préconisés. La dimension

économique prend donc sa place dans les réflexions des professionnels de la santé, ou du moins disposent-ils de cette information.

En 1950, afin d'élargir et rentabiliser la diffusion du dictionnaire, l'OVP crée une édition payante ; ce tirage, réservé à la vente, est plus spécialement destiné aux administrations, services médicaux d'usines ou de collectivités, professionnels paramédicaux, pharmaciens d'officine, hôpitaux, cliniques et dispensaires.

En 1951, les monographies précisent l'éventuelle possibilité de remboursement par la Sécurité Sociale, en constant développement depuis 1945.

En 1955, tous les textes sont refondus pour donner des informations plus complètes afin de mettre à disposition des utilisateurs le maximum de renseignements techniques (composition, action thérapeutique, etc.) et pratiques (formes, contenu par unité de vente, remboursement par la Sécurité Sociale, les Collectivités, ou prise en charge au titre de l'article 115 du Code des pensions militaires, etc.).

Jusqu'à-là, les éditions du VIDAL® publiaient chaque année les monographies proposées par les fabricants en exigeant d'eux une certaine rigueur de forme et de fond, exigence qui s'était accentuée d'année en année dans un souci d'uniformisation et de cohérence.

Mais, aucune réglementation en la matière n'existant, cet ouvrage avait pour but principal de faire connaître aux prescripteurs un médicament, dans le but évident d'en accroître l'utilisation. Le côté promotionnel restait donc prépondérant, ce qui était logique car les industriels payaient pour les insertions.

Après l'accident causé par le Thalidomide en 1961, la transposition dans le Droit français de la directive européenne qui fait suite est effective en 1967, et les études rigoureuses des médicaments en vue de leur AMM apportent plus de sérieux et de transparence dans la gestion de l'information médicale.

C'est dans ce prolongement qu'en 1976, les autorités sanitaires critiquent le dictionnaire VIDAL® – (mais aussi d'autres ouvrages de même nature) – : il est jugé trop partial pour ce qui est des informations contenues dans les monographies, car en considérant le système de financement dont bénéficie l'OVP, des soupçons peuvent facilement naître pour l'accuser d'être « à la solde des laboratoires fabricants ».

Cette critique peut paraître d'autant plus crédible que l'ouvrage a connu au fil des années un succès grandissant :

- 1922 : 4 000 exemplaires distribués ;

- 1932 : 18 000 exemplaires ;
- 1953 : 30 306 exemplaires gratuits et 10 000 exemplaires vendus ;
- 1963 : 45 142 exemplaires gratuits et 17 427 exemplaires vendus ;
- 1973 : 50 000 exemplaires gratuits et 55 000 exemplaires vendus ;
- 1983 : 73 000 exemplaires gratuits et 77 000 exemplaires vendus ;
- 1989 : 85 000 exemplaires gratuits et 86 000 exemplaires vendus ;
- 2001 : 100 000 exemplaires gratuits et 80 000 exemplaires vendus. ^[32]

Dans le cadre de l'application du Décret du 24 août 1976, le législateur décide donc la mise en place d'une structure chargée de contrôler l'information relative aux spécialités pharmaceutiques.

Madame Simone Veil, ministre de la Santé, crée la « Commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques », qui sera dirigée par monsieur Jean Michel Alexandre. ^[52]

La quatrième partie montrera que son but est d'améliorer la qualité des monographies publiées dans les dictionnaires médicaux (dont le VIDAL[®]), en concertation avec les fabricants, afin qu'elles correspondent à l'évolution des connaissances sur le médicament. En effet, les qualitatifs apportés pour certaines spécialités pharmaceutiques n'étaient plus adaptés à une pratique quotidienne professionnelle sérieuse et impartiale dans le domaine médical. ^[50]

3.3. La vision du médicament sur un siècle au travers du Dictionnaire VIDAL[®]

Une des ambitions de ce travail est de montrer, par la sélection de certaines spécialités pharmaceutiques, les évolutions dans la qualité de l'information apportée aux professionnels de santé sur cent ans.

Si, pour les plus anciennes, et pour le même principe actif, nous passerons par étapes du remède au médicament, il n'en est pas de même pour les spécialités plus récentes dont le RCP devient « scientifique » au point qu'il n'est peut-être plus vraiment un « résumé » pour devenir un exposé très complet « des caractéristiques du produit ».

A compter de 1914 le dictionnaire s'apparente plus à un moyen publicitaire destiné aux médecins qui permet aux fabricants de faire connaître leur produit, et surtout d'en faire la promotion commerciale.

Ainsi, par exemple, peut-on lire pour la spécialité CITROSODINE GREMY® formulée à base de citrate tri sodique présenté comme chimiquement pur : « *Tous les avantages du bicarbonate de soude sans aucun de ses inconvénients* ». ^[53]

Il s'agit d'une phrase ne relevant pas d'un langage médical mais plutôt populaire et encore relié à la notion de remède.

Si le décalage sémantique par rapport à celui utilisé aujourd'hui peut faire sourire, il était normal de voir ce type de qualificatif à l'époque.

3.3.1. Les années prises en compte : les raisons du choix.

3.3.1.1. Année 1914 ^[53]

Retenue pour son caractère historique car c'est celle de la publication de la première édition, ce qui en fait la référence « de base ».

3.3.1.2. Année 1927 ^[54]

Intéressante du fait qu'elle fait suite à l'officialisation du statut des spécialités pharmaceutiques et à la fin du remède secret.

3.3.1.3. Année 1943 ^[55]

La procédure de **Visa** vient d'être créée entraînant des répercussions majeures dans l'information relative au médicament.

3.3.1.4. Année 1963 ^[56] **(et 1968** ^[57]**)**

1965 étant celle de la création de la procédure d'**AMM**, 1963 sera l'occasion d'observer la qualité de l'information avant cette nouvelle réglementation. Elle est également intéressante car elle se situe à mi-chemin entre la création du dictionnaire et maintenant.

Cependant, pour certaines spécialités étudiées à la suite l'année retenue sera 1968, **leur mise sur le marché** étant de peu postérieure à 1963 ; mais les répercussions de la réglementation de l'AMM ne sont pas encore visibles dans le Dictionnaire VIDAL® édition 1968 (ce qui rend le raisonnement homogène pour ces deux années), ceci étant dû au décalage

nécessaire entre la parution d'une mesure et sa prise en compte pour l'édition immédiatement suivante.

3.3.1.5. Année 1980 ^[58]

Elle est intéressante dans le sens où elle est postérieure à la réglementation relative à l'AMM, mais aussi au début des travaux de la « Commission Alexandre » qui avait pour mission la relecture et la correction des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques. (Le VIDAL[®] était d'ailleurs le principal concerné parce que de loin le plus utilisé).

Progressivement, les monographies vont être révisées, ce qui sera signalé, pour celles qui en ont fait l'objet, par une étoile précédant le nom de la spécialité concernée dans les éditions suivantes.

– Un nouveau plan

Il est spécifique au Dictionnaire VIDAL[®] qui classe les informations connues pour une meilleure recherche des éléments techniques relatifs à une spécialité.

- *Forme et présentation* ;
- *Composition* : cette dernière est directement accessible dès le début de la monographie ;
- *Sort du médicament* : cette rubrique précise les informations concernant l'absorption, le métabolisme, les voies d'élimination, ce qui constitue aujourd'hui des éléments de pharmacocinétique ;
- *Propriétés* : activité de la (des) substance(s) active(s), ce qui correspond aux éléments de pharmacodynamie actuels. La classe pharmacologique dans laquelle elle(s) se trouve(nt) est mentionnée dans cette section ;
- *Indications* ;
- *Contre-indications* ;
- *Précautions* : cette rubrique comprend les interactions médicamenteuses ;
- *Effets indésirables* ;
- *Mode d'emploi et Posologie* : la position de cette information est très décalée par rapport à celle qu'elle occupe dans les éditions actuelles ;
- *Surdosage* ;

- *Renseignements administratifs* : il s'agit du statut réglementaire de la spécialité au regard de la réglementation des substances vénéneuses, du numéro d'AMM, du prix, du taux de remboursement et des informations relatives au laboratoire fabricant.

3.3.1.6. Année 2000 ^[59]

Année « charnière » qui prend en compte les répercussions de plusieurs mesures renforçant l'exigence de sécurité sanitaire, en plus de l'avancée de la science :

- Le RCP est créé par la Directive européenne de 1983 et sa structure est formalisée par le Décret 85-1216 du 30 octobre 1985 qui définit les informations qui doivent être présentes dans son contenu ;
- Le Dictionnaire VIDAL[®] a été repensé pour une meilleure lecture suite à de nombreuses critiques formulées 1995.

– D'où un plan à nouveau modifié comme suit :

- *Formes et présentations* ;
- *Composition* ;
- *Indications* : cette catégorie apparaît bien précocement dans la monographie par rapport au plan précédent ;
- *Posologie et Mode d'Administration* : il en est de même ici ;
- *Contre-indications* ;
- *Mises en garde et précautions d'emploi* ;
- *Interactions* ;
- *Grossesse et allaitement* ;
- *Effets indésirables* ;
- *Surdosage* ;
- *Pharmacodynamie* ;
- *Pharmacocinétique* ;

Ces deux dernières catégories sont situées en fin de monographie car elles concernent certains aspects « techniques » de la spécialité pharmaceutique (non vraiment liées à la prescription), mais qui n'en sont pas moins importantes pour autant.

- *Renseignements administratifs*.

Note : Si aucune information n'est apportée pour une des rubriques, elle peut ne pas apparaître dans la monographie. Ce ne sera plus le cas en 2012, où elle sera toujours mentionnée en **signalant le cas échéant l'absence de données existantes**.

3.3.1.7. Année 2012 ^[60]

La réglementation relative au contenu et à la structure du RCP a de nouveau changé :

- par la Directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 ;
- par sa transposition dans le droit français par le Décret et l'arrêté du 6 mai 2008.

Ce qui se traduit par de légers changements : la rubrique « *Grossesse et Allaitement* » est englobée dans une nouvelle, « *Fertilité/Grossesse/Allaitement* ».

Sont ajoutées les « *Modalités de Conservation* », et les renseignements administratifs figurent dans une nouvelle catégorie, « *Prescription/Délivrance/Prise en Charge* ».

3.3.2. Les médicaments retenus

Des spécialités qui existent depuis la première édition du VIDAL[®], qui seront les « médicaments anciens » :

- La colchicine ;
- L'aspirine ;
- La digitaline ;

Des spécialités commercialisées plus tard au cours du XX^{ème} siècle, qualifiés comme « médicaments médians » :

- MEDIATOR[®] ;
- DOLIPRANE[®] ;
- VASTAREL[®] ;
- VALIUM[®] ;

Des spécialités plus récentes, témoins d'une exigence particulièrement accrue en termes de sécurité sanitaire par leur statut de nouveauté, leur mode d'action et leur nature d'où le qualificatif de « médicaments récents » :

- ENBREL® ;
- XARELTO® ;
- MULTAQ®.

La reproduction des monographies dans les différentes éditions sont pour la plupart des photos prises sur les lieux. Malgré la qualité relative de certaines d'entre elles, toutes les informations intéressantes à étudier restent lisibles et exploitables.

Elles sont disponibles en annexe du document (*Annexe 2*).

3.3.2.1. Les médicaments « anciens »

3.3.2.1.1. La colchicine (*Annexe 2.1*)

Cette molécule est extraite de la Colchique, *Colchicum autumnale*, connue depuis l'Antiquité mais non utilisée pour son activité contre la goutte. Cette propriété ne lui sera reconnue qu'au IV^{ème} siècle, mais ne sera utilisée en France dans cette indication qu'à partir du XVI^{ème} siècle.

Le principe actif est isolé en 1820 par les chimistes français Pierre Joseph Pelletier et Joseph Bienaimé Caventou.

Cette substance est retenue dans le cadre de l'étude car elle est « ancienne » au sens de l'étude et qu'elle continue à être utilisée de nos jours. ^[61]

- 1914 (*Annexe 2.1.1*)

De nombreux médicaments disponibles sur le marché contiennent de la colchicine.

La spécialité pharmaceutique COLCHIQUE BYLA® se présente sous forme d'une solution dont la posologie est de 10 à 15 gouttes par jour, soit, 0,2mg à 0,3mg de colchicine par jour ; selon la monographie 36 gouttes correspond à 7/10^{ème} de mg de colchicine.

Sa seule indication concerne la goutte.

Selon la « fiche thérapeutique », la posologie est à augmenter progressivement jusqu'à ce que des diarrhées apparaissent. Il s'agit des « *premiers phénomènes [...] signalant l'action de la colchicine sur l'intestin* » et donc une action thérapeutique vérifiée.

Ce symptôme est considéré aujourd'hui comme un effet indésirable sur lequel il faut être particulièrement attentif car il indique l'apparition d'un surdosage.

Une autre spécialité, le COLCHI-SAL MIDY[®], contient le même principe actif (0,25mg) en association avec du salicylate de méthyle (0,20mg), molécule apparentée à l'aspirine.

Elle se présente sous forme de capsules, à la posologie de 4 à 16 par jour (soit 1mg à 4mg de colchicine, et 0,8mg à 3,2mg de salicylate par jour).

La « fiche thérapeutique » de ce médicament apparaît nettement plus promotionnelle que la première, avec une longue liste des vertus de chacun des deux principes actifs :

– Le Salicylate de méthyle :

« 1° Augmente l'élimination de l'acide urique et des autres éléments solides de l'urine ;

2° Calme la douleur ;

3° Liquéfie et augmente la sécrétion biliaire ;

4° Légèrement diurétique ;

5° Diaphorétique ;

6° Diminue la fièvre ;

7° Combat la congestion et facilite la résolution des inflammations [...] ;

8° Action antiseptique sur le sang. »

Cette dernière mention sous-entend subtilement une image hygiénique et pure du médicament, rendant le sang « propre ». Cette notion reste aussi très floue et elle s'apparente beaucoup plus à l'approche populaire du remède qu'à un argument scientifiquement contrôlé.

– La Colchicine :

« 1° Diminue la production d'acide urique ;

2° Augmente rapidement l'élimination de tous les produits brûlés et pousse à l'oxydation ;

3° Soulage la douleur ;

4° Augmente la sécrétion biliaire ;

5° Légèrement diurétique ;

6° Diaphorétique ;

7° Purgatif. »

La mention « *purgatif* » suggère que ce médicament pouvait-être prescrit dans cette seule indication (indépendamment de la goutte), alors qu'une diarrhée survenant au cours de son usage est aujourd'hui un signe de surdosage et donc de danger pour cette substance à marge thérapeutique très étroite.

- **1927 et 1943 (Annexe 2.1.2 et 2.1.3)**

La monographie de la spécialité COLCHIQUE BYLA® ne figure plus dans le dictionnaire.

Celle du COLCHI-SAL® quant à elle ne change pas, si ce n'est que le salicylate de méthyle change de dénomination dès 1927 pour devenir « *essence de Wintergreen* ».

- **1963 (Annexe 2.1.4)**

Les deux spécialités précédentes ne figurent pas dans le dictionnaire mais il en existe d'autres, par exemple COLCHICINE-ASPIRINE VITAMINE B1 HOUDE® contenant une association de principes actifs.

Sa monographie comporte un chapitre « Propriétés et avantages » qui en occupe les deux tiers : la molécule est vantée comme « *le meilleur traitement de fond de la maladie goutteuse, à condition d'être administré à doses faibles* »... ce qui est présenté comme un fait établi par des scientifiques dont le laboratoire cite même les noms pour en attester la validité. La mention en fin de citation, « *à condition d'être administré à doses faibles* » montre cependant une certaine retenue de la part du promoteur pour une utilisation adaptée à une thérapeutique raisonnée.

On note aussi la présence de l'aspirine qui par contre « *peut être administrée de longs mois sans inconvénients* », et de vitamine B1 dont l'utilisation est démontrée pertinente par un « *mécanisme d'action spécifique* ».

L'enrobage « *glutinisé* » du comprimé est présenté comme un avantage thérapeutique car il « *assure une parfaite tolérance digestive* ».

La rubrique des indications englobe la goutte (traitement de crise ou de fond), mais aussi une série d'affections de rhumatologie réunies sous le nom de « *diathèse rhumatismale* ».

Il n'y a aucune mention des problèmes digestifs ou autres effets indésirables que la colchicine ou l'aspirine seraient susceptibles de provoquer.

A la fin de la monographie, sont mentionnées les informations concernant le remboursement par la Sécurité Sociale et les collectivités.

- **1980 (Annexe 2.1.5)**

La COLCHICINE HOUDE® (contenant uniquement de la colchicine à 1mg par jour en traitement de fond) se présente selon un plan standardisé qui gagne en volume d'écriture.

Les « mérites » du principe actif ne sont plus du tout évoqués, car le texte de la monographie a été révisé par la « Commission Alexandre », comme en atteste l'étoile figurant à côté du nom du médicament.

Plus aucune information relevant de la promotion n'y figure, et des avertissements sur les risques liés à son utilisation attirent l'attention au travers des rubriques : données cliniques et conduite à tenir en cas de surdosage, effets indésirables, contre-indications (dont celle liée à la grossesse).

Le chapitre « Propriétés », longtemps source d'informations mentionnant uniquement les avantages de la spécialité, regroupe maintenant celles qui n'interviennent pas dans l'action thérapeutique, à savoir les effets parasites et indésirables.

L'indication principale qui figure en premier lieu est la maladie goutteuse, et le taux de réussite y est d'ailleurs mentionné :

- « *traitement spécifique efficace dans 95% des cas* » pour le traitement de la crise ;
- « *efficacité quasi-constante* » pour le traitement prophylactique.

Aussi, le médicament « *peut s'adresser à d'autres indications plus rares : maladie périodique, sclérodémie* ». De plus, la spécialité est « *proposée dans certaines affections inflammatoires : veineuses, O.R.L., stomatologiques.* »

La diarrhée n'est plus considérée comme une **imprégnation du traitement**, mais comme un signe de **surdosage** imposant une réduction des doses. En traitement d'attaque, une association avec un anti-diarrhéique est même préconisée.

Le COLCHIMAX® est un médicament mis sur le marché en 1965. Il s'agit d'une association de multiples principes actifs : de la colchicine à 1mg, du tiemonium ioduré (50mg), de la poudre d'opium (12,5mg) et du phénobarbital (15mg).

Les trois derniers composants sont présents pour leur action de ralentissement du transit intestinal afin de contrer la diarrhée, effet indésirable de la colchicine, afin de « *faciliter une colchicothérapie efficace et de durée prolongée* ».

La monographie commence d'ailleurs par une mise en garde à propos de la toxicité de la colchicine, susceptible de se fixer aux tissus à une posologie supérieure à 1mg par jour.

Les indications sont les mêmes que la COLCHICINE HOUDE®.

Une sous-rubrique « associations médicamenteuses » au sein des « Précautions » met d'ailleurs en garde à propos de l'effet du phénobarbital. En effet, malgré son utilisation en prévention de la diarrhée, la monographie rappelle qu'il peut être source d'effets indésirables, et même d'un surdosage par COLCHIMAX® par rapport à la colchicine utilisée toute seule.

Dans le passé, le laboratoire n'aurait probablement décrit que les **avantages** et les raisons qui l'avaient poussé à introduire d'autres molécules que la colchicine dans la spécialité.

- **2000 (Annexe 2.1.6)**

Le nouveau plan adopté par le Dictionnaire VIDAL® classe les informations différemment pour les deux monographies. Leur taille respective n'augmente que très peu.

Les indications concernant les affections inflammatoires sont restreintes à la chondrocalcinose et le rhumatisme à hydroxyapatite, maladies uniquement en rapport avec l'accumulation de microcristaux. L'indication de la sclérodermie est supprimée, tandis que d'autres sont rajoutées comme la « *Maladie de Behçet* ».

Les indications concernant la maladie goutteuse gagnent en concision par le retrait des mentions relatives à la réussite du traitement qui y figuraient précédemment.

La grossesse ne figure plus dans les contre-indications, et la rubrique la concernant mentionne qu'il est possible de continuer le traitement, ce qui est un exemple d'évolution du RCP en rapport avec les données acquises de la Science.

La catégorie « interactions médicamenteuses » ne figure pas, sans doute par manque de données sur ce point.

La spécialité COLCHIMAX® quant à elle voit sa composition modifiée, par la disparition des 15mg de phénobarbital.

Les indications thérapeutiques subissent les mêmes changements que pour la spécialité précédente.

Une mise en garde en rapport avec une dépendance physique et psychique engendrée par la poudre d'opium attire l'attention du professionnel de santé.

- **2012 (Annexe 2.1.7)**

La COLCHICINE HOUDE® n'est plus référencée dans le dictionnaire.

Le COLCHIMAX[®], toujours commercialisé, augmente sensiblement la taille de sa monographie.

Les indications restent les mêmes que l'année précédemment étudiée.

La catégorie « Mise en garde » se voit enrichie de celle relative aux excipients présents dans la spécialité. Il s'agit d'une donnée supplémentaire disponible en cas de susceptibilité personnelle chez un patient intolérant.

Mais la rubrique la plus modifiée est celle des interactions médicamenteuses. En effet, la seule présente précédemment concernait les produits à activité atropinique sous le libellé « Association à prendre en compte ».

La monographie de 2012 fait disparaître cette mention au profit d'une liste d'interactions, révélatrice d'un degré de surveillance supérieur : certaines associations sont contre-indiquées (macrolides, pristinamycine), d'autres déconseillées (ciclosporine, vérapamil, inhibiteurs de protéases), certaines nécessitent des précautions d'emploi (anticoagulants oraux, inhibiteurs de la HMG Co-A réductase).

3.3.2.1.2. Aspirine (acide acétylsalicylique) (*Annexe 2.2*)

C'est un produit déjà très répandu à l'époque dans une multitude de spécialités, le plus souvent en association.

Il a été synthétisé en 1853 et mis sur le marché en 1899 par les laboratoires Bayer sous le nom d'ASPIRIN[®].

- 1914 (*Annexe 2.2.1*)

L'ASPIRINE VICARIO[®] est présente dans le dictionnaire sous la forme de granulés (dosés à 0,5 g par cuillerée à café) ou de comprimés au même dosage. Les posologies recommandées sont les mêmes qu'aujourd'hui, de 1 à 4 g par jour.

La rubrique « propriétés thérapeutiques » met l'accent sur les actions antalgique et anti-inflammatoire sans les nommer ainsi : l'aspirine est donc « *calmante, [...] analgésique des douleurs rhumatismales et arthritiques sous toutes ses formes, antithermique chez les tuberculeux et surtout chez les rhumatisants aigus.* »

Notons le terme « *antithermique* » pour désigner son action antipyrétique.

Une propriété présentée comme importante, car figurant en deuxième position, peut cependant correspondre aussi à une publicité cachée : l'aspirine en elle-même est présentée comme ayant une « *innocuité absolue* », un prétexte pour ajouter dans la rubrique « Dose »

la mention « *et plus* » au dosage quotidien recommandé, sans aucune précision supplémentaire.

La rubrique des indications regroupent une série de pathologies sous les mots « *Toutes les affections rhumatismales : Rhumatisme aigu, grippe, goutte, sciatique, lumbago.* »

Le rapport entre la grippe et les affections rhumatismales serait difficile à justifier maintenant.

Le laboratoire avait aussi le souci de préserver son marché : ainsi la mention « *Exigez la marque "VICARIO"* » était un type de phrase commun dans les fiches thérapeutiques, ceci afin d'éviter toute « substitution » d'une marque par une autre.

Le prix est réglementé car vraisemblablement remboursé par les institutions de protection sociale en activité à l'époque.

Comme pratiquement toutes les monographies du moment, celle de l'aspirine ne contient aucune précision sur les risques, les contre-indications, les précautions d'emploi.

Une restriction est tout de même mentionnée concernant son administration simultanée avec les alcalins, mais il s'agit ici de la simple prise en compte d'un élément de chimie sans qu'il en soit tiré de conclusions sur l'activité ou une toxicité du médicament.

Dans les deux années suivantes étudiées (1927 et 1943), le laboratoire Vicario ne fait plus figurer sa spécialité dans le dictionnaire.

- **1963 (Annexe 2.2.2)**

L'ASPIRINE VICARIO[®], un temps disparue, propose une monographie de taille similaire à la version de 1914, mais avec un contenu sensiblement différent :

Tout d'abord, aucun plan n'a été retenu et il n'y a aucune rubrique qui apparaît de manière distincte.

Le vocabulaire est cependant plus « scientifique » ; ainsi les propriétés « *antipyrétique* » et « *antirhumatisme* » sont mentionnées, de même qu'« *un léger pouvoir hypnotique* » qui surprend concernant ce que l'on savait déjà de ce principe actif.

Des annotations « en gras » concernent l'ASPIRINE GRANULEE VICARIO[®] pour la différencier de médicaments semblables proposés par d'autres laboratoires, et par exemple : « ***préférée des enfants pour son goût agréable*** », mais aussi « ***tolérée par les estomacs fragiles*** ».

En revanche, aucune indication thérapeutique ne figure sur la monographie.

Le laboratoire Bayer quant à lui consacre plus de la moitié de la monographie de la spécialité ASPIRINE BAYER® à effectuer un historique valorisant son action dans la découverte de cette molécule et des bienfaits qu'elle apporte. Ainsi, « *sa remarquable activité et surtout son exceptionnelle tolérance* » sont « *dues aux procédés de fabrication dont Bayer a toujours gardé le secret.* »

Le caractère « secret » de la méthode de fabrication est mis en avant alors que la notion de « remède secret » a été abolie.

La monographie de la spécialité du laboratoire UPSA est intéressante à étudier car cette dernière continue d'exister aujourd'hui : en 1963 le Dictionnaire VIDAL® ne mentionne que l'association entre l'aspirine (0,33g) et la vitamine C (0,2g).

Elle est abordée de manière plus scientifique car :

- apparaît en premier la liste complète de la composition du médicament en qualité et en quantité ;
- les indications thérapeutiques sont précédées des propriétés montrant l'intérêt de l'aspirine dans les pathologies citées après ; par exemple, « *Par stimulation du tonus réactionnel de défense de l'organisme contre l'agression : Etats grippaux ou infectieux, refroidissements, courbatures fébriles avec adynamie, réactions inflammatoires et allergiques, coryzas.* »

De plus, certains des mots choisis s'adressent aux professionnels de santé : « *axe hypophyso-cortico-surrénalien* », « *pyrexies* », « *névralgies* » ou « *coryzas* », ne relèvent pas forcément du langage commun.

- **1980 (Annexe 2.2.3)**

Le « traceur » sera la spécialité ASPEGIC® des laboratoires Egic, Synthélabo et Sanofi-aventis successivement qui reste largement prescrite aujourd'hui.

Les monographies sont rédigées dans le contexte de la réglementation relative à l'AMM, celle de l'ASPEGIC® 1000 a été révisée par la « Commission Alexandre ».

Les indications sont moins nombreuses, sans être pourtant très précises : « *affections rhumatismales, algies diverses, états fébriles* ».

Une information sur les risques apparaît au travers du nouveau plan : les rubriques sur les précautions d'emploi (interactions médicamenteuses comprises), sur les effets indésirables et sur le surdosage occupent plus de la moitié de la monographie.

La taille de la monographie s'en trouve augmentée de manière significative, et il faut noter qu'aucune des spécialités contenant de l'aspirine figurant dans le dictionnaire édition 1963 n'avait fait apparaître ce type d'information dans leurs monographies respectives.

Par ailleurs, le langage employé ne relève plus du tout de la promotion et le médicament n'est plus comparé à la « concurrence ».

- **2000 (Annexe 2.2.4)**

La même spécialité fait l'objet du plan nouveau qui fait ressortir certains risques comme ceux en rapport à la Grossesse et l'Allaitement (rubrique maintenant individualisée).

Les indications restent les mêmes mais gagnent en précisions concernant la douleur : en effet, le « *traitement des douleurs d'intensité légère à modérée* » remplace les « *algies diverses* » de la version de 1980.

Une augmentation remarquable de la taille de la monographie (doublée en termes d'informations contenues) le doit principalement à la rubrique consacrée aux interactions médicamenteuses qui, en plus de s'individualiser, « explose » en quantité d'informations.

- **2012 (Annexe 2.2.5)**

Une nouvelle augmentation de la taille du texte est à noter.

L'intégration de la forme à 500mg en est responsable.

Les indications ne changent pas, à l'exception d'un gain de précision autour des affections rhumatismales : « *traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires.* »

Les interactions médicamenteuses mentionnées sont plus nombreuses qu'en 2000, ainsi que les informations concernant les précautions d'emploi, la grossesse et l'allaitement, et, dans une moindre mesure, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique.

3.3.2.1.3. Digitoxine/Digoxine (Annexe 2.3)

Le(s) principe(s) actif(s), appartenant à la famille des hétérosides digitaliques, est connu et utilisé en Europe depuis le XVI^{ème} siècle, pour des indications autres que cardiologiques. Son action spécifique sur le muscle cardiaque ne sera considérée comme prépondérante qu'au début du XIX^{ème}. [62]

Ces principes actifs, **très proches chimiquement** parlant, sont inclus dans deux spécialités différentes mises sur le marché par le laboratoire Nativelle, soit la DIGITALINE NATIVELLE® (digitoxine) et la DIGOXINE NATIVELLE® arrivée plus tard sur le marché.

La digitoxine (digitaline) est un hétéroside cardiotonique extrait de la plante *Digitalis purpurea* (digitale pourpre), tandis que la digoxine est extraite de *Digitalis lanata* (digitale laineuse).

Ce sont des médicaments plus particulièrement intéressants à traiter dans le cadre de cette étude pour plusieurs raisons :

- La spécialité concernée n'a pas changé de nom jusqu'à aujourd'hui ;
- L'emploi est particulièrement délicat : en effet, il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitant de nombreuses précautions d'emploi par la variation interindividuelle de la dose nécessaire à leur efficacité ;
- **1914 (Annexe 2.3.1)**

La première édition du dictionnaire contient plusieurs spécialités à base de digitaline.

Parmi celles-ci, la DIGITALINE CRISTALLISÉE NATIVELLE® existe sous plusieurs formes et plusieurs dosages.

Sa monographie est le parfait exemple d'une fiche promotionnelle bien argumentée où l'on peut lire dans cet esprit :

- « *le Prix Orfila¹* » a été décerné au laboratoire pour son médicament, ce qui implicitement constitue pour son bénéficiaire un gage de qualité – (c'est ce qui est sous-entendu) – par rapport à des concurrents ne disposant pas de cette distinction « honorifique ».
- « *La DIGITALINE NATIVELLE® agit plus sûrement que les autres préparations de digitale* », et aucun avertissement sur de potentiels dangers n'est mentionné.
- A contrario, le seul « *avis important* » qui figure sur la monographie attire l'attention du prescripteur sur le fait de « *Spécifier sur les ordonnances : Granules, Solution, Ampoules de DIGITALINE NATIVELLE®* ».

¹ Le Docteur Mathieu Orfila était un médecin connu du début du XIX^{ème} siècle. Laisant un legs destiné à récompenser des recherches dans le monde médical, son nom est repris pour désigner un prix décerné par l'Académie de Médecine.

- Par contre, les indications thérapeutiques ne figurent pas dans la monographie car, probablement sont-elles censées être connues du corps médical.

Pourtant, un concurrent fabriquant les AMPOULES DE DIGALÈNE® présentait sa spécialité comme « *seul vrai principe actif [...] de digitale isolée* » d'une « *tolérance parfaite* ».

- **1927 (Annexe 2.3.2)**

Cette édition témoigne d'une réduction en nombre de caractères de la monographie de la DIGITALINE NATIVELLE®. Elle ressemble plus aux autres publiées à l'époque, faisant maintenant figurer une information tout de même capitale pour un exercice médical que sont les indications thérapeutiques au nombre de trois : « *asystolie, insuffisance cardiaque, trouble du rythme cardiaque* ».

La monographie gagne en lisibilité, mais des allégations promotionnelles comme celles précédemment citées subsistent toujours:

- La mention d'un autre prix honorifique, le « *Prix Desportes²* » est ajoutée à la précédente ;
- La mention « *utilisée dans tous les hôpitaux de Paris* » met en avant le côté élitiste du produit.

- **1943 (Annexe 2.3.3)**

Excepté la mention des prix honorifiques, les phrases promotionnelles ont toutes disparues pour laisser place à des informations plus « scientifiques », encore non exhaustives certes, mais relativement sérieuses.

Les indications ont gagné en nombre et en précision, ne se limitant pas à la sphère cardiaque : « *Insuffisances cardiaques, cardiopathies valvulaires, endocardite, myocardite, myocardie, péricardite, arythmies, tachycardies, **asthénie anté- et post- opératoires, états infectieux*** ».

Des informations sont ajoutées à propos des doses à utiliser en fonction de l'intensité du traitement (entretien, soutien, attaque...).

Mais, un concurrent (laboratoire du docteur MIALHE) présente encore cette même année sa digitaline cristallisée comme « *la plus fidèle de toutes les préparations de digitale* ».

² Il s'agit d'une récompense décernée tous les ans à l'auteur du meilleur travail dans le domaine de la thérapeutique médicale, du nom d'un médecin renommé à l'époque.

- **1963 (Annexe 2.3.4)**

Depuis 1961 est insérée la monographie de la DIGOXINE NATIVELLE®.

Un nouveau Visa est demandé pour la Digoxine afin de la « différencier » de la DIGITALINE®.

Même si tous les types d'insuffisance cardiaque semblent pouvoir être traitées par ces deux médicaments, les indications diffèrent légèrement en fonction des deux spécialités : il existe une spécificité d'action pour chacune que seul le médecin pourra juger en fonction du patient et des symptômes qu'il constate. La DIGOXINE® a par exemple une « *action bradycardisante moins marquée que celle de la DIGITALINE®, d'où son intérêt* ».

En effet, les indications de la DIGOXINE® ne concernent que les insuffisances cardiaques, « *plus spécialement indiquée* » pour une « *digitalisation rapide* », une « *élimination rapide* » du digitalique ou lorsqu'il n'y a pas de tachycardie. En revanche, la DIGITALINE® est plus spécialement indiquée dans les insuffisances cardiaques « *lorsque le rythme est rapide* », mais aussi dans les troubles du rythme.

Des indications sans rapport avec la sphère cardiaque ne figurent plus dans les deux monographies.

De plus, un schéma d'emploi précis est proposé : il s'agit d'une posologie « *donnée qu'à titre indicatif* » rappelant bien qu'une adaptation est de toute façon nécessaire en fonction de l'état du patient...

Sans qu'il n'y ait d'informations sur les risques bien réels de ces médicaments, ces monographies remplissent tout de même de plus en plus leur fonction de conseil pour la prescription des médicaments.

- **1980 (Annexe 2.3.5)**

Comme les spécialités précédentes, le plan de la monographie de la DIGITALINE® a été révisé pour en uniformiser le contenu : les informations présentes se rapprochent des données de la Science que l'on connaissait à l'époque.

Il ne s'agit cependant pas d'une monographie révisée par la « Commission Alexandre » car il n'a pas d'étoile avant le nom de spécialité.

Les rubriques importantes pour un médicament de la sphère cardiaque, à savoir les effets indésirables, la conduite à tenir en cas de surdosage, mais aussi les contre-indications,

font leur apparition. Les précautions d'emploi font mention d'interactions médicamenteuses avec par exemple le phénobarbital ou la quinidine...

Son volume est de ce fait rien moins que triplé par rapport à l'édition de 1963.

Des allégations relevant de la publicité médicale subsistent, comme par exemple : « *la DIGITALINE NATIVELLE® présente l'avantage de maintenir dans l'organisme une quantité stable de glycoside même en cas d'omission sporadique de prises* ». Elles sont cependant moins nombreuses et moins remarquables, mais la rubrique « propriétés » d'où est extraite la précédente citation et qui disparaîtra par la suite, reste une occasion pour une mise en avant du produit face à la concurrence.

Les indications quant à elles gagnent en concision pour les deux spécialités : les insuffisances cardiaques et les troubles du rythme figurent dans les deux cas, dans un registre généraliste concernant la DIGITALINE® dont la monographie mentionne « *toutes les insuffisances cardiaques* ».

Notons par ailleurs l'absence de données concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse.

La monographie de la DIGOXINE NATIVELLE® présente la même évolution que la DIGITALINE NATIVELLE®.

- **2000 (Annexe 2.3.6)**

Concernant les **deux spécialités**, le volume du texte ne cesse de s'accroître en fonction des actions de la pharmacovigilance, l'exigence de nouvelles informations toujours plus nombreuses et plus précises provenant des laboratoires.

L'ordre des rubriques est un peu modifié mais ce sont toujours les mêmes, avec toujours plus de précisions pour chacune d'entre elles.

Les indications sont désormais complètement superposables, en opposition aux monographies de 1963 où il était démontré que les différences de propriétés justifiaient la présence de deux molécules correspondant à deux terrains thérapeutiques différents. Elles ont d'ailleurs gagné en précision. Par exemple, la mention « *Toutes les insuffisances cardiaques* » dans la monographie de la DIGITALINE® de 1980 est remplacée par « *Insuffisance cardiaque à bas débit (généralement en association aux diurétiques), en particulier lorsqu'il existe une fibrillation auriculaire.* »

La monographie de la DIGITALINE® précise qu'il n'est plus possible d'entreprendre une administration pédiatrique.

Beaucoup plus d'informations sur l'utilisation de la spécialité sont mentionnés, et les deux exemples les plus marquants sont :

- l'individualisation de la catégorie « interactions médicamenteuses » qui se distingue de celle des « précautions » : elles sont très nombreuses, classées en fonction de leur intensité, et alourdissent la monographie mais dans le sens du bon usage ;
- l'addition d'un nombre conséquent d'effets indésirables problématiques et dangereux par rapport aux seuls « *rare cas de gynécomastie* » rapportés dans la précédente version.

Concernant la DIGOXINE® encore disponible aujourd'hui, la monographie est :

- doublée par rapport à la DIGITALINE® dans la même édition ;
- quintuplée, voire plus, par rapport à sa version de 1980.

Cette augmentation de taille vient par exemple de la catégorie « Posologie et mode d'administration » qui apporte beaucoup de précisions sur l'utilisation de la spécialité chez l'enfant puis chez le nourrisson.

La monographie attire l'attention du professionnel de santé sur la particularité de cette thérapeutique et la vigilance dont il doit faire preuve. Par exemple, un dosage est nécessaire pour le suivi du patient et la manière de l'interpréter figure dans le texte.

- **2012 (Annexe 2.3.7)**

Aujourd'hui, seule la DIGOXINE® est encore sur le marché et sa monographie a de nouveau augmenté en volume en parallèle de celui de la rubrique « interactions médicamenteuses ».

Avec ces trois substances actives et les médicaments qui s'y rapportent, il est aisé de constater la différence dans la vision relative à ces spécialités qui a manifestement beaucoup évolué au cours du temps. Il s'agit en fait d'un glissement progressif de conception dans l'**imaginaire collectif**, passant d'une idée de « remède » avec toute la **symbolique** qui peut lui être associée, à la notion de « médicament » dont la conception et l'activité repose sur des bases **scientifiquement prouvées**.

Le vocabulaire utilisé en est un exemple manifeste, devenu de plus en plus scientifique au fil des décennies et sans doute moins accessible au public. Cela illustre aussi l'appropriation du soin par le corps médical au sens large ainsi que par corollaire un relatif « éloignement » du patient par rapport aux moyens qui seront utilisés pour son traitement.

3.3.2.2. Médicaments « médians »

3.3.2.2.1. MEDIATOR® (Annexe 2.4)

Le MEDIATOR®, ayant suscité tant de polémiques ces derniers temps, est intéressant dans le sens où il s'agit d'un médicament commercialisé en 1976 en France selon la procédure d'AMM, puis retiré du marché dans un contexte médiatique « bruyant » en 2009.

- 1980 (Annexe 2.4.1)

Cette monographie a pu bénéficier de la relecture effectuée par la « Commission Alexandre ». Il y est mentionné que le « *MEDIATOR® constitue un traitement symptomatique devant être prolongé et régulièrement surveillé* ». Toutes les informations connues officiellement à l'époque sur le risque y figurent, ainsi que des mesures de précautions quant à la grossesse et l'utilisation chez le jeune enfant.

Le médicament est proposé dans le traitement des :

- hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées ; la monographie spécifie bien qu'un régime adapté et assidu doit s'être révélé insuffisant avant le début du traitement, et que sa poursuite est toujours indispensable ;
- adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

La catégorie des « effets indésirables » indique que la nouveauté du produit ne permet pas l'évaluation des effets indésirables sur le long terme.

- 2000 (Annexe 2.4.2)

Outre le changement de plan observable et le réarrangement des informations, la monographie ne change que très peu de la version de 1980.

Cependant, la première indication change de libellé pour devenir : « *adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies* » ; elle sera retirée plus tard pour ne laisser que la deuxième en tant « *qu'adjuvant du régime dans le diabète* ».

Le médicament n'étant plus une nouveauté thérapeutique, seule la phrase informant de l'absence de données sur les effets indésirables à long terme est supprimée.

Avant son retrait du marché cette spécialité mentionnera un nombre d'effets indésirables, autres que cardiovasculaires particulièrement augmenté, avec par exemple de « *très rares cas de réactions anaphylactiques, hypotension, élévation des enzymes hépatiques, confusion, troubles du comportement à titre d'agitation, délire et troubles de la perception* »...

La catégorie « Grossesse et Allaitement » signale l'absence de données dans ce domaine, préconisant d'éviter l'administration de la spécialité par principe de précaution.

Le MEDIATOR® est retiré du marché en 2009.

3.3.2.2.2. Paracétamol (Annexe 2.5)

C'est une molécule très largement prescrite et délivrée également sans ordonnance. Il s'agit actuellement de l'antalgique et antipyrétique de référence car il est réputé efficace et moins dangereux que d'autres molécules utilisables dans les mêmes indications, telle que l'aspirine.

La spécialité pharmaceutique DOLIPRANE®, retenue dans l'étude, est commercialisée en 1964.

- 1968 (Annexe 2.5.1)

Elle est présentée sous forme de comprimés dosés à 0,5g. La posologie est la même qu'aujourd'hui, à savoir 2 comprimés 1 à 3 fois par 24h à intervalles réguliers.

La monographie « vante » les mérites de ce nouveau médicament en le différenciant bien des pyrazolés et des salicylés en particulier de l'aspirine, car il est écrit que le paracétamol « *possède [...] des propriétés du même type que celles de l'aspirine, mais avec des caractéristiques qui lui sont propres qui le rendent nettement supérieur* ».

S'en suit une série d'arguments confirmant cette affirmation, systématiquement en comparaison avec l'aspirine :

- « *Excellente action antipyrétique, mais plus douce et plus prolongée que celle de l'aspirine [...]* ;
- *Bonne activité analgésique, mais plus prolongée que celle de l'aspirine ;*

- *Pouvoir relaxant musculaire propre [...] ;*
- *Excellente tolérance générale, mais neutre, parfaitement supporté par la muqueuse gastrique, contrairement à l'aspirine ;*
- *Réaction allergiques exceptionnelles, beaucoup plus rares qu'avec l'aspirine. »*

Les indications sont relatives à la douleur et à la fièvre, mais l'écriture de chacune d'entre-elles se termine par le symbole « ... », suggérant au prescripteur le caractère quasi-universel de ce principe actif.

Ainsi pour les indications « *Névralgies, céphalées, migraines...* », ce symbole pourrait être assimilé à « etc. » dans un cas extrême.

Notons à ce propos que certains laboratoires emploient le terme « etc. » pour terminer la liste des indications de leur produit.

Comme pour les autres spécialités, aucune mention ne fait apparaître les risques hépatiques, ou la conduite à tenir en cas de surdosage pourtant potentiellement fréquents.

- **1980 (Annexe 2.5.2)**

Le DOLIPRANE ne fait pas partie des monographies revues par la « Commission Alexandre » mais elle s'alourdit par rapport à la précédente.

Le médicament est distribué par le même laboratoire mais change complètement d'orientation pour ce qui est de la communication par rapport à 1968 :

- Les informations sont ici plus nombreuses et elles ne mentionnent que très peu les mérites du paracétamol par rapport aux autres antalgiques présents sur le marché ;
- La catégorie « Propriétés » est quand même développée pour une « mise en avant » du principe actif, par des mentions telles que « *respect de la muqueuse gastro-duodénale* » ;
- Des renseignements concernant les risques tel qu'une contre-indication en cas d'insuffisance hépatocellulaire ou les conséquences d'un surdosage potentiel sont présents, ou encore une précaution sur la présence de saccharose pour la forme sachet.

En revanche, une comparaison persiste au sein des effets indésirables car il « *est habituellement bien toléré par les malades sensibles à l'aspirine* ».

De plus, les indications restent quant à elles dans les domaines de la douleur et de la fièvre ; elles sont toujours très nombreuses, mais sans le symbole « ... » qui existait précédemment. Ce dernier est introduit de manière moins explicite dans le libellé suivant « *Traitement symptomatique de douleurs d'origines diverses, par exemple : céphalées, migraines, névralgies dentaires, intercostales, faciales, dysménorrhées [...]* ». Le fait de mentionner des « exemples » dans la monographie sous-entend au professionnel de santé le caractère particulièrement étendu de l'utilisation potentielle de la spécialité.

- **2000 (Annexe 2.5.3)**

Cette version a été revue par la « Commission Alexandre » : elle gagne en volume d'écriture ; par exemple, des précautions d'emploi concernant une administration pédiatrique sont bien détaillées dans la rubrique posologie.

Les indications gagnent en clarté et en concision, se limitant à une seule mention : « *Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.* »

Les rubriques sur le risques, à savoir les contre-indications, les cas de surdosage, les mises en garde sont plus développées et sont responsables de l'augmentation de taille de la monographie qui devient plus scientifique que précédemment, renforcée aussi par des données de pharmacologie.

- **2012 (Annexe 2.5.4)**

La monographie a encore « pris du poids » dans cette version et n'a plus rien à voir avec la première étudiée : le plan est standardisé, l'information exhaustive quelle que soit la rubrique.

3.3.2.2.3. VASTAREL® (trimetazidine) (Annexe 2.6)

- **1968 (Annexe 2.6.1)**

La monographie opte pour un plan permettant de mettre en avant les avantages du produit par rapport à d'autres médicaments de même indication, notamment la TRINITRINE®.

La première phrase présente la trimétazidine (le nom scientifique du principe actif n'est pas associé au nom de spécialité et n'apparaît qu'à la fin de la monographie) comme un « *anti-angoreux à mécanisme original* » : son mode d'action réside en effet dans « *l'économie de*

l'effort myocardique » décrite en trois points distincts d'où résulte « *une action anti-angoreuse efficace* ».

La rubrique « *caractéristiques cliniques* » insiste sur sa « *très faible toxicité* » ; en effet, le « *VASTAREL® fort est remarquablement pauvre en actions secondaires* ».

S'en suit une liste d'effets indésirables **que l'on n'observe pas** lorsque le médicament est administré.

La rubrique « *Posologie et conduite du traitement* » commence par la phrase : « *Elle [la posologie] est simple* ».

Les « *Applications thérapeutiques* » citent de nombreuses pathologies :

« *Les indications englobent toutes les formes de l'angor par ischémie coronarienne :*

- *angor d'effort ou de décubitus ;*
- *séquelles d'infarctus myocardique ;*
- ***angor rebelle aux autres thérapeutiques ;***
- *coronarite associée à d'autres manifestations artéritiques.*

Mais aussi toutes les cardiopathies où il peut être utile d'épargner les efforts demandés au myocarde. »

Une contre-indication figure tout de même à la fin du paragraphe, relative aux « *cas de défaillance cardiaque et collapsus circulatoire* ».

Enfin, dans la rubrique des « *Renseignements pratiques du VASTAREL® fort* », apparaît le nom scientifique du principe actif que la spécialité renferme la, soit trimétazidine.

- **1980 (Annexe 2.6.2)**

Même si cette monographie ne fait pas encore partie de celles vérifiées par la « *Commission Alexandre* », elle opte pour le plan standard du moment.

Elle gagne donc en taille et en volume d'information :

- La formule est désormais commercialisée au dosage de 20mg ;
- La totalité de la composition est précisée ;
- Cependant il n'existe aucune rubrique « *effets indésirables* ».

Celle relative aux « Propriétés », représentant les deux tiers de la monographie en volume, est l'occasion d'expliquer de manière exhaustive le mécanisme d'action de la trimétazidine : en effet, elle « évite l'effondrement du taux intracellulaire de l'ATP », « assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire. »

Les indications apparaissent clairement dans les différents domaines cités et les termes choisis sont plus « scientifiques ». Elles sont plus concises mais ne concernent pas que la pathologie de l'angor :

- En cardiologie : Insuffisance coronarienne (angine de poitrine, suite d'infarctus) ;
- En ophtalmologie : atteintes vasculaires chorioretiniennes ;
- En oto-rhino-laryngologie : vertiges d'origine vasculaire, vertiges de Ménière, acouphènes.

Toutes les comparaisons avec d'autres médicaments et les mentions pouvant s'assimiler à de la promotion comme « remarquablement pauvre en effets secondaires » ou « très faible toxicité » citées précédemment ne figurent plus dans la monographie de cette année.

- **2000 (Annexe 2.6.3)**

La « Commission Alexandre » ayant révisé les informations présentes dans la monographie, cette dernière gagne en pertinence et en organisation. Par exemple, le mécanisme d'action décrit précédemment devient plus succinct. Les restrictions par rapport à la grossesse et l'allaitement incitent à la non prescription de la spécialité dans ces cas.

Les indications sont plus précises dans les termes choisis : par exemple l'indication cardiologique correspond au « traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine ».

Les effets indésirables restent peu nombreux, à titre de « rares troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements) ».

Le volume de la monographie ne subit quant à elle pas de sensible modification.

- **2012 (Annexe 2.6.4)**

Le VASTAREL® n'est pas retiré des listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux mais le taux de prise en charge est diminué de 65% à 30%.

La monographie gagne en taille avec une importante rubrique concernant le risque.

En effet, les effets indésirables sont ici beaucoup plus nombreux que mentionnés précédemment, sans la mention « *rare* » qui leur était associée : ils sont gastro-intestinaux (gastralgie, dyspepsie, diarrhée, constipation, nausées, vomissements), mais intéressent aussi le système nerveux, les domaines cutanés et cardiovasculaires. Chacune de ces catégories referme une liste non négligeable d'effets indésirables.

La rubrique « Mise en garde/précautions d'emploi » qui n'existait pas dans la version de 2000 appelle à la prudence dans l'utilisation de cette spécialité. Par exemple, le VASTAREL® « *n'est pas un traitement curatif de la crise d'angor* ». Cette mention est d'autant plus intéressante qu'en 1968, la monographie indiquait qu'« *en cas de poussées douloureuses ou d'efforts, on peut prescrire à la demande 1 à 2 comprimés supplémentaires* » au traitement de fond habituel.

– Aujourd'hui

On peut observer une réduction significative du nombre d'indications du médicament. En effet, il n'en reste qu'une, dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints d'angine de poitrine stable ; le médicament n'est pas indiqué en première intention et doit être exclusivement administré en association.

De plus, le VASTAREL® ne figure plus sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux par l'arrêté du 24 janvier 2012. [63]

3.3.2.2.4. VALIUM® (Annexe 2.7)

Le VALIUM® est un médicament de la classe des benzodiazépines dont le principe actif est le Diazepam. Il est mis sur le marché en 1964.

- 1968 (Annexe 2.7.1)

Dès cette année, le style de présentation et d'écriture de la monographie paraît beaucoup plus proche de celui utilisé aujourd'hui que pour ce qui est des autres spécialités que l'on a étudiées auparavant : en effet, la monographie, en plus de classer les informations en rubriques distinctes, ne renferme aucune phrase relevant de la publicité.

Au contraire, le laboratoire va proscrire certaines attitudes en mettant en garde contre la consommation de boissons alcoolisées ou la conduite automobile avec la prise du médicament.

La prescription dite « d'emblée » n'est conseillée qu'en milieu hospitalier et la myasthénie est déjà mentionnée comme une contre-indication.

Cependant, le champ d'utilisation mentionné dans la rubrique « indications » est très large.

Elles sont divisées en plusieurs parties, dont une très généraliste de « *Psychopathologie de la vie courante dans laquelle figurent les indications thérapeutiques suivantes* :

- *Chez l'adulte [...] : états anxieux, **manifestations psychosomatiques**, troubles du caractère, agitation agressive, retentissement psychique des maladies organiques, insomnies psychogènes ;*
- ***Chez l'enfant [...] : problèmes psychologiques de l'enfance : terreurs nocturnes, colères, instabilité, vomissements « nerveux », anorexie, « coliques » du nourrisson, difficultés scolaires, anxiété d'hospitalisation. »***

De plus, la rubrique « tolérance » fait part d'effets secondaires « *sans gravité [...] disparaissant spontanément ou par ajustement de la posologie* ».

Outre toutes les indications chez l'enfant qui restent relativement peu précises, celle des « *difficultés scolaires* » est intéressante à étudier tant le nombre de personnes ont pu être concernés par la prise de ce médicament étant jeune.

En effet des enfants ayant eu de « mauvais résultats en classe » ont pu être traités par cette spécialité pharmaceutique présentant également, au titre de ses effets secondaires adverses, des propriétés amnésiantes (ce qui n'est pas en faveur de l'amélioration des performances scolaires) ; de plus, ces personnes se sont donc trouvées en contact, dès leur jeune âge, avec une substance dont le risque d'entraîner une dépendance pharmacologique est marqué (mais peut-être moins connu à ce moment-là).

Dans ce contexte, il est à craindre que certains d'entre eux consommèrent pendant une partie non négligeable de leur existence des médicaments dont le rapport bénéfice risque est défavorable au long terme, ceci pour la seule cause d'une indication au départ bien mal établie, bien que réglementairement reconnu à un moment.

N'ayant pas non plus à l'époque de restriction dans la durée de traitement, la prescription chez les enfants représente un problème de taille quand on constate aujourd'hui une responsabilité certaine de ces médicaments dans la genèse de la maladie d'Alzheimer.

Les indications au domaine psychiatrique des benzodiazépines ne sont d'ailleurs pas préconisées chez l'enfant aujourd'hui.

- **1980 (Annexe 2.7.2)**

La « Commission Alexandre » n'a pas encore eu l'occasion de réviser la monographie.

Le texte est enrichi de rubriques inexistantes auparavant selon le plan adopté dans le Dictionnaire VIDAL®, en particulier celles liées aux risques : effets indésirables, surdosage, précautions, contre-indication. Les informations correspondantes y sont rajoutées ou déplacées.

La taille de la monographie est donc légèrement augmentée.

Les indications quant à elles ne changent que très peu de celles de 1968, mais gagnent en précision. Par exemple, l'indication « *états anxieux* » chez l'adulte est déclinée en différentes sortes d'anxiété :

- « *anxiété chronique avec agitation, irritabilité, agressivité ;*
- *anxiété avec insomnie, tension musculaire ;*
- *anxiété avec troubles du comportement social, familial ou professionnel ;*
- *angoisse provoquant ou surchargeant des troubles fonctionnels ou une maladie organique. »*

Les indications à destination de l'enfant restent en revanche strictement les mêmes.

A noter la disparition de la propriété « *régulateur du sommeil* » présente en 1963 et l'apparition de celle d'« *anticonvulsivant* » sans qu'aucune indication thérapeutique n'ait été modifiée.

- **2000 (Annexe 2.7.3)**

La différence avec la précédente version est remarquable tant sa taille est augmentée. L'inclusion de la forme injectable n'en est pas la seule responsable.

Les informations sont manifestement plus nombreuses.

Le plan adopte une structure standardisée les faisant apparaître plus clairement :

- Le chapitre sur les mises en garde et précautions d'emploi est très fourni ;
- Les notions de tolérance, de dépendance, de sevrage y sont décrites ;
- Celui sur la grossesse et l'allaitement informe sur la nécessité d'éviter les prises de VALIUM® pendant ces périodes.

La rubrique des indications gagne en taille car elles sont plus précises ; de plus il y a intégration de nouvelles formes galéniques. En prenant le même exemple des anxiétés :

- « *anxiété réactionnelles, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique ;*
- *traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, notamment hystérie, hypochondrie, phobie ;*
- *anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse ;*
- *anxiété généralisée ;*
- *crise d'angoisse. »*

L'indication pédiatrique perd sa composante psychiatrique au profit de la prévention et du traitement des convulsions fébriles uniquement.

Les contre-indications, les mises en garde sont beaucoup plus nombreuses. Les effets indésirables ne sont plus notés « *sans gravité* » et sont eux aussi plus nombreux. La catégorie concernant le surdosage mentionne l'existence d'un antidote le flumazénil (il est même rappelé que ce dernier peut favoriser des troubles neurologiques).

- **2012 (Annexe 2.7.4)**

Il n'existe que peu de différences avec l'année 2000. La taille augmente légèrement par alourdissement de la rubrique des mises en garde et précautions d'emploi.

Ces quatre médicaments « médians » au sens de la notion de temps retenue pour l'étude que sont : MEDIATOR[®], DOLIPRANE[®], VASTAREL[®] et VALIUM[®] montrent l'évolution des informations nécessaires au bon usage au cours du temps.

À la différence des précédentes, car bien plus récentes, ces spécialités pharmaceutiques furent « nouvelles » à un moment où les pouvoirs publics se concentraient sur une réglementation relative à la sécurité sanitaire rapportée aux médicaments, d'où l'évolution relativement « rapide » du contexte réglementaire et scientifique prévu pour leur utilisation.

Ils ont en commun d'avoir connu, et pour le Paracétamol de connaître encore, une diffusion particulièrement importante dans la population des patients via la prescription médicale, probablement encouragée par la large promotion dont ces médicaments furent l'objet de la part des laboratoires pharmaceutiques qui les commercialisaient dans le contexte réglementaire du moment.

Ce qui est remarquable, c'est aussi :

- que le VASTAREL® fut un médicament de référence en « cardiologie » pendant des décennies, malgré des propriétés pas clairement définies, et souvent revues « à la baisse », pour ne bénéficier que d'indications extrêmement réduites maintenant, son rapport bénéfique/risque étant maintenant jugé comme défavorable.

- que le MEDIATOR®, dont il est inutile de rappeler ou de commenter le destin, serait peut-être encore présent sur le marché si les indications thérapeutiques de son AMM avaient été respectées - (pour mal définies qu'elles étaient) - par les prescripteurs, mais aussi les pharmaciens qui le dispensaient.

- que le VALIUM®, première benzodiazépine sur un marché qu'il a dominé pendant fort longtemps, s'est trouvé de moins en moins utilisé au profit d'autres médicaments de la même classe pharmacologique (ou très proche comme celle des benzoxazines).

Pourtant, il est de notoriété scientifiquement établie que tous les médicaments appartenant à cette classe (ou proche) ont les mêmes effets physiologiques, leurs différences éventuelles portant sur la vitesse d'induction de l'effet pharmacologique et leur demi-vie. Faut-il penser que les concurrents du VALIUM® ont pu bénéficier d'une meilleure promotion auprès des médecins, ou qu'il fut victime de l'attrait qu'auraient pu avoir d'autres médicaments très semblables, mais présentés comme plus « nouveaux » ?

La situation serait-elle au fond semblable, mais développée sous une forme plus « marketing », avec celle qui précédait au cours de laquelle les laboratoires présentaient leurs médicaments comme les « meilleurs » ou encore « supérieurs aux autres » ?

3.3.2.3. Médicaments « récents »

3.3.2.3.1. ENBREL® (*Annexe 2.8*)

- **2012**

Il s'agit d'une spécialité renfermant une substance protéinique l'Etanercept, commercialisé comme immunosuppresseur. Il nécessite une vigilance particulièrement attentive dans son utilisation et pour ce qui est des moyens utilisés au cours de sa fabrication. Son statut de médicament à prescription restreinte en est la conséquence.

En comparaison avec la monographie de la DIGOXINE® pour la même année, elle-même importante en termes de taille, la différence est flagrante : celle de DIGOXINE® occupe cinq colonnes, celle de l'ENBREL® vingt-et-une.

Les chapitres relatifs aux mises en garde, effets indésirables, et surtout à la pharmacodynamie sont très développés ce qui est une notion « nouvelle », cet aspect de l'information n'étant pas particulièrement mis en avant jusqu'alors.

Des **résultats d'études** cliniques sont transcrits dans des sous-rubriques, telles que :

- « *Descriptions de certains effets indésirables* » ;
- « *Efficacité et sécurité cliniques* ».

Les essais y sont rapportés de manière rigoureuse avec des tableaux à l'appui sur un peu plus de sept colonnes.

Ainsi, il est aisé de constater l'importance, en termes de quantité d'informations, des rubriques en relation avec le risque que le médicament représente :

- Contre-indications ;
- Mise en garde/Précautions d'emploi ;
- Interaction ;
- Fertilité/grossesse/allaitement ;
- Conduite/Utilisation de machines ;
- Effets indésirables ;
- Surdosage ;
- Pharmacodynamie (siège de la sous-rubrique « Efficacité et sécurité clinique ») ;
- Sécurité préclinique.

Dans la monographie de l'ENBREL®, ces rubriques représentent environ **75%** du volume de l'écriture.

En comparaison, ces mêmes catégories représentaient seulement **45%** dans la monographie du DOLIPRANE® pour la même année.

3.3.2.3.2. XARELTO® (Annexe 2.9)

- **2012**

Il s'agit d'une spécialité renfermant du Rivaroxaban, nouvelle molécule mise sur le marché en 2008. Initialement prévue dans un cadre restreint pour certaines opérations chirurgicales, son champ d'application a connu un élargissement dans le courant de l'année 2012 dans le traitement des « *thromboses veineuses profondes* » notamment.

La comparaison avec celle de la DIGOXINE® montre que la monographie du XARELTO® est environ double en taille (cinq colonnes contre neuf colonnes) : ici encore, cela est le fait des rubriques effets indésirables et de la pharmacodynamie, dans lesquels les résultats d'études menées lors des essais cliniques sont inclus.

Si l'on prend les mêmes catégories en relation avec le risque que pour l'ENBREL®, elles représentent environ 70% du volume d'écriture de la monographie du XARELTO® (45% pour celle du DOLIPRANE® pour rappel).

3.3.2.3.3. MULTAQ® (Annexe 2.10)

- **2012**

Son principe actif est la Dronédarone, substance de la même classe pharmacologique que l'amiodarone mise sur le marché avant les années 2000.

Cette monographie est intéressante à analyser dans la mesure où ce médicament s'est vu retiré de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux relativement tôt (1^{er} janvier 2012) par rapport à sa mise sur le marché (26 novembre 2009).

En taille, elle s'étend sur un peu plus de dix colonnes. Ici, les catégories de mise en garde, de pharmacodynamie et surtout des interactions médicamenteuses représentent la majeure partie du texte

De la même manière, les rubriques en relation avec le risque représentent 90% de la monographie du MULTAQ® (45% pour celle du DOLIPRANE®).

Les monographies de ces trois dernières spécialités permettent d'appréhender le niveau d'exigence et de garantie visant à un **meilleur niveau de sécurité** que doivent respecter les laboratoires pharmaceutiques à l'occasion de la mise sur le marché de nouveautés thérapeutiques dans le cadre actuel.

Car tout médicament est « nouveau » lors de sa sortie, mais cet évènement dépend très étroitement du contexte réglementaire en vigueur à ce moment, contexte dépendant lui-même assez largement du passé plus ou moins immédiat.

Que cela concerne un médicament biologique, l'ENBREL®, ou un médicament issu de la chimie « traditionnelle » comme le XARELTO®, leurs RCP (dans la forme et le contenu) peuvent être considérés comme sans commune mesure par rapport à ceux des médicaments qui étaient les nouveautés des années 1960 décrites précédemment, et bien plus encore pour d'autres plus anciens.

Ce qui est remarquable dans cette vision « nouvelle » du RCP est la volonté de faire figurer dans le texte les résultats de certaines (ou de la totalité) des études cliniques qui amènent à l'obtention de l'AMM.

Il est permis de s'interroger pour savoir si ces inclusions relèvent d'une préoccupation légitime pour augmenter le niveau de l'information apportée aux professionnels de santé sur des médicaments dont le maniement est des plus délicat en fonction d'indications très précises (mais pas toujours autant qu'il n'y paraît), de marges thérapeutiques très étroites, d'effets secondaires redoutables et fréquents... etc.

Ou, s'il s'agit d'une sorte de précaution juridique en « amont » pour le laboratoire fabricant qui se protégerait ainsi en fournissant les seules données disponibles (mais limitées) qui sont celles résultant des essais cliniques, sous entendant toutes les incertitudes qui sont liées à l'usage de ces médicaments surtout en début de commercialisation, avant que la pharmacovigilance ne précise « en aval » beaucoup d'éléments liés à l'utilisation en réel. Par contre cela augmenterait, au moins au niveau du raisonnement, la responsabilité du prescripteur, rendant son choix plus « aléatoire ».

A moins qu'il ne s'agisse encore de la généralisation à plusieurs pays des exigences, en termes d'information des professionnels de santé et /ou du public, en vigueur dans certains états européens et pas dans d'autres, généralisation motivée par l'emploi du même produit sur différents **marchés de « culture sécuritaire » différente.**

Quoi qu'il en soit, cette pratique nouvelle, en alourdissant considérablement le texte des RCP, ne simplifie pas la prise en compte de son contenu pour les professionnels de santé, mais aussi maintenant du public, qui ont besoin au quotidien d'un référentiel concis et précis pour sécuriser leur exercice ou leur « consommation ». Il ne semble pas qu'il appartienne aux premiers de devoir interpréter, dans leur pratique quotidienne, des données qui ne concernent en fait que les experts missionnés dans le cadre de la procédure d'AMM.

Même si l'on comprend les raisons qui motivent les autorités pour faire figurer de plus en plus d'informations dans le texte des RCP, ces nouvelles rédactions risquent de lui faire perdre le caractère de référentiel de pratique qu'elles-mêmes ont mis si longtemps à imposer dans le contexte de la pratique médicale au sens large, ce qui serait un effet des plus regrettable.

3.4. Retour sur un siècle dans la vision sanitaire du médicament, au travers de l'analyse de certaines monographies du Dictionnaire VIDAL®

Cela fait tout juste cent ans que le premier dictionnaire des spécialités pharmaceutiques a vu le jour en ayant pour but de constituer une référence d'informations à destination du professionnel de santé.

Même s'il ressemblait plus à son origine à un recueil d'affiches publicitaires au service des laboratoires fabricants, il doit aussi être considéré comme une représentation fidèle de l'image que l'on se faisait du médicament au début du siècle.

3.4.1. Les maladies

Il faut parler d'un contexte différent pour ce qui est de l'approche même de la notion de maladie : les maux dont souffraient les patients n'étaient pas tous les mêmes qu'aujourd'hui, conséquence d'une espérance de vie différente, d'une connaissance plus lacunaire de la médecine, de moyens techniques considérablement moindres, d'actions préventives moins marquées que de nos jours, d'une façon de vivre radicalement différente.

Il est possible montrer ces différences d'approche au travers de la classification des médicaments située à la fin et maintenant au début du dictionnaire qui range les médicaments en fonction de leur organe d'action, de leur maladie cible ou de leurs propriétés. Le nombre respectif des items de classement sont aussi sans aucune mesure.

Les médicaments pour le « **cœur** » des versions anciennes sont peu nombreux en regard de tout l'éventail chimique dont on dispose aujourd'hui pour le **système cardiovasculaire**, tandis ce que les médicaments disponibles contre la « **tuberculose** » étaient très nombreux et qu'ils le sont bien moins aujourd'hui dans la catégorie des anti infectieux.

Il est également possible de constater une difficulté de classement quant aux propriétés de certaines spécialités dans les éditions anciennes : la PEPTONE BYLA[®], dont le nom figure dans la classe « *Tuberculose* », ne mentionne pourtant pas d'action sur cette pathologie dans sa monographie ; en effet, ses indications sont le suivant « *traitement de la dénutrition et des affections des voies digestives, anémies, cachexies, etc.* ». Ainsi pouvons-nous supposer que la mention « *etc.* » doit contenir la tuberculose comme maladie cible de la spécialité à cause de ses répercussions importantes sur l'état général du sujet atteint.

3.4.2. Les indications « anciennes »

Tout d'abord, il est intéressant d'observer le grand nombre d'indications thérapeutiques revendiquées par beaucoup de spécialités.

Par exemple l'IBOGAINE[®], substance extraite de l'iboga, *Tabernanthe iboga*, est connue pour son activité psychique. Les indications en sont « *Neurasthénie, faiblesse, surmenage, dépression nerveuse, atonie musculaire, grippe, convalescence, anémie cérébrale, impuissance.* »

De nombreuses monographies sont quant à elles plus réduites en nombre mais n'en sont pas moins plus évasives, englobant une quantité supposée de pathologies dans un nombre réduit de mots : ainsi nous pouvons lire dans certaines rubriques d'indications « *Toutes celles de...* », sans qu'il n'y ait forcément d'explication précisant ces indications.

La monographie du PERHYDROL-MERCK[®] fait mention des indications de son produit de cette manière : « *Toutes les indications de l'eau oxygénée en général* » ;

Plus encore il n'est pas rare de lire, en plus d'une grande quantité d'indications sans forcément de rapport entre elles, à la fin de la liste l'annotation « *etc* », soulevant une ambiguïté certaine sur le périmètre d'utilisation du médicament.

Celle de l'EXO-PULMINE BYLA[®] décrit les indications du produit : « *pneumonies, bronchites, tuberculose, etc.* »

La monographie de la PANUTRINE[®] (huile de foie de morue sous une forme poudre), illustre ces trois notions. La catégorie « indications » s'écrit : « *Toutes celles de l'huile de foie de morue : scrofule, rachitisme, tuberculose, maladies de la peau, débilité, syphilis, maladies de la peau, phtisie pulmonaire, etc.* »

Il s'agit là certainement d'association d'idées entre l'action connue (ou supposée) d'une substance avec un certain nombre de situations cliniques dans lesquelles elle pourrait être utilisée parce que ces états pathologiques ont quelque chose en commun au moins au plan intellectuel. Beaucoup des monographies étudiées semblent procéder par ce raisonnement.

En revanche, il est régulier de ne pas trouver de chapitre relatif aux « indications » dans certaines monographies : les mentions sur les propriétés thérapeutiques sont parfois les seules pour juger dans quelle pathologie pourra être administré le médicament.

Dans de rares cas, les propriétés thérapeutiques n'y figurent même pas, comme dans celle de l'ADRENALINE CLIN[®] dans laquelle sont seulement décrites les formes et les doses disponibles.

Ces notions peuvent laisser penser que le laboratoire s'appuie sur les connaissances du prescripteur pour l'utilisation des substances (ou encore sur leur usage traditionnel et populaire encore très présent à ce moment où la majorité des substances utilisées proviennent de sources « naturelles » connues de tous depuis longtemps), et que les fiches pharmacologiques véhiculent des informations d'un autre ordre.

3.4.3. Vocabulaire utilisé

Le langage utilisé ne correspond pas toujours à celui en usage chez les professionnels de santé actuels. C'est plutôt le langage courant qui est employé au détriment d'un autre plus « scientifique ».

Dans la monographie des SIROPS HENRY MURE[®], les propriétés pharmacologiques se réclament « *anti-nerveuses* », et les indications thérapeutiques visent la « *fatigue cérébrale* ».

Celle de la spécialité VALERIANOSE[®] du Docteur GIGON présente certaines indications de la manière suivante : « *Palpitations* », « *Flatulences* », « *Enervements* ».

Celle de la spécialité RIBES NIGRUM BYLA[®] est un autre exemple : la substance est présentée comme « *puissant modificateur de la nutrition* ».

Le PEPTONATE DE FER ROBIN[®], « *véritable ferrugineux assimilable* », possède selon sa monographie plusieurs « *propriétés physiologiques et thérapeutiques : augmente la*

capacité respiratoire du sang, multiplie la richesse des hématies en hémoglobine et active les échanges. »

Dans le même registre, dans la classification située à la fin du dictionnaire, sont listés les médicaments agissant sur les « **nerfs** » et non pas le « **système nerveux** ».

3.4.4. La notion du risque

Au sein de l'édition du dictionnaire de 1914, il n'est constaté aucune mention en rapport avec des contre-indications, des effets indésirables, des précautions d'emploi.

Au contraire, beaucoup de laboratoires évoquent l'innocuité de leurs produits au regard de la concurrence, ce qui risque de se révéler potentiellement toxique. Il est très rare de trouver une monographie mettant en garde contre une dangerosité quelconque.

Ainsi, pour reprendre l'exemple de la monographie du PEPTONATE DE FER ROBIN[®], on peut constater que la spécialité « *ne produit ni constipation, ni diarrhée, ne nécessite aucun travail digestif, et ne provoque jamais la pesanteur d'estomac* ».

La spécialité SEKTAL GREMY[®], à base de camphre, peut se prévaloir quant à elle d'une « *Tolérance parfaite* » selon sa monographie.

De plus, certains mots et expressions relevant d'un registre publicitaire sont très nombreux au sein des monographies. Ils sont valorisants, concurrentiels et donc rassurants.

Dans celle de l'URASEPTINE ROGIER[®], les propriétés qualifient la spécialité d'« *antiseptique urinaire par excellence* ».

4. Le contrôle de l'information et de la promotion des médicaments

La fabrication des spécialités pharmaceutiques est réalisée dans un établissement industriel : s'agissant d'un modèle privé reposant sur les mêmes mécanismes qu'une autre industrie, l'entreprise pharmaceutique doit générer du profit pour être viable, en diffusant et en commercialisant d'anciens ou de nouveaux médicaments. Pour parvenir à des objectifs de vente permettant la croissance et/ou la survie de l'entreprise, la communication publicitaire est un outil qui a fait largement ses preuves.

Mais, lorsque le produit vendu est un médicament, la réglementation autour de sa publicité est très précise et peu permissive, à cause du statut très particulier de produit de santé.

De plus, par le grand nombre de molécules actives dans le domaine thérapeutique et le nombre de présentations sous lesquelles elles peuvent se présenter, l'information apparaît là comme une opportunité pour permettre au professionnel de santé de se tenir à jour et d'en mémoriser rapidement les nouveautés.

4.1. Définition de la publicité pharmaceutique

Selon l'article L. 5122-1 du Code de la Santé Publique,

« 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 ». ^[64]

Il en existe deux types, très réglementés aujourd'hui :

- **une publicité adressée au professionnel de santé** : dans ce premier cas, l'approche se doit d'être rationnelle, logique et scientifique. Elle doit aujourd'hui suivre et puiser ses informations dans le RCP de la spécialité concernée ;
- **une publicité visant le « grand public »** : elle peut être ici bien différente pour atteindre une cible qui n'a pas forcément de connaissances étendues relatives aux médicaments.

Le message peut donc être beaucoup plus symbolique pour atteindre l'inconscient du public.

La publicité en faveur du médicament est d'ailleurs un moyen privilégié de diffusion d'informations auprès des personnes habilitées à les prescrire et à les délivrer. Mais, ce vecteur utilisé par l'industrie pharmaceutique se doit de considérer le contexte de Santé Publique en favorisant le bon usage du médicament conformément aux recommandations de l'ANSM. ^[29]

4.1.1. Naissance et évolution de la réglementation

4.1.1.1. Loi du 11 septembre 1941

Le patient peut être victime d'une maladie, d'un traitement, mais aussi d'un matraquage publicitaire de toutes sortes modulant son espoir ou son désespoir. Les pouvoirs publics étant conscients des dérives qu'elle peut représenter dans ce cas, c'est la première forme de publicité qui sera réglementée.

L'article 17 confirme le **caractère libre** de toute publicité auprès du public, « *lorsqu'elle mentionne exclusivement le nom et la composition du produit, celui du pharmacien fabricant, ses titres universitaires et son adresse* ».

Toute autre information est interdite.

Elle est en revanche **libre si elle est destinée au professionnel de santé**, tant que ne rentre pas en compte tout objet publicitaire ou avantage matériel de quelque nature que ce soit provenant du pharmacien fabricant, ce qui est très proche de certaines des dispositions actuelles réglementant les relations entre les industriels de la pharmacie et les praticiens. ^[65]

4.1.1.2. Décret du 14 mars 1963

Ce texte oblige à l'**obtention d'un Visa** après un avis de la Commission de la Publicité avant toute diffusion d'une publicité pharmaceutique **destinée au public**.

Cette dernière en est **dispensée** si elle ne comporte que certaines informations :

- Le prix de vente ;
- La posologie ;
- Les indications thérapeutiques et les éventuelles contre-indications.

L'addition de toute indication supplémentaire entraîne la nécessité d'obtention du visa précédemment cité, et donc d'un contrôle préalable.

En ce qui concerne la publicité auprès des **professionnels de santé**, un **VISA PUBLICITAIRE** est aussi nécessaire pour sa diffusion, **sauf si elle comporte au moins la série d'informations suivante** :

- Le nom du médicament ;
- Le nom et l'adresse du fabricant ;
- La formule complète ou limitée aux principes actifs ;
- Le prix de vente au public ;
- Les indications et contre-indications ;
- Le mode d'emploi et la posologie.

A contrario de la publicité à destination du public, l'addition d'autres mentions est libre pour celle destinée aux professionnels de santé.

Le but est de faire diffuser aux professionnels de santé, en même temps que la publicité elle-même, un minimum d'informations validées par les Instances publiques. ^[66]

4.1.1.3. Décret du 24 mai 1968

Il renforce le précédent texte dans le cadre de la publicité auprès des professionnels de santé, en augmentant le nombre d'informations nécessaires pour une dispense de l'obtention du visa.

Sont ajoutés :

- à la formule l'obligation de renseigner sur les principes actifs et leurs doses respectives ;
- le classement de la spécialité au regard du régime des substances vénéneuses ;
- les mentions imposées par la décision d'Octroi de l'autorisation de mise sur le marché ;
- le numéro d'autorisation de mise sur le marché ;
- la classe pharmacologique ;
- les effets secondaires ;
- les phénomènes toxiques et accidents d'intolérance possibles ;
- les risques d'accoutumance et de tolérance ;
- le mode de surveillance du malade pour déceler les accidents éventuels.

Malgré la dispense de visa, la publicité doit faire l'objet d'un dépôt en double exemplaire auprès du Ministère des Affaires Sociales préalablement à leur diffusion. ^[67]

4.1.1.4. Décret du 24 août 1976

Il va, d'une part, servir de base à la création de la « Commission Alexandre », (dont le rôle et les missions sont envisagés à la suite), et d'autre part ajouter certaines obligations pour l'industriel voulant faire connaître sa spécialité pharmaceutique.

Tout d'abord, pour **dispenser** le laboratoire fabricant d'un **visa de publicité**, certaines informations doivent être plus nombreuses par rapport à celles précédemment citées, afin que le professionnel de santé soit mieux informé que par le passé sur le bon usage du médicament.

Certaines doivent d'ailleurs gagner en précision. C'est le cas de :

- La rubrique de la classe pharmacologique doit à présent énumérer les propriétés pharmacologiques principales ;
- Celle des effets indésirables se voit ajoutée des interactions médicamenteuses éventuelles.

Certaines informations doivent apparaître en plus si la décision d'AMM les impose.

De plus, les textes et documents publicitaires ou d'informations, comme par exemple ceux des dictionnaires, doivent obligatoirement faire l'objet d'un dépôt auprès du Ministère de la Santé, en vue d'un **contrôle préalable** à la diffusion, notion qui s'ajoute aux dispositions instituées par les textes précédents.

Enfin, toute présentation orale d'une spécialité pharmaceutique, notamment par l'intermédiaire d'une visite médicale chez le professionnel de santé, doit être accompagnée de la fiche signalétique agréée par le Ministre chargé de la Santé. ^[52]

4.1.1.5. Décret du 22 septembre 1987

Il instaure une procédure de **contrôle a priori** pour les publicités destinées au **grand public**. Elle est tout d'abord réservée aux produits qui ne sont pas soumis à une prescription médicale et qui ne sont pas remboursés par les organismes d'assurance maladie. Un **visa** de publicité permettra sa diffusion.

A contrario, le décret supprime le contrôle a priori dans le cadre de la publicité destinée au professionnel de santé, au profit d'un contrôle a posteriori.

Ce type de procédure est décidé après concertation entre les industriels et l'AFSSaPS sur la base de trois constatations :

- Les délais d'évaluation *a priori* de ces dossiers étaient trop longs ;
- Les destinataires de ces publicités, du fait de leur formation médicale, sont plus à même de se faire une idée personnelle du produit indépendamment du contenu de la publicité et ce, à la différence du grand public ;
- Ce contrôle *a posteriori* implique une responsabilisation des industriels vis-à-vis de leur communication et un respect de leur liberté d'expression. ^[68]

De plus, il est mentionné qu'au-delà des informations nécessaires pour ne pas amputer le prescripteur ou le dispensateur d'un renseignement nécessaire au bon usage de la spécialité, la publicité doit être en conformité avec le contenu du RCP, document créé deux ans auparavant. ^[69]

4.1.1.6. Directive européenne 92/28/CEE

Elle précise le cadre réglementaire de la publicité relative aux médicaments en définissant principalement :

- le champ d'application ;
- la notion de « publicité grand public », en énonçant notamment ce qui peut, ce qui doit et surtout ce qui ne doit pas apparaître dans les informations ;
- la notion de publicité destinée aux professionnels de santé, en précisant les limites à ne pas franchir dans leurs relations ;
- le principe de double contrôle par les industriels et par un organisme de tutelle. ^[70]

4.1.1.7. Loi du 18 janvier 1994

Elle correspond à une transposition en Droit français de la Directive 92/28/CEE. ^[71]

4.1.1.8. Décret du 14 juin 1996

Les modalités de **contrôle *a posteriori*** de la publicité médicale ont été renforcées par ce texte en intégrant les dispositions réglementaires de la Directive 92/28/CEE relative à la publicité.

Il introduit certains éléments novateurs portant notamment sur :

- l'extension du champ d'application du contrôle à de nouveaux supports publicitaires ;

- la promotion du bon usage du médicament par la remise de certains avis de la Commission de la Transparence lors de la présentation verbale de médicaments aux professionnels de santé ;
- l'aménagement des règles de fonctionnement de la Commission chargée du contrôle de la publicité et de la diffusion de recommandations sur le bon usage des médicaments.

Le RCP doit à présent être toujours remis lors de la présentation verbale d'un produit pharmaceutique.

Par ailleurs, les informations nécessaires devant apparaître dans toute publicité pharmaceutique sont désormais plus nombreuses et doivent être à jour, vérifiables et suffisamment complètes. ^[72]

4.1.1.9. Décret du 9 mai 2012

Ce texte s'inscrit dans le contexte réglementaire qui a fait suite à l'affaire MEDIATOR®.

Il est d'ailleurs pris pour l'application de l'article 29 de la Loi du 29 décembre 2011 que l'on a cité dans la première partie.

Le changement majeur correspond à la mise en place d'un **contrôle a priori** pour les publicités à destination des **professionnels de santé**, comme celle à destination du grand public, par une demande de **visa publicitaire** préalable.

Avec ce nouveau texte, l'Etat revient en arrière dans un principe de réglementation qui avait été aboli plus de vingt auparavant. En effet, le Décret du 22 septembre 1987 était la résultante d'un débat et une relation de confiance entre les industriels et les pouvoirs publics, instaurant un contrôle *a posteriori* de la diffusion d'une publicité.

Revenant *a priori*, il traduit certainement une volonté de maîtrise accrue de la part des pouvoirs publics dans le contrôle des inter-relations entre les industriels du domaine de la Santé et les opérateurs que sont les praticiens de ce domaine. ^[73]

4.2. La Commission de contrôle des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques

Si certaines campagnes publicitaires peuvent présenter un produit comme meilleur par rapport à un concurrent, d'autres ont pour but en revanche d'élargir le public pour un

développement du marché en créant une demande accrue autour d'un produit et d'étendre sa vente et donc sa consommation.

Dans le cas du médicament, cette dernière technique est susceptible de poser un problème d'ordre éthique tout d'abord, ensuite de sécurité sanitaire si le produit se révèle toxique (à dose normale ou en usage abusif) ou inefficace.

Une certaine banalisation des médicaments peut survenir dans l'opinion publique à cause de campagnes publicitaires efficaces qui auraient vanté les mérites d'un produit sans en rappeler les risques, la publicité pouvant ne retenir que les avantages sans faire mention des inconvénients.

4.2.1. Pourquoi une commission ?

En étudiant les monographies de quelques spécialités pharmaceutiques « anciennes », au travers de leurs monographies présentes dans les éditions du Dictionnaire VIDAL® entre 1914 et 1952, la pratique actuelle ne pourrait y voir qu'une certaine « légèreté » quant aux informations « médicales » qui y figuraient.

A titre d'exemples dans l'édition de 1914 :

- LYSOL®, « *antiseptique non toxique, le plus sûr, le moins cher* » ;
- HEROÏNE VICARIO®, « *antidyspnéique, calme remarquablement la toux* » ;
- PIPERAZINE MIDY®, « *le plus actif des remèdes à prescrire dans les manifestations de l'Arthritisme et de l'Uricémie, Goutte, Rhumatisme, Gravelle, Calculs, Coliques hépatiques et néphrétiques, Sciaticque, Artériosclérose, Eczéma, Diabète.* » ;
- THIOCOL ROCHE®, auquel il est associé un « **Avis très important.** - *Pour éviter toute substitution inactive et même toxique, il importe de bien spécifier toujours : Comprimés de Thiocol Roche®.* »

Même après la première Loi du 11 septembre 1941 réglementant la publicité auprès du public pour les médicaments, l'édition de 1952 reste toujours, mais dans une moindre mesure, une vitrine des arguments avancés par les industriels pour se démarquer de la concurrence.

Ainsi, les médecins pouvaient lire dans les monographies :

- « *Les bains d'œil au CLEAROL® calment, décongestionnent et soulagent toujours* » ;
- « *Sédation rapide et spectaculaire des syndromes douloureux dus à l'hyperacidité* » pour la PECTINE KAOLINEE CLAUDE® ;

- « *RHOCYA® est un sclérolytique d'une remarquable tolérance* ».

Toute formulation, discrète ou non, était une occasion de mettre en avant le médicament. « Embellissement » du produit, omission des problèmes pouvant y être liés... beaucoup de moyens étaient mis en place pour lutter contre la concurrence. ^{[53], [74]}

L'OVP (présentée et commentée dans la troisième partie) est, dès sa création, une société privée, en partie financée par les annonceurs.

Le Dictionnaire VIDAL® fonctionne toujours sur ce même mode, mais dans un cadre fonctionnel et réglementaire très différent ; à ce jour, il constitue un support d'informations concernant certains médicaments **choisis par les laboratoires fabricants** et sa publication repose sur des contrats d'insertion et de diffusion conclus avec un éditeur privé.

Chaque laboratoire s'acquitte d'un paiement pour un « emplacement publicitaire », terme utilisé dans son acceptation la plus stricte dans le sens d'une **action publicitaire** informant sur le médicament.

Mais elle est bien différente du sens que lui donne un ouvrage « classique ». Le Dictionnaire « Robert » définit la publicité :

« L'Art d'exercer une action psychologique sur le public à des fins commerciales ».

Celle relative à la publicité pharmaceutique proposée par le Code de la Santé Publique (article L. 5122-1) étudiée plus haut n'a pas la même portée, loin de là, puisqu'il s'agit d'un acte réalisé dans un cadre très strict, dans la mesure où, selon la réglementation, l'industriel ne doit prendre ses informations que dans le texte des RCP dans leur dernière écriture.

Par conséquent, l'éditeur ne peut proposer que cette même information. ^[32]

L'étude développée dans la troisième partie relative à l'évolution du contenu des monographies de certains « médicaments traceurs » montre que la publicité était toujours plus ou moins présente, sous des formes plus ou moins assumées, jusqu'à ce que la « Commission Alexandre » révise une à une les monographies pour n'en retenir que les informations les plus pertinentes.

4.2.2. Création de la Commission Alexandre

Par arrêté du 26 mai 1976, madame Simone VEIL, ministre de la Santé, crée la Commission de révision des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques nommée ensuite

« Commission ALEXANDRE » du nom de son président, monsieur le professeur Jean-Michel ALEXANDRE. ^[75]

Elle rassemble quatre-vingts membres, appartenant au secteur hospitalo-universitaire chargés de réviser et de valider les monographies insérées dans les ouvrages en usage à ce moment, au cours d'un examen pluridisciplinaire de chacune d'entre elles.

La Commission vise à une information rigoureuse objective et actualisée et les monographies sont par la suite **approuvées** par le Ministre chargé de la Santé.

Le but du travail est clair : promouvoir une information sur le médicament plutôt que de promouvoir l'efficacité d'un médicament.

Elles commencent à être révisées progressivement, et celles qui ont fait l'objet de l'examen sont signalées par une « étoile millésimée » attachée au nom de la spécialité pharmaceutique.

Les premiers textes revus remontent à 1979 et leur nombre ne cesse de croître d'année en année, si bien qu'aujourd'hui, tous ont été révisés. On peut noter que cette étoile n'a jamais disparu et ce signe officialise encore aujourd'hui la validité de l'information.

En ce sens, le Dictionnaire VIDAL[®] a gagné un incontestable caractère d'ouvrage de référence.

La rédaction des monographies se doit de respecter les règles organisant la nature des informations normalement portées dans un dictionnaire de spécialités pharmaceutiques.

L'exemple du libellé des indications

Il tient compte du niveau connu d'efficacité d'une spécialité pharmaceutique pour une bonne information des corps médical et pharmaceutique.

A partir de 1979 les indications thérapeutiques sont :

- portées directement sans mention particulière lorsque leur efficacité est communément reconnue et/ou démontrée par des essais contrôlés conforme à la nouvelle réglementation ;
- précédées de « *utilisé dans...* » ou de « *en l'absence d'activité spécifique actuellement démontrée, utilisé comme...* » lorsqu'il s'agit de spécialités dont l'activité

spécifique reste à établir dans l'état des connaissances, bien que leur utilisation corresponde à des habitudes de prescription ou d'automédication. ^[32]

4.2.3. Disparition de la « Commission Alexandre »

La Commission Alexandre est supprimée par l'arrêté ministériel du 11 février 1988 paru dans le Journal Officiel du 23 février 1988 :

« Art. 1^{er}. – L'arrêté du 26 mai 1976 relatif à la commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques destinés au corps médical est abrogé. » ^[76]

Le travail consistant à contrôler les monographies et à assurer la qualité et l'homogénéité de l'information relative au médicament est dès lors confié aux experts en charge de l'AMM. ^[50]

La Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché assure toujours la vérification des données scientifiques aboutissant suivant les cas, à la rédaction de RCP en première intention ou pour ceux révisés ou actualisés, grâce notamment aux constats et études émanant de la pharmacovigilance. ^[32]

4.3. Exemples de publicités anciennes destinées au « grand public »

Avant 1941, aucune réglementation spécifique ne vient interférer dans les actions publicitaires des laboratoires pharmaceutiques, et les branches commerciales des laboratoires redoublaient d'ingéniosité pour élaborer des publicités, similaires à celles que l'on peut voir aujourd'hui pour des produits de la vie courante, en empruntant par exemple des images et des situations de la vie quotidienne du « consommateur » pour mieux le convaincre.

4.3.1. Le JUBOL®

C'est un exemple très marquant tellement le décalage est grand avec la réglementation actuelle.

Il s'agit d'un médicament du début du XX^{ème} siècle qui bénéficiait d'une publicité pouvant être qualifiée de bruyante et marquante.

Proposé comme un « *ré-éducateur de l'intestin* », le JUBOL® (Figure n°10), du nom de son créateur le Dr JUBOL, est un médicament laxatif « *rationnel* », « *rééduquant l'intestin* » par une « *cure de six mois* ».



Figure 10 : Présentation de la spécialité JUBOL®

Il fut l'objet de grandes campagnes publicitaires dont plusieurs affiches, tracts, ou encarts dans les journaux font l'apologie dans le traitement de la constipation.

La première affiche (Figure n°11) est de loin la plus révélatrice des méthodes pour vendre le produit. Il s'agit d'une publicité publiée dans le DIMANCHE ILLUSTRÉ du 21 juin 1914. [77]

JUBOL rééduque l'INTESTIN



Le constipé est méchant, envieux, jaloux, soupçonneux, coléreux. Il n'a pas d'amis et échoue dans ses affaires. L'homme qui prend du JUBOL est heureux, son visage épanoui reflète la bonne santé physique et morale. C'est un être sain, son humeur enjouée, sa réputation de bon vivant et de brave homme lui attirent la sympathie de tous et l'estime générale; il réussit dans la vie et tout le monde a confiance en lui et en sa destinée. Mais le constipé (et tous, nous sommes des constipés inconscients, car, ainsi que le révèlent les rayons X, notre intestin renferme toujours des matières qui s'attardent), le constipé peut changer sa vie, retrouver la joie de vivre, la santé et le bonheur en se jubolisant l'intestin.

COMMUNICATIONS :
Académie des Sciences (25 juin 1907).
Académie de Médecine (21 décembre 1908).

LA JUBOLISATION DE L'INTESTIN GUÉRIT :

Constipation, Entérite, Vertiges, Aigreurs, Pituites, Étourdissements, Ballonnement du Ventre, Mauvaise digestion, Gaz, Hémorroïdes, Glaires, Migraines, Sommeil agité, Insomnies, Langue chargée, pâteuse, Fatigue, Tristesse, Haleine mauvaise, Teint jaune, Clous, Boutons à la peau.

Méfiez-vous des Constipés !

Je me souviendrai longtemps d'un mot qui me fut dit un jour, voici déjà quelques années, par un haut, un très haut fonctionnaire de la République, à l'issue d'une longue conversation où il avait été question de la sécurité du pays.

Oh! ce n'est pas ce qui s'appelle un mot historique. Mais il n'en a pas moins sa portée biologique et même sociale. Le voici, en demeure, dans son ingénuité savoureuse :

— *Méfiez-vous des constipés !*

La formule est peut-être sévère. Mais combien elle est juste! Il ne faudrait avoir jamais vécu dans le commerce des hommes pour s'y méprendre.

Regardez autour de vous, interrogez vos souverains, cherchez la cause profonde de mille malheurs, de mille froissements dont vous avez personnellement souffert ou vu souffrir les autres, et vous aurez tôt fait de vous rendre compte de tout ce que, dans la bouche d'un homme dont les digestions devaient être heureuses, cette boutade synthétise d'objectif et de réel. Par le fait, les constipés habituels finissent inévitablement par devenir des mauvais coucheurs, des pessimistes et des esprits faux.

On accuse généralement la grande dévotion, et, dans une certaine mesure, l'on n'a pas tort. L'homme moderne est souvent peu ou prou neurasthénique. Mais, neuf fois sur dix, c'est uniquement parce que ses pauvres nerfs balagnent et macèrent dans un plasma pollué par le poison que régurgite l'estomac cacochyme, et qui avahit toute l'économie.

Sans doute, on peut remédier à cette intoxication en court-circuit en refaisant au malade un sang neuf et pur : l'opothérapie sanguine est la pour ça. Mais, si le poison persiste, si l'intestin s'obstine à ne plus vouloir rien savoir, l'histochimie ne tardera guère à recommencer.

Le meilleur, ou plutôt l'essentiel, en pareil cas, c'est, tout d'abord, de vaincre les résistances de l'intestin, c'est de le rééduquer de telle façon que son fonctionnement mécanique et son activité chimique reprennent spontanément leur automatisme normal. Comment obtenir ce résultat? Point n'est besoin d'être grand clerc en matière de physiologie pour comprendre qu'il faut, d'une part, réveiller le péristaltisme de l'intestin, et, d'autre part, réamorcer les sécrétions. Or, tel est précisément l'effet du Jubol, qui se rajoute à l'action chimique des extraits biliaires et des extraits glandulaires l'action distensive et lubrifiante de l'œuf et foisonnant agar-agar. C'est comme si l'on promenait le long du tube digestif une éponge imprégnée des sucs que ses fibres, ses tuniques et ses glandes réclament pour se mettre en train...

Et voilà comment un médicament qui ne semblait avoir d'autre prétention que de discipliner les ventres récalcitres, peut également servir, le cas échéant, à discipliner les caractères et à restaurer entre les hommes la tolérance et la bonne humeur.

Dr BOWEN.

N. B. — On trouve le Jubol dans toutes les bonnes pharmacies et aux Établissements Chévalier, 225, boulevard Foyot, Paris. — La boîte, franco, 3 francs. La cure intégrale de médicaments de l'intestin et... de caractères (six boîtes), franco, 17 francs. Étranger, franco, 8 fr. 50 et 10 francs.

Soyez bon pour votre Intestin : JUBOLISEZ-LE

Figure 11 : Publicité pour la spécialité JUBOL® publiée dans le DIMANCHE ILLUSTRÉ du 21 juin 1914

Le texte décrit l'homme constipé de manière très négative : il est « *méchant, envieux, jaloux, soupçonneux, coléreux, [...] n'a pas d'amis et échoue dans les affaires* ».

En comparaison, l'homme prenant du JUBOL[®], se voit doté d'une « *réputation de bon vivant et de brave homme* », etc... Il apparaît sur l'illustration de l'affiche comme particulièrement jovial.

Par ailleurs, la phrase bien cachée « *Nous sommes tous des constipés inconscients* » montre bien que le produit ne se limite pas aux personnes qui en souffrent, mais à tous ceux qui n'en prennent pas, ce qui est un bon moyen d'étendre un marché sûrement déjà très profitable.

La dernière phrase de ce texte, qui crée le verbe « ***se juboliser*** », conclut parfaitement le raisonnement avec une formule tout à fait attractive qui est facile à retenir par son côté simple et amusant. Elle a de plus l'avantage d'ancrer le mot dans l'esprit du public, ce que recherche tout publicitaire quelle que soit l'époque considérée.

De plus, les indications suggèrent le grand potentiel du médicament qui peut couvrir un éventail énorme de pathologies, certaines même sans rapport avec la sphère digestive.

Parmi elles, l'indication « *gazs* » y figure, paradoxalement aux effets de l'agar-agar, présent dans la formule, susceptible de provoquer des flatulences à forte dose.

Un grand texte fait suite avec un titre explicite pour ternir l'image des personnes ne prenant pas du JUBOL[®] « *Méfiez-vous des constipés* ». Cette formulation démontre un raisonnement douteux.

D'autres publicités de ce même médicament sont présentes à la fin du mémoire (*Annexe 3.1*).

4.3.2. Le GLOBEOL[®]

Cette publicité date de 1915. Le texte contient la même « formule choc » et visiblement accrocheuse du verbe dérivé du nom de spécialité : « *Globéolisez-vous* ». (*Figure n°12*)

GLOBÉOL

**enrichit le sang,
abrège la
convalescence**



**Affaiblis
Anémiés
Tuberculeux
Neurasthéniques :
Globéolisez-vous.**

Le GLOBÉOL est le plus puissant régénérateur du sang. Extrait du sang vivant, provenant de jeunes chevaux vigoureux, sains et reposés, et contenant les hormones, les ferments vivants, les catalases et les oxydases, le GLOBÉOL augmente le nombre des globules rouges et leur richesse en hémoglobine, en métaux et en ferments. Le GLOBÉOL renferme des anticorps qui luttent efficacement contre les maladies infectieuses et particulièrement contre la tuberculose à laquelle le cheval est réfractaire. Sous son action, l'appétit renaît aussitôt et les couleurs repaissent. Le GLOBÉOL rend le sommeil et restaure très vite les forces. Un sang riche et généreux circule bientôt dans tout le corps et rétablit les organes malades et anémiés.

L'OPINION MÉDICALE :
 " Malgré tous les avantages que peut présenter la sérothérapie artificielle, dont on a parfois voulu faire une méthode capable de remplacer la transfusion sanguine elle-même, et ceci avec avantage, disait-on, malgré qu'il faille toujours avoir recours à elle au moins dans les cas urgents, nous ne croyons pas que la sérothérapie puisse donner, en une foule de cas, les résultats remarquables qu'on peut obtenir d'une cure prolongée de Globéol. En face d'un organisme à remonter, à revivifier, à refaire, c'est toujours à ce dernier que nous donnerons la préférence."
 D^r HECTOR GRASSET, licencié ès-sciences, lauréat de la Faculté de Médecine de Paris.

Établissements Chate-
lains, 2 rue de Valen-
tignen, Paris. Le fla-
con, 5 fr. 50; la cure
complète (4 flacons).
Envoi 1^{er} sur
demande. Pas d'envoi
en remboursement.

Figure 12 : Publicité de la spécialité GLOBEOL®

Le principe actif est extrait du sang de cheval, il est destiné à retrouver une certaine vigueur.

L'approche est ici moins caricaturale se voulant plus « scientifique » : un texte décrit l'action de la spécialité de manière vulgarisée « *enrichit le sang, abrège la convalescence* », tout en prenant soin également d'introduire des mots scientifiques impressionnants, tels que « *catalases, oxydases* ».

L'avis du « médecin » cité dans le texte atteste les bienfaits du médicament dans des termes élogieux.

D'autres publicités pour la même spécialité figurent à la fin du document (Annexe 3.2)

4.3.3. Grains de santé du Dr Franck®

Cette spécialité est plus ancienne que les autres présentées précédemment. (Figure n°13 et n°14)



Figure 13 : Boite des Grains de Santé du Dr Franck®



Figure 14 : Publicité pour les Grains de Santé du Dr Franck®

Un prospectus publicitaire datant de 1807 (sous le règne de Napoléon Ier) est présent à la fin du mémoire (Annexe 3.3).

Il en décrit les effets particulièrement rassurants sur la puissance du produit : « C'est le meilleur de tous les purgatifs ».

S'en suit un petit historique de la genèse du médicament ainsi que de ses bienfaits : « *Franck, professeur de médecine a remarqué que ceux à qui il l'a prescrit ont vécu très longtemps* ».

La notice comporte une lettre d'un médecin à un de ses confrères. Le Dr Reynes, qui se décrit lui-même d'une « *franchise accoutumée* », émet des doutes sur de nombreuses substances actives telles que le quinquina, le mercure et l'opium que l'on enjolive trop selon lui dans leurs applications thérapeutiques respectives. En revanche, il décrit les Grains de Santé du Dr Franck® comme procurant « *une purgation dont l'effet est le plus doux et le moins fatigant* ». Il le constate jour après jour quand il le prescrit à ses patients mais aussi et surtout quand il s'en administre. Il finit son discours par une anecdote : après un traitement « *un des premiers magistrats de la République [...] s'en est parfaitement bien trouvé dans une maladie chronique bilieuse* ».

(71)

4.3.4. L'ASPIRINE BAYER®

Cette spécialité figure dans le dictionnaire de 1963.

La publicité (*Figure n°15*) présente d'ailleurs un **contenu bien plus riche** en termes d'informations thérapeutiques **par rapport à la monographie** étudiée dans la troisième partie. (*Annexe 2.2.2, Photo n°14*)



Figure 15 : Publicité pour la spécialité ASPIRINE BAYER®

Par exemple, les « *Névralgies, maux de tête, douleurs dentaires, rhumatismes, grippe, etc...* » ne figurent pas dans les renseignements à disposition du prescripteur par la monographie.

4.3.5. Les Spécialités de la Maison BIGOT®

L'affiche publicitaire présente ici une série de spécialités créées par le laboratoire. (Figure n°16)

Spécialités de la Maison BIGOT

1^o SOLUTION BIGOT guérissant la Gale en Une heure

Seul médicament employé aujourd'hui pour la guérison de cette maladie. Sa réputation européenne, plus de 30 années de succès continus et la préférence qu'on accorde à ce traitement sur tous les autres, attestent sa réelle supériorité. Avec ce remède, en effet, on supprime les bains, les frictions nombreuses au savon noir et à la pomnade soufrée, puisqu'une seule lotion de ce liquide suffit, comme l'indique le mode d'emploi.

**2^o POUDRE FUMIGATOIRE BIGOT (antiasthmatique)
CIGARETTES ANTI-ASTHMATIQUES BIGOT**
(Contre l'Asthme, Oppression, Toux, etc.)

Une des vingt doses contenues dans chaque boîte, brûlant sur une soucoupe auprès du malade, calme à l'instant les accès d'asthme et d'oppression les plus rebelles.

3^o PILULES BIGOT, en proto-iodure de fer et beurre de cacao
(FORMULE PRÉSENTÉE PAR LUI À L'ACADÉMIE DE MÉDECINE)

A cause du beurre de cacao, ces Pilules, en présence du suc gastrique, se dissolvent lentement, sans irriter et sans troubler les fonctions de l'estomac comme se plaisent à l'affirmer les médecins qui les ont préconisées. Une couche de baume de tolu de l'épaisseur d'une bulle de savon, concourt à leur conservation extérieure. Elles sont prescrites à la dose de 2 à 6 par jour.

4^o INJECTION BIGOT, contre les fleurs blanches

Préparation prescrite par un grand nombre de médecins, dont la plupart reconnaissent avoir rendu à la santé des personnes qu'ils croyaient perdues.

5^o PÂTE PHOSPHORÉE BIGOT
Pour la destruction des Rats, Souris, Taupes, Mulots, etc.

V. BIGOT, — 104, R. WITTE

Figure 16 : Affiche publicitaire pour les spécialités de la maison BIGOT®

Par exemple, la « *solution BIGOT guérissant la gale en une heure* » dont les mérites sont corroborés dans le texte qui suit par une « *réputation européenne* » et une « *réelle supériorité* ».

L'injection BIGOT a « *rendu à la santé des personnes que les médecins croyaient perdus* ».

A noter que le cinquième produit n'a absolument rien d'un médicament, puisque proposé dans la destruction des nuisibles.

4.3.6. Les gouttes BONICOT®

Ce produit n'est pas à proprement parler une spécialité pharmaceutique censée guérir une maladie. Il s'agit en fait de gouttes que l'on injecte dans une cigarette afin d'en faire disparaître tous les inconvénients, notamment tous les produits toxiques ou rendant dépendants.

La publicité date ici de 1931. (Figure n°17)

L'ILLUSTRATION

ANNONCES - XXI

FUMEZ!

Fumez tant qu'il vous plaira : Grâce à BONICOT votre plaisir n'est plus l'ennemi de votre santé.

Deux gouttes de BONICOT injectées dans la cigarette ou le cigare, fixent 77,1% de la nicotine, 66,5% de la pyridine, 66,8% de l'ammoniaque, sans altérer l'arôme du tabac.

Ce résultat est confirmé par les expériences scientifiques faites dans les Laboratoires des Facultés de Paris, Vienne, Prague, Berlin et Zurich.

Vous éviterez tous les maux habituels aux fumeurs, et vous garderez aussi vos dents blanches par l'emploi régulier de

BONICOT

En vente dans les Pharmacies.
Le nécessaire : Frs. 24 — Le flacon de rechange : Frs 9.
Gros et renseignements 34, rue Taibout - Paris-9^e

Figure 17 : Publicité pour la spécialité BONICOT®

Elle démontre que les effets adverses du tabac ne sont pas ignorés déjà à cette époque. Ils sont ici contrés par addition de cette substance au sein de la cigarette pour ainsi pouvoir fumer sans compter ; « *Fumez tant qu'il vous plaira* » !

4.3.7. Les cigarettes de *Cannabis indica*

Les cigarettes présentées ici sont composées avec un produit classé comme stupéfiant de nos jours, mais à l'époque indiqué dans l'asthme. (Figure n°18)



Figure 18 : Publicité pour la spécialité Cigarettes de *Cannabis indica*®

Il se pourrait qu'une spécialité en contenant soit bientôt sur le marché français, le SATIVEX®, sous forme de spray buccal. Son utilisation serait très restreinte et surveillée par son statut de stupéfiant, et elle serait indiquée dans le traitement symptomatique de la spasticité liée à la sclérose en plaque.

4.3.8. Un exemple des dérives d'aujourd'hui

Internet est le vecteur de diffusion de nouvelles thérapeutiques douteuses, telle que l'exemple suivant (Figure n°19).

Le Minéral Miracle.com
Témoignages, actualités, conseils et traductions sur le MMS

Les Suppléments Minéraux Miraculeux
du 3^{ème} millénaire découverts par Jim Humble

L'ion de ClO_2 L'ion $HOCl$

Tout sur les MMS en Français !!!

Cette découverte peut sauver votre vie, ou celle d'une personne aimée !

C'est la réponse au SIDA-VIH, aux hépatites A B et C, au paludisme, aux herpès, acné, tuberculose, pneumonies, à la plupart des cancers et à beaucoup d'autres des pires maladies. C'est aussi votre allié au quotidien pour stopper les infections, gripes, rhumes, intoxications, champignons, pour soulager les brûlures, soigner les problèmes de peau et accélérer la cicatrisation, purifier l'eau, désinfecter une surface ou un linge, et bien d'autres choses encore ... *Depuis 2007, plus de 5 millions de personnes ont utilisé le MMS dans le monde, et plusieurs centaines de milliers l'utilisent activement chaque jour.*

>> Site approuvé par Jim Humble <<

Figure 19 : Capture d'écran du site internet <http://lemineralmiracle.com/>

Il s'agit d'une image capturée sur le site Internet <http://lemineralmiracle.com/>, qui met en avant une nouvelle « *découverte miracle* », du moins selon les auteurs du texte.

En reprenant une bonne partie des méthodes décrites ci-dessus et mises au goût du jour, une publicité moderne joue avec la crédulité, les espoirs et désespoirs d'un public qui pourrait avoir perdu confiance dans le système de santé.

Il s'agit d'une publicité moderne du « remède » telle qu'elle apparaissait dans les représentations du début du siècle. La première phrase du cadre illustre cette vision, « *Cette découverte [notion de nouveauté] peut sauver votre vie [notion de salut inespéré qui va jusqu'au miracle], ou celle d'une personne aimée [potentielle source d'un élargissement de marché].* »

Mêmes arguments relatifs à la consommation supposée, citée dans l'idée d'en faire un gage de sérieux et de notoriété, puisqu'il est écrit que « *cinq millions de personnes ont utilisé le MMS dans le monde et que plusieurs milliers l'utilisent activement chaque jour.* »^[78]

Conclusion : l'histoire se renouvelle-t-elle ?

L'ambition de ce travail était de montrer les difficiles et laborieux efforts entrepris par les pouvoirs publics, sur tout un siècle, pour réguler tant le médicament lui-même (en le faisant sortir de l'image du remède des âges anciens), que les éléments relatifs à son bon usage (dont le RCP est une composante majeure) ou ceux de sa promotion auprès du public et des professionnels de santé (dispositions nées du conflit entre le statut de produit industriel en quête de marché avec les impératifs de protection de la Santé Publique à laquelle ce produit peut porter préjudice).

Si la médecine utilise des substances inconnues il y a cent ans, certaines l'étaient à ce moment et le sont encore aujourd'hui, la Digitaline ou la Colchicine n'en étant que des exemples. Mais il est certain que l'encadrement dont les substances dangereuses font maintenant l'objet sécurise considérablement leur usage par rapport à celui qui en était fait dans le passé.

Le patient du XXI^{ème} siècle est certainement moins exposé (ou différemment car plus « surveillé ») que son arrière-grand-père.

Cet avantage, il le doit à des dispositions législatives toujours plus contraignantes à tous les niveaux, (fabrication, prescription, dispensation, administration, commerce, promotion... etc.), même si certaines d'entre elles sont prises dans le cadre tourmenté de crises sanitaires que la réglementation n'avait pas su prévoir (sans évoquer certains dévoiements de la pratique contournant ladite réglementation).

Sans remonter au début de la période historique retenue dans l'étude, n'est-il pas frappant de constater que la plupart des médicaments « phares » des quatre ou cinq décennies antérieures sont maintenant retirés du marché car leur rapport bénéfice-risque est jugé défavorable en termes de sécurité sanitaire. Il a été montré pour certaines d'entre-elles dans la troisième partie de cette thèse comment, au cours de la même période, leur environnement sanitaire s'est **modifié dans un sens restrictif**, dont la motivation n'était autre que de garantir au mieux la sécurité de l'utilisateur.

Les modifications successives de leur RCP n'en sont que l'image et l'outil.

Combien de millions de personnes traitées dans un passé encore récent avec des médicaments « vasodilatateurs », des extraits de Ginko Biloba, ou par des dérivés de l'ergot de seigle ne le seraient pas aujourd'hui, car il est probable, voire certain, **que ces médicaments n'obtiendraient pas leur autorisation de mise sur le marché ?**

Cette situation doit être mise au crédit des dispositions réglementaires qui savent évoluer en même temps que la pratique en prenant en compte les données acquises de la Science, et dans bien des cas aussi devancer les problèmes (qui n'en seront donc pas).

Pouvons-nous penser que la situation est maintenant suffisamment maîtrisée ?

Une crise sanitaire concernant un médicament est toujours à redouter, mais les contraintes actuelles et futures de cet environnement particulier devraient en limiter le nombre... **si l'on en reste au circuit « officiel » d'accès et d'usage de ces produits de l'industrie.**

Car, un nouvel espace vient de s'ouvrir à un commerce à distance, à la fois sécurisé comme dans le cadre du commerce électronique des médicaments possible en France depuis Juin 2013 à partir des officines de pharmacie, mais en même temps complètement incontrôlé en s'adressant tout simplement à d'autres sites d'approvisionnement (plus de la moitié des produits pharmaceutiques accessibles à partir d'Internet seraient des contrefaçons).

Ce même espace ressuscite le **remède**, et le « minéral miracle » cité ci-dessus n'en est qu'un exemple non représentatif, en lui donnant une dimension jamais atteinte auparavant puisque maintenant mondiale.

Pour la majorité du champ des produits de santé accessibles, légalement ou non, sur internet le « CONSOMMATEUR » est, hors des circuits légaux, définitivement seul guidé à la fois par son libre arbitre et ses capacités financières, quand ce n'est pas par sa naïveté.

Dans ce contexte, il semble bien difficile d'imaginer les mesures législatives et réglementaires pouvant être prise par les pouvoirs publics pour protéger la population, ce qui reste la finalité ultime de la démarche de **Santé Publique**, d'autant plus qu'à **titre individuel** chacun d'entre nous (ou presque) a accès à Internet, situation difficilement imaginable il y a peu de temps encore.

Le **remède** s'est effacé progressivement devant la réglementation ; cent ans furent nécessaires pour qu'il devienne un **médicament**, pour que la société des patients passe d'une situation sanitaire dominée par le caractère aléatoire de la thérapeutique (quand il ne s'agissait pas plus simplement de charlatanisme), à une autre dans lesquels les moyens mis en œuvre sont censés offrir le maximum de sécurité possible, même s'il subsistera toujours un risque.

Il est paradoxal de constater que ce point de maturation dans l'usage des produits de santé et du médicament plus particulièrement, (non encore ultime mais déjà satisfaisant si l'on ne considère l'évolution sur cinquante ans), se trouve subitement confronté en quelques brèves années à un espace qui l'annule dans tout son dispositif, et risque de renvoyer certains

patients / consommateurs à une situation plus ou moins dangereuse et non satisfaisante au plan sanitaire qui était celle de parents encore proches que certains pourraient encore connaître.

Références bibliographiques

[1] : LEFEBVRE A., *L'Europe, la santé et les crises sanitaires*. Actualité et dossier en santé publique, n°29 décembre 1999, p. 16 à 18.

[2] : Article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique.

[3] : Article L. 5111-2 du Code de la Santé Publique.

[4] : TROUVIN J-H., *L'évolution de l'expertise du médicament*. Les tribunes de la santé, n°27, 2010.

[5] : CHAVEAU S., *Genèse de la « sécurité sanitaire » ; les produits pharmaceutiques en France aux XIX^{ème} et XX^{ème} siècles*. Revue d'histoire moderne et contemporaine, n°51-2, p. 88-117, avril-juin 2004.

[6] : WAROLIN C., *Le remède secret en France jusqu'à son abolition en 1926*. Revue d'histoire de la pharmacie, 90^{ème} année, n°334, p. 229-238, 2002.

[7] : BONNEMAIN H., *Remèdes secrets*, revue d'histoire de la pharmacie, 89^{ème} année, n°332, p.471-476, 2001.

[8] : Loi du 21 germinal an XI, Bulletin des Lois, an XI, n°267, articles 32 et 36.

[9] : Ordonnance du Roi du 20 décembre 1820 qui établit à Paris pour tout le royaume, une Académie royale de médecine, [En ligne] disponible sur : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=570FE745C35FF3DA31FBFB036CF5FC0D.tpdjo07v_2?cidTexte=LEGITEXT000022563129&dateTexte=20130528. (consultée le 17 février 2014)

[10] : Loi du 15 juillet 1893 sur l'Assistance Médicale Gratuite.

[11] : Loi du 14 juillet 1905 sur les vieillards et incurables.

[12] : CLAPIER E., *Le Dictionnaire VIDAL des origines à nos jours*, Thèse d'exercice en médecine, Lyon : Université Claude Bernard, 1994, 65 pages.

[13] : Loi du 5 avril 1928, pour les salariés titulaires d'un contrat de travail, une assurance pour les risques maladie, maternité, invalidité, vieillesse et décès.

[14] : Article L. 5125-24 du Code de la Santé Publique.

[15] : LEFEBVRE T., *Le génie inventif des pharmaciens : brevets d'invention 1836-1852*. Revue d'histoire de la pharmacie, 82^{ème} année, n°302, p. 277-286, 1994.

[16] : Loi du 5 juillet 1844 sur les brevets d'invention site de l'organisation mondiale de la propriété intellectuelle.

- [17]** : LEMM, *Le brevet et la marque, deux précieux sésames*. [En ligne] Disponible sur : <http://www.leem.org/article/pourquoi-les-brevets>. (consultée le 17 février 2014)
- [18]** : CORIAT B., ORSI F., *Brevets pharmaceutiques, génériques et Santé Publique. Le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux*. [En ligne] Disponible sur : <http://economiepublique.revues.org/389>. (consultée le 17 février 2014)
- [19]** : HAURAY B., *Evaluation des médicaments, un enjeu politique*. Propos recueillis par MICHEL H., Revue Savoir/Agir n°16 p. 31-36, 2006
- [20]** : TEK C., *le Procès du « STALINON® » sera celui des spécialités pharmaceutiques*. Sciences et Vie 465, juin 1956.
- [21]** : ANONYME. *Un médicament peut toujours se révéler dangereux dans certaines circonstances*. Le Monde, p. 7, 8 juillet 1954.
- [22]** : Ordonnance du 4 février 1959 n°59-250 relative à la réforme de la fabrication des produits pharmaceutiques et à diverses modifications du code de la Santé Publique.
- [23]** : BONAHE C., *L'affaire du STALINON et ses Conséquences réglementaires, 1954-1959*. La revue du praticien, volume 57, p. 1501-1505, 15 septembre 2007.
- [24]** : ANONYME, *Thalidomide, 5000 à 10000 nouveau-nés avec malformations des membres*. Revue Prescrire, tome 32, n°358, p. 565-566, 2013.
- [25]** : Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Journal Officiel de la République Française (JORF) du 22 décembre 1988, p. 16032.
- [26]** : AFSSaPS, *Complications liées à l'exposition in utero au diéthylstilbestrol (DES) (Distilbène®, Stilboestrol-Borne®), Mise au point*. Juin 2011.
- [27]** : Directive 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, Journal Officiel des Communautés européennes n° L. 147 du 9 juin 1975, p. 13.
- [28]** : BENSADON A-C., MARIE E., MORELLE A., *Rapport définitif à propos de l'enquête MEDIATOR*. Inspection générale des affaires sociales. Janvier 2011, p.3 à p.17.
- [29]** : PIERREDON M., *Le résumé des caractéristiques du produit (R.C.P.) : son élaboration, son actualisation, son utilisation*. VIII^{ème} réunion de l'AMIP au Palais du Luxembourg, 3 décembre 1997.
- [30]** : Article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique.

[31] : Directive 2001/83/ CE du 6 novembre 2001, Journal Officiel des Communautés européennes n° L. 311 du 28 novembre 2001, p. 67.

[32] : GANDEL F., *Histoire du Dictionnaire VIDAL, évolution de la monographie de ses origines à nos jours*. Thèse d'exercice en pharmacie, Lyon : Université Claude Bernard, 2001, 267 pages.

[33] : Décret n°78-988 du 20 septembre 1978 modifiant, en application de directive de conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code de la Santé Publique (deuxième partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques.

[34] : Décret n°56-1197 du 26 novembre 1956 portant codification des règlements d'administration publique et des décrets en conseil d'Etat concernant la pharmacie. JORF du 6 octobre 1978, p. 3486.

[35] : Directive 83/570/CEE du Conseil du 26 octobre 1983 modifiant les Directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques. Journal officiel des Communautés européennes n° L. 332 du 28 novembre 1983, p. 0001-0010.

[36] : Décret n°94-19 du 5 janvier 1994 portant transposition de directives communautaires relatives à la pharmacie et au médicament et modifiant le Code de la Santé Publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). JORF n°7 du 9 janvier 1994, p. 557.

[37] : Décret n°2004-802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires) du code de la santé publique et modifiant certaines dispositions de ce code Les dispositions réglementaires des parties IV et V du Code de la Santé Publique font l'objet d'une publication spéciale annexée au Journal officiel de ce jour (voir à la fin du sommaire). JORF n°183 du 8 août 2004, p. 14150.

[38] : Arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique. JORF n°0107 du 7 mai 2008, p. 7681.

[39] : Directive 2001/83/ CE du 6 novembre 2001, Journal Officiel des Communautés européennes n° L. 311 du 28 novembre 2001, p. 67.

[40] : Arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique. JORF n°0261 du 9 novembre 2012, p. 17625.

[41] : Ordonnance no 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. JORF n°98 du 25 avril 1996, p. 6311.

[42] : Article L. 162-2-1 du Code la Sécurité Sociale.

[43] : Décret n°85-1216 du 30 octobre 1985 modifiant, en application de directive du conseil des communautés européennes, certaines dispositions du livre V du Code la Santé Publique (2ème partie) relatives aux spécialités pharmaceutiques. JORF du 21 novembre 1985, p. 13498.

[44] : Article R. 4127-8 du Code de la Santé Publique

[45] : Article R. 4127-40 du Code de la Santé Publique

[46] : Article R. 4127-32 du Code de la Santé Publique

[47] : Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé. JORF n°0090 du 16 avril 2011, p. 6687.

[48] : Décret n°2013-871 du 27 septembre 2013 relatif à la base de données administratives et scientifiques publique sur les traitements et le bon usage des produits de santé. JORF n°0227 du 29 septembre 2013, p. 16236.

[49] : Arrêté du 20 juin 2013 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments par voie électronique. JORF n°0144 du 23 juin 2013, p. 10446.

[50] : BARDELAY D., *Le Dictionnaire VIDAL® a perdu de sa fiabilité*. Revue Prescrire, tome 15, n°153, p. 540-544, Juillet/Aout 1995.

[51] : MONTASTRUC J-L., DAMASE-MICHEL C., *Le Dictionnaire VIDAL® : le poids des informations sur le médicament, le choc des diverses révolutions pharmacologiques*. La lettre du pharmacologue, volume 12, n°8, octobre 1998.

[52] : Décret n°76-807 du 24 août 1976 modifiant le Code de la Santé Publique en ce qui concerne la réglementation de la publicité pharmaceutique et la publicité pour les produits, objets, appareils et méthodes présentés comme bénéfiques pour la santé ainsi que l'étiquetage des spécialités pharmaceutiques. JORF du 26 août 1976, p. 5149.

[53] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1914

[54] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1927

[55] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1943

[56] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1963

[57] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1968

[58] : Dictionnaire VIDAL®, édition 1980

[59] : Dictionnaire VIDAL®, édition 2000

[60] : Dictionnaire VIDAL[®], édition 2012

[61] : FABRE A-J., *La Colchique, deux millénaires d'actualité*. Histoire des sciences médicales, tome XXXIX, n°2, 2005.

[62] : JOLY A., *Intoxication digitalique non médicamenteuse : un risque non négligeable*. Thèse d'exercice en pharmacie. Grenoble, 2010, 124 pages.

[63] : Arrêté du 24 janvier 2012 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques prévue à l'article L. 5123-2 du Code de la Santé Publique. JORF n°0023 du 27 janvier 2012, p. 1538.

[64] : Article L. 5122-1 du Code de la Santé Publique.

[65] : Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exercice de la pharmacie. JORF du 20 septembre 1941, p. 4018.

[66] : Décret n°63-253 du 14 mars 1963 fixant les conditions dans lesquelles est autorisée la publicité concernant les médicaments et les établissements pharmaceutiques. JORF du 16 mars 1963, p. 2566.

[67] : Décret n°68-499 du 24 mai 1968 modifiant les articles R. 5047, R. 5050, R. 5051, R. 5052 et R. 5053 du Code de la Santé Publique relatifs à la publicité concernant les médicaments et les établissements pharmaceutiques. JORF du 2 juin 1968, p. 5363.

[68] : COHN E., *La publicité médicale, réglementation, contrôles et analyse des dépôts et sanctions*. Thèse d'exercice en pharmacie, Université Claude Bernard, Lyon, 2000.

[69] : Décret n°87-772 du 22 septembre 1987 modifiant le chapitre IV du titre Ier du livre V du Code de la Santé Publique (2ème partie) portant sur la réglementation de la publicité dans le domaine de la pharmacie. JORF du 24 septembre 1987, p. 11144.

[70] : Directive 92/28/CEE du 31 mars 1992 concernant la publicité faite à l'égard des médicaments à usage humain. Journal officiel de l'Union Européenne du 30 avril 1992, p. 5.

[71] : Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la Santé Publique et à la protection sociale. JORF n°15 du 19 janvier 1994, p. 960.

[72] : Décret n°96-531 du 14 juin 1996 relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain et modifiant le Code de la Santé Publique (deuxième partie : décret en Conseil d'Etat). JORF n°139 du 16 juin 1996, p. 8962.

[73] : Décret n°2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain. JORF n°0109 du 10 mai 2012, p. 8763.

[74] : Dictionnaire VIDAL[®], édition 1952

[75] : Arrêté du 26 mai 1976 relatif à la création de la Commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques, JOFR du 10 juin 1976, p. 3516.

[76] : Arrêté du 11 février 1988 portant abrogation de l'arrêté du 26 mai 1976 relatif à la commission chargée du contrôle et de la révision des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques. JORF du 23 février 1988, p. 2518.

[77] : Publicité de la spécialité pharmaceutique JUBOL[®], [En ligne] Disponible sur : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=viewgal&idfol=DI21061914.jpg&gal=11&pg=4&count=37>. (consultée le 17 février 2014)

[78] : Capture d'écran sur le site internet <http://lemineralmiracle.com/>. (consulté le 17 février 2014)

Table des illustrations

Figure 1 : Spécialité STALINON®	22
Figure 2 : Spécialité DISTAVAL®	26
Figure 3 : Spécialité MEDIATOR®	30
Figure 4 : Livre V du Code de la Santé Publique	36
Figure 5 : Disponibilité du RCP sur le site de l'ANSM	47
Figure 6 : Evolution du Dictionnaire VIDAL®	50
Figure 7 : Tableau comparatif des principales caractéristiques « physiques » du VIDAL® 1914 Versus VIDAL® 2001	50
Figure 8 : Evolution, de 1914 à 1998, de divers caractères physiques du VIDAL®	51
Figure 9 : Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques, édition 1914	54
Figure 10 : Présentation de la spécialité JUBOL®	104
Figure 11 : Publicité pour la spécialité JUBOL® publiée dans le DIMANCHE ILLUSTRÉ du 21 juin 1914.....	105
Figure 12 : Publicité de la spécialité GLOBEOL®	107
Figure 13 : Boîte des Grains de Santé du Dr Franck®	108
Figure 14 : Publicité pour les Grains de Santé du Dr Franck®	108
Figure 15 : Publicité pour la spécialité ASPIRINE BAYER®	110
Figure 16 : Affiche publicitaire pour les spécialités de la maison BIGOT®	111
Figure 17 : Publicité pour la spécialité BONICOT®	112
Figure 18 : Publicité pour la spécialité Cigarettes de <i>Cannabis indica</i> ®	113
Figure 19 : Capture d'écran du site internet http://lemineralmiracle.com/	114

Liste des abréviations

- AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM(PS) : Agence Nationale de Sécurité du Médicament (et des Produits de Santé)
- CEE : Communauté Economique Européenne
- CTS : Comité Technique des Spécialités
- JORF : Journal Officiel de la République Française
- LNCM : Laboratoire National de Contrôle des Médicaments
- OVP: Office de Vulgarisation Pharmaceutique
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ANNEXES

Table des annexes

Annexe 1. Structure et contenu du RCP	128
Annexe 1.1. Selon la Directive européenne 2001/83/CE	128
Annexe 1.2. Selon l'arrêté du 6 mai 2008	129
Annexe 2. Photos issues des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques.	130
Annexe 2.1. Monographies de spécialités contenant de la Colchicine	130
Annexe 2.1.1 Année 1914	130
Annexe 2.1.2 Année 1927	131
Annexe 2.1.3 Année 1943	131
Annexe 2.1.4 Année 1963	132
Annexe 2.1.5 Année 1980	133
Annexe 2.1.6 Année 2000	135
Annexe 2.1.7 Année 2012	137
Annexe 2.2. Monographies de spécialités contenant de l'aspirine	138
Annexe 2.2.1 Année 1914	138
Annexe 2.2.2 Année 1963	139
Annexe 2.2.3 Année 1980	140
Annexe 2.2.4 Année 2000	141
Annexe 2.2.5 Année 2012	142
Annexe 2.3. Monographies de spécialités contenant un digitalique	143
Annexe 2.3.1 Année 1914	143
Annexe 2.3.2 Année 1927	144
Annexe 2.3.3 Année 1943	144
Annexe 2.3.4 Année 1963	145
Annexe 2.3.5 Année 1980	146
Annexe 2.3.6 Année 2000	148
Annexe 2.3.7 Année 2012	150
Annexe 2.4. Monographies de la spécialité MEDIATOR®	151
Annexe 2.4.1 Année 1980	151
Annexe 2.4.2 Année 2000	152
Annexe 2.5. Monographies de la spécialité DOLIPRANE®	153
Annexe 2.5.1 Année 1968	153
Annexe 2.5.2 Année 1980	154
Annexe 2.5.3 Année 2000	155
Annexe 2.5.4 Année 2012	156
Annexe 2.6. Monographies de la spécialité VASTAREL®	157
Annexe 2.6.1 Année 1968	157
Annexe 2.6.2 Année 1980	158
Annexe 2.6.3 Année 2000	159
Annexe 2.6.4 Année 2012	160
Annexe 2.7. Monographies de la spécialité VALIUM®	161
Annexe 2.7.1 Année 1968	161
Annexe 2.7.2 Année 1980	162
Annexe 2.7.3 Année 2000	163
Annexe 2.7.4 Année 2012	164
Annexe 2.8. Monographie de la spécialité ENBREL®, année 2012	165
Annexe 2.9. Monographie de la spécialité XARELTO®, année 2012	170
Annexe 2.10. Monographie de la spécialité MULTAQ®, année 2012	172
Annexe 3. Publicités pharmaceutiques	175
Annexe 3.1. Publicités pour la spécialité JUBOL®	175
Annexe 3.2. Publicités pour la spécialité GLOBEOL®	180
Annexe 3.3. Prospectus publicitaire de la spécialité Grains de santé du Dr Franck®	183
Annexe 4. Chronologie des événements majeurs de 1914 à 2014	185

Annexe 1. Structure et contenu du RCP

Annexe 1.1. Selon la Directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

- 1) dénomination du médicament ;
- 2) composition qualitative et quantitative en substance actives et en composants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament ; sont employées les dénominations commune ou les dénominations chimiques ;
- 3) forme pharmaceutique ;
- 4) propriétés pharmacologiques et, dans la mesure où ces renseignements sont utiles pour l'utilisation thérapeutique, éléments de pharmacocinétique ;
- 5) informations cliniques :
 - 5.1. indications thérapeutiques ;
 - 5.2. contre-indications ;
 - 5.3. effets indésirables (fréquence et gravité) ;
 - 5.4. précautions particulières d'emploi et, pour les médicaments immunologiques, précautions particulières devant être prises par les personnes qui manipulent le médicament immunologique et qui l'administrent aux patients, et précautions devant éventuellement être prises par le patient ;
 - 5.5. utilisation en cas de grossesse et de lactation ;
 - 5.6. interactions médicamenteuses et autres ;
 - 5.7. posologie et mode d'administration pour les adultes et, dans la mesure où cela est nécessaire, pour les enfants ;
 - 5.8. surdosage (symptômes, conduites d'urgence, antidotes) ;
 - 5.9. mises en garde spéciales ;
 - 5.10. effets sur la capacité de conduite et l'usage de machines ;
- 6) informations pharmaceutiques :
 - 6.1. incompatibilités majeures ;
 - 6.2. durée de stabilité, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois ;
 - 6.3. précautions particulières de conservation ;
 - 6.4. nature et contenu du conditionnement primaire ;
 - 6.5. précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu ;
- 7) nom ou raison sociale et domicile ou siège social du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ;
- 8) pour les médicaments radiopharmaceutiques, détails supplémentaires complets sur la dosimétrie interne des rayonnements ;
- 9) pour les médicaments radiopharmaceutiques, instructions supplémentaires détaillées pour la préparation extemporanée et le contrôle de qualité de cette préparation et, le cas échéant, période maximum de stockage durant laquelle toute préparation intermédiaire, telle que l'éluat ou le médicament radiopharmaceutique prêt à l'emploi, répond aux spécifications prévues.

Annexe 1.2. Selon l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du Code de la Santé Publique

- 1.** Le nom du médicament, suivi du dosage et de la forme pharmaceutique.
- 2.** La composition qualitative et quantitative en substances actives et en constituants de l'excipient, dont la connaissance est nécessaire à une bonne administration du médicament, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française, ou les dénominations chimiques.
- 3.** La forme pharmaceutique.
- 4.** Les données cliniques :
 - 4.1. Les indications thérapeutiques ;
 - 4.2. La posologie et le mode d'administration pour les adultes et, si nécessaire, pour les enfants ;
 - 4.3. Les contre-indications ;
 - 4.4. Les mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi qui doivent être prises par les personnes qui manipulent un médicament et qui l'administrent aux patients, ainsi que les précautions qui doivent éventuellement être prises par le patient ;
 - 4.5. Les interactions médicamenteuses et autres ;
 - 4.6. L'utilisation en cas de grossesse et d'allaitement ;
 - 4.7. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ;
 - 4.8. Les effets indésirables ;
 - 4.9. Le surdosage : symptômes, conduites d'urgence, antidotes.
- 5.** Les propriétés pharmacologiques :
 - 5.1. Les propriétés pharmacodynamiques ;
 - 5.2. Les propriétés pharmacocinétiques ;
 - 5.3. Les données de sécurité précliniques.
- 6.** Les données pharmaceutiques :
 - 6.1. La liste des excipients ;
 - 6.2. Les incompatibilités majeures ;
 - 6.3. La durée de conservation, si nécessaire après reconstitution du médicament ou lorsque le conditionnement primaire est ouvert pour la première fois ;
 - 6.4. Les précautions particulières de conservation ;
 - 6.5. La nature et contenu du conditionnement primaire ;
 - 6.6. Les précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments, s'il y a lieu.
- 7.** Le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
- 8.** Le(s) numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché.
- 9.** La date de la première autorisation ou du renouvellement de l'autorisation.
- 10.** La date à laquelle le résumé des caractéristiques du produit a été révisé pour la dernière fois.
- 11.** Les conditions de prescription et de délivrance au public.

Annexe 2. Photos issues des dictionnaires de spécialités pharmaceutiques.

Annexe 2.1. Monographies de spécialités contenant de la Colchicine

Annexe 2.1.1 Année 1914

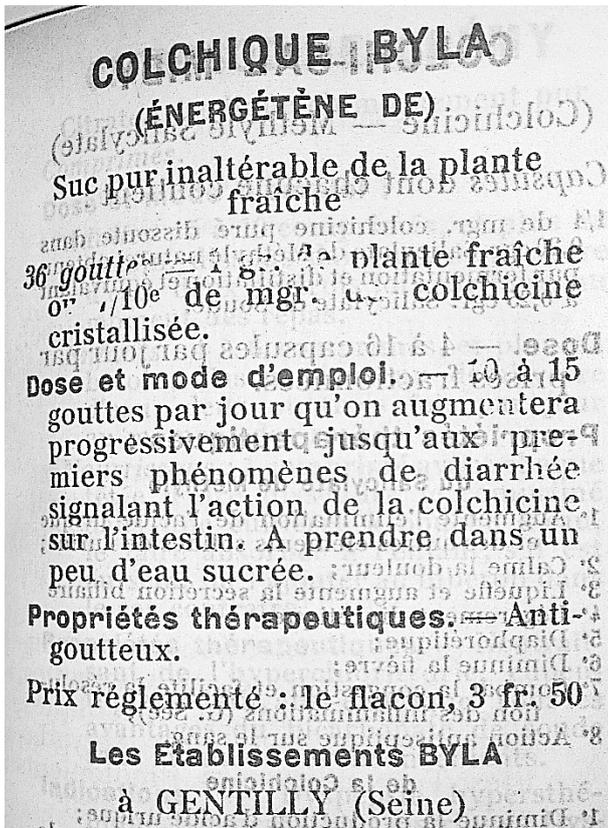


Photo 2 : Monographie de la spécialité COLCHIQUE BYLA®, année 1914

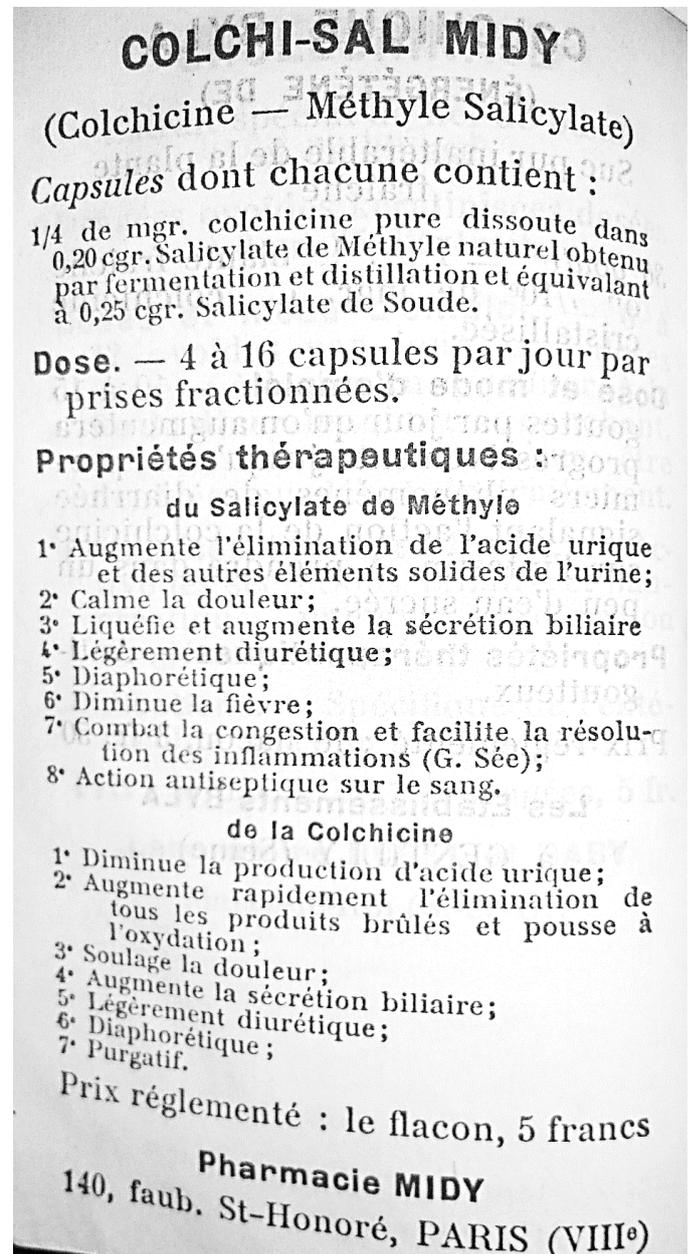


Photo 1 : Monographie de la spécialité COLCHI-SAL MIDY®, année 1914

Annexe 2.1.2 Année 1927

COLCHI-SAL MIDY
(Colchicine — Ess. de Wintergreen)

Chaque capsule contient :
1/4 de mgr. colchicine pure dissoute dans 0,20 cgr. Salicylate de Méthyle naturel (Ess. de Wintergreen) obtenu par fermentation et distillation et équivalent à 0,25 cgr. Salicylate de Soude.

Dose. — 4 à 16 capsules par jour par prises fractionnées.

Prop. Thér. de l'Ess. de Wintergreen

Augmente l'élimination de l'acide urique et des autres éléments solides de l'urine. — 2° Calme la douleur. — 3° Liquide et augmente la sécrétion biliaire. — 4° Légèrement diurétique. — 5° Diaphorétique. — 6° Diminue la fièvre. — 7° Combat la congestion et facilite la résolution des inflammations (G. Sée). — 8° Action antiseptique sur le sang.

de la Colchicine

Diminue la production d'acide urique. — 2° Augmente rapidement l'élimination de tous les produits brûlés et pousse à l'oxydation. — 3° Soulage la douleur. — 4° Augmente la sécrétion biliaire. — 5° Légèrement diurétique. — 6° Diaphorétique. — 7° Purgatif.

Laboratoires MIDY
4, rue du Colonel-Moll — PARIS (XVII^e)

Photo 3 : Monographie de la spécialité COLCHI-SAL MIDY®, année 1927

Annexe 2.1.3 Année 1943

COLCHI-SAL
(Colchicine-Ess. de Wintergreen.)

Chaque capsule contient :
1/4 de mgr. colchicine pure dissoute dans 0 gr. 20 salicylate de Méthyle naturel (Ess. de Wintergreen) obtenu par fermentation et distillation et équivalent à 0 cgr. 25, salicylate de Soude.

Dose. — 4 à 16 capsules par jour par prises fractionnées.

Propriétés thérapeutiques de l'Ess. de Wintergreen.

1° Augmente l'élimination de l'acide urique et des autres éléments solides de l'urine ; 2° Calme la douleur ; 3° Liquéfie et augmente la sécrétion biliaire ; 4° Légèrement diurétique ; 5° Diaphorétique ; 6° Diminue la fièvre ; 7° Combat la congestion et facilite la résolution des inflammations (G. Sée) ; 8° Action antiseptique sur le sang.

Propriétés thérapeutiques de la Colchicine.

1° Diminue la production d'acide urique ; 2° Augmente rapidement l'élimination de tous les produits brûlés et pousse à l'oxydation ; 3° Soulage la douleur ; 4° Augmente la sécrétion biliaire ; 5° Légèrement diurétique ; 6° Diaphorétique ; 7° Purgatif.

Laboratoires MIDY
4, rue du Colonel-Moll — PARIS (XVII^e)

Photo 4 : Monographie de la spécialité COLCHI-SAL®, année 1943

438

COLCHICINE-ASPIRINE VITAMINE B₁ HOUDÉ

Composition :

Pour 1 comprimé glutinisé	{	Colchicine	0,0001 g
		Aspirine	0,30 g
		Vitamine B ₁	0,008 g

Propriétés et avantages. — Cette association est basée :

a) *Au point de vue physiologique*, sur les travaux nombreux et récents (MUGLER, LEBLOND, SEGAL, COSTE, ROSKAM et VAN CAUWENBERGE), montrant :

- que la colchicine et les salicylés déterminent une stimulation cortico-surrénale expliquant leur action antiphlogistique, antalgique et anti-allergique ;
- que les salicylés, et l'aspirine en particulier, utilisés à doses suffisantes, sont des urico-éliminateurs majeurs (COSTE, YU, GUT-MAN), alors que la colchicine semble dépourvue d'action sur l'uricémie et l'uricurie.

b) *Au point de vue clinique*, sur le fait :

- que la colchicine, longtemps réservée au seul traitement de l'accès aigu de goutte, est maintenant reconnue comme le meilleur traitement de fond de la maladie goutteuse, à condition d'être administrée à faibles doses pendant plusieurs mois consécutifs (MATHIEU-PIERRE-WEIL, COSTE, UHRY, SÉRANE, FRANÇON, THIERS, WEISSENBACH, LIÈVRE) ;
- que l'aspirine, en dehors de ses actions antalgique et anti-inflammatoire bien connues, est un puissant éliminateur d'acide urique, dont on connaît l'importance dans la pathogénie de la diathèse goutteuse et rhumatismale. L'aspirine peut être administrée de longs mois sans inconvénients (de SÈZE et J. RÉNIER) ;
- que la vitamine B₁ a un effet antalgique propre lié à son activité pharmacologique directe, justifiant son emploi en thérapeutique rhumatismale.

L'enrobage glutinisé assure une parfaite tolérance digestive.

Indications et Posologie :

Diathèse rhumatismale : névralgies cervico-brachiales, crurales, sciatique, lumbago, apophysites, arthroses, arthrites rhumatismales ; 5 à 6 comprimés, pendant 10 à 15 jours par mois.

Maladie goutteuse : 4 à 6 comprimés par jour, pendant 4 à 5 mois consécutifs.

Goutte aiguë : 15 à 20 comprimés par jour, pendant 4 à 5 jours.

A ne pas utiliser en même temps que le Probenecid.

Forme. Présentation. Prix :

Comprimés glutinisés. Flacon de 60 comprimés. P classe 3.
Remboursé par la Sécurité Sociale.

Laboratoires HOUDÉ
9, rue Dieu — PARIS (X^e). — (Tél. : BOLivar 57-70.)
(Voir page précédente.)

Photo 5 : Monographie de la spécialité COLCHICINE-
ASPIRINE VITAMINE B₁ HOUDÉ®, année 1963

Annexe 2.1.5 Année 1980

★ COLCHIMAX

FORME et PRÉSENTATION : Comprimés dragéifiés sous plaques thermoformées : Boîte de 20.

COMPOSITION :	p. comp.	p. boîte
Colchicine cristallisée.....	1 mg	20 mg
Tiemonium iodure (DCI).....	50 mg	1 g
Phénobarbital (DCI).....	15 mg	300 mg
Poudre d'opium.....	12,5 mg	250 mg

Excipient : amidon de maïs, stéarate de magnésium, gomme arabique, sucre, gomme laque, talc, oxyde de titane, gélatine officinale, bleu patenté V, cire blanche.

SORT DU MÉDICAMENT : La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entéro-hépatique. Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Élimination urinaire et fécale (surtout).
La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des accidents toxiques.

PROPRIÉTÉS :
Colchicine :
Anti-goutteux : par diminution de l'afflux leucocytaire, inhibition de la phagocytose, des micro-cristaux d'urate, d'où freinage de production d'acide lactique et maintien d'un pH local normal, l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la crise de goutte.
Anti-inflammatoire non spécifique : par diminution de l'afflux leucocytaire et inhibition de la phagocytose, donc diminution de la réponse inflammatoire.
Action antimitotique : arrêt ou inhibition des divisions cellulaires au stade de la métaphase et de l'anaphase.
Autres actions :
- augmentation de la résistance capillaire,
- stimulation de la cortico-surrénale,
- effet lympholytique entraînant leucopénie avec polynucléose relative, puis agranulocytose,
- parasymphaticolytique et sympathicomimétique,
- antiprurigineux,
- effet diarrhéique,
- malabsorption de la cyanocobalamine,
- inhibition de l'agrégabilité et de l'adhésivité plaquettaire in vitro.
Iodure de tiemonium :
spasmodolytique mixte à propriétés atropiniques et papavériniques. Exerce une action relaxante sur la musculature intestinale, donc ralentit le transit.
Poudre d'opium :
antidiarrhéique, analgésique.
Phénobarbital : sédatif, utilisé dans ce produit pour ses propriétés de ralentisseur du transit intestinal.
L'association de ces trois substances ne modifie pas l'action propre de la colchicine, par contre, elle est destinée à limiter l'apparition et l'importance des phénomènes diarrhéiques provoqués par cette dernière.

Sur le plan pratique, le Colchimax peut faciliter une colchicothérapie efficace et de durée prolongée.

INDICATIONS :
1. Maladie goutteuse :

- accès aigu de goutte : traitement spécifique efficace dans 95 % des cas ;
- prophylaxie des accès aigus chez le goutteux chronique : efficacité quasi constante ;
- couverture des traitements hypo-uricémiants (urico-éliminateurs, inhibiteurs de la synthèse urique) en prévention des accès aigus de goutte lors de la mobilisation de l'acide urique.

2. La colchicothérapie peut s'adresser à d'autres indications plus rares : maladie périodique, sclérodémie ;

3. proposé dans certaines affections inflammatoires : veineuses, O.R.L., stomatologiques.

CONTRE-INDICATIONS :
Celles de la colchicine : grossesse, insuffisance rénale grave, insuffisance hépatique sévère.
Celles du iodure de tiemonium : glaucome à angle fermé, risques de rétention d'urine liés à des troubles urétro-prostatiques. Sensibilisation à l'iode.

PRECAUTIONS :
- Surveillance attentive en cas d'insuffisance rénale ou hépatobiliaire.
- La présence de phénobarbital et de poudre d'opium pouvant entraîner une légère somnolence, la prescription doit être prudente chez les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines.
- Se méfier des phénomènes de potentialisation croisée en cas d'absorption d'alcool.
- Il est prudent de surveiller la fonction thyroïdienne des malades soumis à un traitement prolongé.
- Interruption de la thérapeutique plusieurs semaines avant une cartographie thyroïdienne aux radio-isotopes en raison d'une imprégnation iodée.

ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES :
Le phénobarbital contenu dans le produit doit faire redouter :
- une potentialisation des médicaments déresseurs du système nerveux central,
- une accélération du métabolisme hépatique de nombreux médicaments, par induction enzymatique. Cette action serait responsable d'une réduction de leur activité, notamment de celle des contraceptifs oraux et des anti-vitamines K. Il est donc prudent, chez les sujets traités par l'association Colchimax-anti-vitamines K, d'exercer une surveillance plus attentive de la coagulation bien que de nombreux contrôles systématiques déjà effectués n'aient pas mis en évidence de modifications de l'effet des anti-coagulants.

EFFETS INDÉSIRABLES :
Liés à la colchicine :
- incidents digestifs : diarrhée, nausées, plus rarement vomissements, sont les premiers signes de surdosage. Ils imposent la réduction des doses ou même l'arrêt du traitement ;
- incidents hématologiques exceptionnels : leucopénie, neutropénie ;
- azoospermie : exceptionnelle et réversible à l'arrêt du traitement ;
- urticaire et éruptions morbilliformes.
Liés au phénobarbital :
- sédation, somnolence, réactions cutanées, troubles psychiques, essentiellement à type d'irritation, d'excitabilité chez les enfants, de confusion mentale chez les vieillards.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :
Maladie goutteuse :
- accès aigu de goutte :
- le 1^{er} jour : 3 comprimés (1 cp. le matin, 1 cp. à midi, 1 cp. le soir) ;
- les 2^{ème} et 3^{ème} jours : 2 comprimés par jour (1 cp. le matin et 1 cp. le soir) ;
- le 4^{ème} jour : 1 comprimé le soir ;
- les jours suivants : 1 comprimé le soir (voir prévention).
Coût du traitement journalier : 0,97 à 2,92 F.
Goutte chronique :
En général, 1 comprimé quotidien le soir.
Coût du traitement journalier : 0,97 F.
Prévention des accès de goutte lors des traitements hypo-uricémiants :
En début de traitement, habituellement 1 comprimé le soir pendant 3 mois dans les gouttes non tophacées et sinon, jusqu'à la disparition de tout dépôt tophacé.
Coût du traitement journalier : 0,97 F.
Dans les affections inflammatoires aiguës :
Même posologie que l'accès aigu de goutte.
Coût du traitement journalier : 0,97 à 2,92 F.
Autres indications :
Maladie périodique : habituellement 1 comprimé par jour le soir en permanence.
Sclérodémie : 1 comprimé par jour au long cours.
Coût du traitement journalier : 0,97 F.

SURDOSAGE :
Dose toxique aux environs de dix milligrammes.
Dose constamment mortelle au-delà de 40 milligrammes.
Intoxication rare, mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.
Clinique :
- latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures,
- troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhée profuse entraînant déshydratation et troubles circulatoires,
- troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire,
- polypnée fréquente,
- alopecie le 10^{ème} jour,
- évolution imprévisible. Mort en général le 2^{ème} et 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrique, choc septique.
La présence de phénobarbital peut également aggraver ce tableau en ajoutant notamment des troubles de la conscience (coma) par atteinte neurologique directe.

TABLEAU A.
A.M.M. 302 449.0 - Commercialisé depuis 1967.
PRIX : 19,50 F + 0,35 S.H.P. (20 comp. dr.).
Remb. Sec. Soc. à 70 %.

Société d'applications scientifiques et médicales
Laboratoires HOUDE - I.S.H.
15, rue Olivier-Métra - 75980 PARIS Cedex 20 - (Tél. : 797-51-09)

Photo 6 : Monographie de la spécialité COLCHIMAX®, année 1980

★ COLCHICINE HOUDÉ

FORME et PRÉSENTATION : Comprimés sécables (roses) sous plaques thermoformées : Boîte de 20.

COMPOSITION :

Colchicine cristallisée	p. comp.	p. flacon
	1 mg	20 mg

Excipient : lactose, polyvidone-excipient, sucre, stéarate de magnésium, laque érythrosine.

SORT DU MÉDICAMENT : La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entéro-hépatique. Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins, et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Élimination urinaire et fécale (surtout). La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des accidents toxiques.

PROPRIÉTÉS :

- **Anti-goutteux :** par diminution de l'afflux leucocytaire, inhibition de la phagocytose des micro-cristaux d'urate, d'où freinage de production d'acide lactique et maintien d'un pH local normal, l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la crise de goutte;
- **Anti-inflammatoire non spécifique :** par diminution de l'afflux leucocytaire et inhibition de la phagocytose, donc diminution de la réponse inflammatoire.
- **Action anti-mitotique :** arrêt ou inhibition des divisions cellulaires, au stade de la métaphase et de l'anaphase.
- **Autres actions :**
 - augmentation de la résistance capillaire,
 - stimulation de la cortico-surrénale,
 - effet lympholytique entraînant leucopénie avec polynucléose relative, puis agranulocytose,
 - parasymphathicolitique et sympathicomimétique,
 - antiprurigineux,
 - effet diarrhéique,
 - malabsorption de la cyanocobalamine,
 - inhibition de l'agrégabilité et l'adhésivité plaquettaires in vitro.

INDICATIONS :

1. **Maladie goutteuse :**
 - accès aigu de goutte ; traitement spécifique efficace dans 95 % des cas ;
 - prophylaxie des accès aigus chez le goutteux chronique ; efficacité quasi constante ;
 - couverture des traitements hypo-uricémiants (urico-éliminateurs, inhibiteurs de la synthèse urique) en prévention des accès aigus de goutte lors de la mobilisation de l'acide urique.
2. La colchicothérapie peut s'adresser à d'autres indications plus rares : maladie périodique, sclérodémie.
3. Proposé dans certaines affections inflammatoires : veineuses, O.R.L., stomatologiques.

CONTRE-INDICATIONS :

Grossesse.
Insuffisance rénale grave, insuffisance hépatique sévère.

PRÉCAUTIONS :

- En traitement d'attaque :
- surveillance attentive en cas d'insuffisance rénale ou hépatobiliaire,
 - utiliser avec ralentisseurs du transit intestinal ou anti-diarrhéique en cas d'apparition de diarrhée ou de colopathie évolutive.
- En traitement au long cours aux doses de un demi à un milligramme, les complications sont exceptionnelles. Par prudence, dépistage systématique des effets secondaires.

Interactions médicamenteuses :

Pas d'interférence médicamenteuse à la différence de la majorité des anti-inflammatoires.

EFFETS INDÉSIRABLES :

- Incidents digestifs : diarrhée, nausées, plus rarement vomissements, sont les premiers signes de surdosage. Ils imposent la réduction des doses ou même l'arrêt du traitement.
- Incidents hématologiques exceptionnels : leucopénie, neutropénie.
- Azoospermie : exceptionnelle et réversible à l'arrêt du traitement.
- Urticaire et éruptions morbilliformes.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :

- **Maladie goutteuse :**
- Accès aigu de goutte :

COLC

- le 1^{er} jour : 3 comprimés (1 cp. le matin, 1 cp. à midi, 1 cp. le soir) ;
 - les 2^{es} et 3^{es} jours : 2 comprimés par jour (1 cp. le matin et 1 cp. le soir) ;
 - le 4^{ème} jour : 1 cp. le soir ;
 - les jours suivants : 1 cp. le soir (voir Prévention).
- Coût du traitement journalier : 0,30 à 0,90 F.
- **Goutte chronique :**
 - En général 1 comprimé quotidien le soir.
 - Coût du traitement journalier : 0,30 F.
 - Prévention des accès de goutte lors des traitements hypo-uricémiants :
 - En début de traitement, habituellement 1 comprimé le soir pendant 3 mois dans les gouttes non tophacées et sinon, jusqu'à la disparition de tout dépôt tophacé.
 - Coût du traitement journalier : 0,30 F.
 - Dans les affections inflammatoires aiguës :
 - Même posologie que l'accès aigu de goutte.
 - Coût du traitement journalier : 0,30 à 0,90 F.
 - **Autres indications :**
 - Maladie périodique : habituellement 1 comprimé par jour le soir en permanence.
 - Sclérodémie : 1 comprimé par jour au long cours.
 - Coût du traitement journalier : 0,30 F.

SURDOSAGE :

Dose toxique aux environs de dix milligrammes.
Dose constamment mortelle au-delà de 40 milligrammes.
Intoxication rare, mais gravissime (30 % de mortalité) surtout volontaire.

Clinique :

- Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhée profuse entraînant déshydratation et troubles circulatoires.
- Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire.
- Polypnée fréquente.
- Alopécie le 10^{ème} jour.
- Evolution imprévisible. Mort en général le 2^{ème} ou 3^{ème} jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique.

Traitement :

- Pas d'antidote spécifique de la colchicine.
- Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.
- Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.
- Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive.

TABLEAU A.

A.M.M. 314 995 5 - Commercialisé avant 1910
PRIX : 6,00 F + 0,40 S.H.P. (20 comp. séc.)
Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

Société d'applications scientifiques et médicales
Laboratoires HOUDÉ - I.S.H.
15, rue Olivier-Métra - 75980 PARIS Cedex 20 - Tél. : 797-51-09

Photo 7 : Monographie de la spécialité COLCHICINE HOUDÉ®, année 1980

Annexe 2.1.6 Année 2000

☆ **COLCHIMAX®**
tiémonium, opium, colchicine

FORMES et PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (bleu) : Boîte de 20, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION

	p cp	p boîte
Tiémonium méthylsulfate	50 mg	1 g
Opium, poudre	12,5 mg	250 mg
Colchicine cristallisée	1 mg	20 mg

Excipients : Noyau : lactose (180 mg/cp), amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, glucose anhydre, propylène glycol, dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131).

INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

- Accès aigu de goutte :
1^{er} jour : 3 comprimés (1 le matin, 1 à midi et 1 le soir).
2^e et 3^e jours : 2 comprimés (1 le matin et 1 le soir).
4^e jour et jours suivants : 1 comprimé le soir.
- Coût du traitement journalier : 1,56 à 4,68 F.

COLC

- Prophylaxie des accès aigus de goutte : 1 comprimé le soir.
- Coût du traitement journalier : 1,56 F.
- Autres accès aigus microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet : 1 comprimé le soir.
- Coût du traitement journalier : 1,56 F.

CONTRE-INDICATIONS

- Liés à la colchicine :**
- Insuffisance rénale grave.
 - Insuffisance hépatique sévère.
- Liés au méthylsulfate de tiémonium :**
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
 - Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthroprostatiques.
 - Femme qui allaite : cf Grossesse et Allaitement.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

- Mises en garde :**
- Liés à la poudre d'opium : Possibilité de dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses.
- Précautions d'emploi :**
- Liés à la colchicine :**
- Surveillance attentive des patients en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
 - En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.
- Liés au méthylsulfate de tiémonium :**
- Utiliser avec prudence en cas de :
- hypertrophie prostatique,
- insuffisance hépatique et/ou rénale,
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hypertrophie.
 - bronchite chronique en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques,
 - ileus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacolon toxique.

INTERACTIONS

- Interactions médicamenteuses :**
- Association à prendre en compte :**
- Atropine et autres substances atropiniques : antidépresseurs imipraminiques, antihistaminiques H₁, sédatifs, anti-parkinsoniens anticholinergiques, disopyramide, néquita-zine, neuroleptiques phénothiaziniques : addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche...

GROSSESSE et ALLAITEMENT

- Grossesse :**
- En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi si la pathologie le justifie.
 - Du fait de la présence du méthylsulfate de tiémonium, administrer avec prudence en fin de grossesse : risque d'effets atropiniques chez le nouveau-né (iléus méconiaux).
- Allaitement :** Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

- Liés à la colchicine :**
- Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.
 - Urticaire et éruptions morbilliformes.
 - Troubles hématologiques exceptionnels (leucopénie, neutropénie, thrombopénie).
 - Azoospermie.
 - Troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.
- Liés au méthylsulfate de tiémonium :**
- Sécheresse buccale, épaissement des sécrétions bronchiques, diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation, tachycardie, palpitations, constipation, rétention urinaire, excitabilité, irritabilité, confusion mentale chez les personnes âgées.

SURDOSAGE

- Lié à la colchicine :**
- Dose toxique aux environs de 10 mg.
 - Dose constamment mortelle au-delà de 40 mg.
 - Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité), surtout volontaire.
- Symptômes :**
- Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.
 - Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).
 - Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.
 - Polypnée fréquente.
 - Alopecie le 10^e jour.
 - Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
 - Evolution imprévisible. Mort en général le 2^e ou 3^e jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire.
- Traitement :**
- Pas d'antidote spécifique de la colchicine.
 - Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).
 - Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.

Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

PHARMACODYNAMIE

Anti-goutteux, anti-inflammatoire (M : système locomoteur). La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la goutte).

Le tiémonium méthylsulfate (antispasmodique mixte) et la poudre d'opium sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine.

PHARMACOCINÉTIQUE

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entéro-hépatique.

Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des pommus.

Élimination urinaire et surtout fécale.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

LISTE I

AMM 302 449.0 (1965, validée 1995).
Mis sur le marché en 1967.
Prix : 31,20 F/4,76 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 % Collect.

Laboratoires HOECHST HOUDÉ
Tour Hoechst Marion Roussel, 1, terrasse Bellini
92910 Paris-La Défense cedex
Information médicale et pharmaceutique :
Tél : 01 40 81 42 00
Pharmacovigilance : Tél : 01 40 81 47 60

Photo 8 : Monographie de la spécialité COLCHIMAX®, année 2000

[6C] GROSSESSE et ALLAITEMENT

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie.

[6C] EFFETS INDÉSIRABLES

- Troubles digestifs : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.
- Urticaire et éruptions morbilliformes.
- Troubles hématologiques exceptionnels (leucopénie, neutropénie, thrombopénie).
- Azospermie.
- Troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.

[6C] SURDOSAGE

Dose toxique aux environs de 10 mg.
Dose constamment mortelle au-delà de 40 mg.
Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité), surtout volontaire.

Symptômes :

- Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).
- Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquetose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.
- Polypnée fréquente.
- Alopecie le 10^e jour.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Evolution imprévisible. Mort, en général le 2^e ou 3^e jour par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire.

Traitement :

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.
Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).

Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.

Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.

Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

[PP] PHARMACODYNAMIE

Antigoutteux, anti-inflammatoire (M : système locomoteur).
La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le *primum movens* de la goutte).

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entéro-hépatique. Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins, et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.
Élimination urinaire et surtout fécale.
La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

LISTE I

AMM 314 995.5 (1947, validée 1995).

Mis sur le marché avant 1910.

Prix : 14,40 F/2,20 € (20 comprimés).

Remb Sec soc à 65 %. Collect.

Laboratoires HOECHST HOUDÉ

Tour Hoechst Marion Roussel, 1, terrasse Bellini
92910 Paris-La Defense cedex

Information médicale et pharmaceutique :

Tél : 01 40 81 42 00

Pharmacovigilance : Tél : 01 40 81 47 60

☆ COLCHICINE HOUDÉ®**FORMES et PRÉSENTATIONS**

Comprimé sécable à 1 mg (rose) : Boîte de 20, sous plaquettes thermofonnées.

COMPOSITION

	<i>p cp</i>	<i>p boîte</i>
Colchicine cristallisée	1 mg	20 mg

Excipients : lactose, povidone, saccharose (20 mg/cp), stéarate de magnésium, érythrosine laque aluminique (E 127).

[6C] INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme a hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

[6C] POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

- Accès aigu de goutte :
1^{er} jour : 3 comprimés (1 le matin, 1 à midi et 1 le soir) ;
2^e et 3^e jours : 2 comprimés (1 le matin et 1 le soir) ;
4^e jour et jours suivants : 1 comprimé le soir.
Coût du traitement journalier : 0,72 à 2,16 F.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte : 1 comprimé le soir.
Coût du traitement journalier : 0,72 F.
- Autres accès aigus microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet : 1 comprimé le soir.
Coût du traitement journalier : 0,72 F.

[6C] CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance rénale grave.
Insuffisance hépatique sévère.

[6C] MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Surveillance attentive des patients en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Photo 9 : Monographie de la spécialité COLCHICINE HOUDÉ®,
année 2000

☆ COLCHIMAX®
tiémonium, opium, colchicine

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé (bleu) : Boîte de 20, sous plaquettes thermofonmées.

COMPOSITION p cp

Tiémonium méthylsulfate 50 mg
Opium, poudre 12,5 mg
Colchicine cristallisée 1 mg

Excipients : Noyau : lactose, amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium. *Pelliculage* : hypromellose, glucose anhydre, propylène glycol, dioxyde de titane (E 171), bleu patenté V (E 131).

INDICATIONS

- Accès aigu de goutte.
- Prophylaxie des accès aigus de goutte chez le goutteux chronique, notamment lors de l'instauration du traitement hypo-uricémiant.
- Autres accès aigus microcristallins : chondrocalcinose et rhumatisme à hydroxyapatite.
- Maladie périodique.
- Maladie de Behçet.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Accès aigu de goutte :
La posologie doit être adaptée en fonction de l'efficacité obtenue et de la tolérance.
La prise de comprimés doit être répartie dans la journée, sans dépasser 1 mg de colchicine par prise.
Ne pas dépasser 3 mg de colchicine par jour le 1^{er} jour de traitement.
Ne pas dépasser 2 mg de colchicine par jour les 2^e et 3^e jours de traitement.
Le 4^e jour et les jours suivants : 1 mg de colchicine par jour.
CTJ : 0,24 à 0,71 €.

La colchicine est plus efficace quand elle est donnée précocement (dans les 12 premières heures de l'accès aigu). Le 1^{er} jour de traitement, des posologies plus faibles, de l'ordre de 2 mg de colchicine, peuvent être utilisées.

Chez les patients âgés (> 75 ans) et chez les patients présentant un facteur de risque de toxicité (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 mg de colchicine (soit 2 prises de 1 mg) le 1^{er} jour, de surveiller la survenue éventuelle de signes d'intolérance et de diminuer la posologie si nécessaire.

Réduire la posologie en cas de diarrhée.

Prophylaxie des accès aigus de goutte :
1 mg de colchicine par jour.
CTJ : 0,24 €.

Autres accès aigus microcristallins, maladie périodique, maladie de Behçet :
1 mg de colchicine par jour.
CTJ : 0,24 €.

CONTRE-INDICATIONS

Liées à la colchicine :

- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques.
- Allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

MISES EN GARDE :

Liées aux excipients :

- Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Liées à la poudre d'opium :
Possibilité de dépendance physique et psychique en usage prolongé et à fortes doses.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Avant l'instauration d'un traitement par la colchicine, il est recommandé :

- d'évaluer la clairance de la créatinine, en particulier chez les personnes âgées ;
- d'apprécier la prescription d'un traitement concomitant susceptible de détériorer la fonction rénale/hépatique, mais aussi d'induire une toxicité médullaire/musculaire.

En cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique, il est recommandé, au cours du premier mois de traitement :

- d'effectuer une NFS et une numération des plaquettes ;
- de réévaluer la clairance de la créatinine ;
- de surveiller l'apparition de diarrhées, de nausées et de vomissements, premiers signes de surdosage.

En cas de traitement au long cours, surveiller la NFS.

Liées au méthylsulfate de tiémonium :

Utiliser avec prudence en cas de :

- Hypertrophie prostatique.
- Insuffisance hépatique et/ou rénale.
- Insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie.
- Bronchite chronique, en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques.
- Iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacolon toxique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Contre-indiquées :

- Macrolides (télithromycine, azithromycine, clarithromycine, dirithromycine, érythromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, troféandomycine, spiramycine) : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.
- Pristinamycine : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Déconseillées :

- Cyclosporine : risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la cyclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.
- Vérapamil : risque de majoration des effets indésirables de la colchicine, par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil.
- Inhibiteurs de protéases : augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la colchicine et 8 jours après son arrêt.
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine) : risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, notamment au début de l'association.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

GROSSESSE :

En cas de grossesse, le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la pathologie le justifie. Du fait de la présence du méthylsulfate de tiémonium, administrer avec prudence en fin de grossesse : risque d'effets atropiniques chez le nouveau-né (iléus méconiaux).

ALLAITEMENT :

Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires sont cités ci-dessous, listés par classe/organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100

fréquents ont généralement été décrits dans les essais cliniques. Les effets indésirables rares et très rares sont généralement issus des notifications spontanées après commercialisation.

Liés à la colchicine :

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : diarrhée, nausées, vomissements. Ce sont les premiers signes d'un surdosage. Réduire les doses ou arrêter le traitement.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Peu fréquent : troubles neuromyopathiques réversibles à l'arrêt du traitement.
- Très rares cas de rhabdomyolyse.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Peu fréquent : leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
- De très rares cas de pancytopenies par toxicité médullaire ont été rapportés chez des patients à risque de surdosage en colchicine et/ou chez des patients ayant un traitement susceptible d'induire une toxicité médullaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Rare : urticaire et éruptions morbilliformes.

Troubles des organes de la reproduction et du sein :

- Exceptionnel : azoospermie, réversible à l'arrêt du traitement.

Liés au méthylsulfate de tiémonium :

Sécheresse buccale ; épaissement des sécrétions bronchiques ; diminution de la sécrétion lacrymale ; troubles de l'accommodation ; tachycardie, palpitations ; constipation ; rétention urinaire ; excitabilité ; irritabilité ; confusion mentale chez les personnes âgées.

SURDOSAGE

Lié à la colchicine :

Dose toxique aux environs de 10 mg.
Dose constamment mortelle au-delà de 40 mg.
Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité), surtout volontaire.

Clinique :

- Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).
- Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquettes par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.
- Polypnée fréquente.
- Alopecie le 10^e jour.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Évolution imprévisible. Mort, en général le 2^e ou 3^e jour par déséquilibre hydroélectrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire.

Traitement :

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.
Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).
Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.
Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.
Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydroélectrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

PHARMACODYNAMIE

Antigoutteux, anti-inflammatoire (code ATC : M04AC). La colchicine diminue l'afflux leucocytaire, inhibe la phagocytose des microcristaux d'urate et freine donc la production d'acide lactique en maintenant le pH local normal (l'acidité favorisant la précipitation des cristaux d'urate qui est le primum movens de la goutte).
Le tiémonium méthylsulfate (antispasmodique mixte) et la poudre d'opium sont destinés à limiter l'apparition de phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine.

PHARMACOCINÉTIQUE

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entérohépatique.
Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.
Élimination urinaire et surtout fécale.
La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.
A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I
AMM 3400930244906 (1965/95, RCP rev 12.05.11).
Mis sur le marché en 1967.
Prix : 4,74 € (20 comprimés).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.

Laboratoires Galéniques Vernin
20, rue Louis-Charles-Vernin
77190 Danmarie-les-Lys

Photo 10 : Monographie de la spécialité COLCHIMAX®, année 2012

ASPIRINE VICARIO

Acide acétylsalicylique

Granulée dosée à 0,50 cgr., par cuillerée à café.

Comprimés Vicario dosés à 0,50 cgr. par comprimé.

Dose. — 1 à 4 gr. par jour et plus. Eviter l'administration simultanée des alcalins.

Propriétés thérapeutiques. — Action calmante, Innocuité absolue, Analgésique des douleurs rhumatismales et arthritiques sous toutes les formes, Antithermique chez les tuberculeux et surtout chez les rhumatisants aigus.

Indications. — Toutes les affections rhumatismales : Rhumatisme aigu, Grippe, Goutte, Sciatique, Lumbago.

Prix réglementé :

Granulé, 3 fr. 50 le flacon

Comprimés, 1 fr. 50 le tube

Pour éviter toute substitution :

Exiger la Marque "VICARIO"

Laboratoire VICARIO

17, Boulevard Haussmann, PARIS

Photo 11 : Monographie de la spécialité ASPIRINE VICARIO®, année 1914

ASPIRINE VICARIO
 L'action antipyrétique de la plupart des dérivés benzéniques et les propriétés antirhumatismales des dérivés salicyliques se retrouvent dans l'aspirine, douée par elle-même d'un léger pouvoir hypnotique.

ASPIRINE GRANULÉE VICARIO
 Préférée des enfants pour son goût agréable, l'aspirine granulée Vicario est aussi la mieux tolérée par les estomacs fragiles et convient parfaitement aux cures prolongées qu'exige le traitement des rhumatismes inflammatoires.

50 cg d'Aspirine pure par cuillerée à café de granulé, au ras. Total de 75 g. P. cl. 1.
 Remboursé par la Sécurité Sociale, 70 %.

COMPRIMÉS ET CACHETS D'ASPIRINE VICARIO
 Dosés à 50 cg. Désagrégation immédiate.
 Boîte de 20 cachets. P. cl. 1.
 Boîte de 100 comprimés. P. cl. 2.
 Boîte de 20 comprimés. P. cl. 0. Remboursé par la S. S., 70 %.

Laboratoire VICARIO
 17, boulevard Haussmann — PARIS (IX^e).
 (Tél. : Provence 83-89.)

Photo 12 : Monographie de la spécialité ASPIRINE VICARIO®, année 1963

148

ASPIRINE BAYER
 L'aspirine a été découverte en 1898 par les laboratoires Bayer de Leverkusen et, depuis cette époque, a été adoptée dans le monde entier, où elle est considérée comme un des meilleurs analgésiques et utilisée, de préférence aux salicylates, comme traitement de fond des rhumatismes. Cette faveur vient de sa remarquable activité et surtout de son exceptionnelle tolérance, dues aux procédés de fabrication dont Bayer a toujours gardé le secret.

L'aspirine Bayer est spécialement indiquée pour les estomacs délicats et les traitements prolongés.

Présentation. — Boîte plastique de 20 comprimés dosés à 0,50 g.

Posologie. — 1 à 12 comprimés dans les 24 heures.

Prix : NF 1,20 le tube de 20 comprimés.

Laboratoires des Spécialités Pharmaceutiques « BAYER »
 B. P. N° 166 — MONTE-CARLO.
 (Tél. : 30-21-31.)

Photo 14 : Monographie de la spécialité ASPIRINE BAYER®, année 1963

ASPIRINE U P S A
VITAMINÉE « C »
 Tamponnée - Effervescente.

45 g	Acide acétylsalicylique	0,330 g
10 g	Acide ascorbique	0,200 g
	Glycocolle	0,100 g
	Carbonate monosodique	1,743 g
	Acide citrique anhydre	1,079 g
	Benzoate de sodium	0,048 g
	Pour un comprimé de	3,50 g

L'Aspirine U P S A VITAMINÉE « C » donne une solution effervescente de pH = 5,8 agréable à absorber.

La forme soluble évite l'irritation due au contact des particules acides d'aspirine avec la muqueuse gastrique. La Vitamine C à fortes doses (0,200 g par comprimé) est anti-toxique, défatigante et compense les besoins accrus d'acide ascorbique que l'on constate dans les pyrexies et les infections. Elle augmente la résistance capillaire et possède des propriétés hémostatiques. Vitamine C et Aspirine stimulent l'axe hypophyso-cortico-surrénalien.

Indications :

- * Par stimulation du tonus réactionnel de défense de l'organisme contre l'agression :
 États grippaux ou infectieux, Refroidissements, Courbatures fébriles avec adynamie, Réactions inflammatoires et allergiques, Coryzas.
- * Par action anti-algique centrale et amélioration de l'hématose cérébrale :
 Migraines, Céphalées.
- * Par action anti-algique :
 Affections rhumatismales, Douleurs articulaires et musculaires, Névralgies, Sciaticques, Douleurs dentaires.

Posologie :
 Faire dissoudre un comprimé dans 1/3 de verre d'eau.
Adultes : 1 à 8 comprimés par jour.
Enfants : à partir de 3 ans : 1/2 à 4 comprimés par jour (suivant l'âge).
 Au-dessous de 3 ans : suivre les indications du médecin.

Présentation. — Boîte de 2 tubes de 10 comprimés.
 Remboursé à la Sécurité Sociale.
 P. cl. 3.

Laboratoires U P S A
 (Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée)
 AGEN (Lot-et-Garonne) — 157, Av. des Grésillons,
 GENNEVILLIERS (Seine). — (Tél. : Grésillons 91-53.)

Photo 13 : Monographie de la spécialité ASPIRINE UPSA®, année 1963

★ ASPÉGIC 1000

FORME et PRÉSENTATION : Sachets : Boîte de 20.

	p. sachet	p. boîte
	1,8 g	36 g

COMPOSITION :
 Acétylsalicylate de lysine
 - Un sachet correspond à 1000 mg d'aspirine.
 - Une boîte de 20 sachets correspond à 20 g d'aspirine.

Excipient : glycine, arôme de mandarine, glycyrrhizinate d'ammonium.

SORT DU MÉDICAMENT : Après absorption, l'acétylsalicylate de lysine se scinde en acide acétylsalicylique et en lysine dans le plasma. L'acide acétylsalicylique est rapidement hydrolysé en acide salicylique. Le salicylate plasmatique est en grande partie lié aux protéines plasmatiques. Après la prise de 1 sachet, une salicylémie de 25 mg/l est obtenue au bout de 10 mn et une salicylémie de 45 mg/l est obtenue au bout d'une heure.

PROPRIÉTÉS : Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée, anti-agrégant plaquettaire.

INDICATIONS :
 - Affections rhumatismales
 - Algies diverses
 - États fébriles (en complément du traitement spécifique).
 Aspégic 1000 ne contient pas de sodium, ce produit peut être utilisé même en cas de régime désodé strict.

CONTRE-INDICATIONS :
 - Maladies ulcéreuses gastro-duodénales
 - Accidents d'hypersensibilité antérieure aux salicylés
 - Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise
 - Risques hémorragiques.

PRÉCAUTIONS : Réservé à l'adulte en raison de la dose d'aspirine par unité de prise.
 - L'aspirine doit être utilisée avec prudence en cas :
 - d'antécédent d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragies digestives
 - d'insuffisance rénale
 - d'asthme.
 - Bien qu'aucun effet tératogène n'ait été formellement prouvé chez la femme, l'aspirine est à déconseiller au moins dans les trois premiers mois de la grossesse.
 - L'aspirine est déconseillée dans la goutte.
 - A déconseiller dans les ménorragies car l'aspirine risque d'augmenter l'importance et la durée des règles.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
 L'aspirine potentialisant :
 - l'effet anticoagulant des antivitamines K et de l'héparine,
 - l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées,
 - le méthotrexate,
 il convient éventuellement d'adapter et de réduire la posologie de ces substances en cas d'associations avec l'aspirine.
 L'aspirine peut réduire :
 - l'action de certains anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - à certaines doses, l'action de substances uricosuriques.

EFFETS INDÉSIRABLES :
 - Bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
 - Hémorragies digestives patentes ou occultes responsables d'une anémie ferriprive.
 - Syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies jusqu'à hématomèse et melaena...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.
 - Accidents de sensibilisation (œdème, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques).
 - L'aspirine peut prolonger le travail et retarder l'accouchement.
 - Les risques de douleurs abdominales, d'ulcérations gastriques, sont diminués avec Aspégic 1000 du fait que c'est un acétylsalicylate de lysine, soluble dans l'eau.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :
 Verser le contenu du sachet dans un verre. Ajouter de l'eau, une solution totale est obtenue rapidement.
 Chez l'adulte : 1 sachet 3 fois par jour (1 sachet matin, midi et soir).
 Coût du traitement journalier : 2,52 F.
 Dans le cas de traitements intensifs d'inflammations rhumatismales, il est préférable d'atteindre des posologies de 4 à 6 sachets par jour, ce qui correspond à 4 à 6 g d'aspirine par jour.

SURDOSAGE :
 - L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout les jeunes enfants où elle est dramatique et peut être mortelle.
 - Traitement d'urgence en milieu hospitalier spécialisé.
 - Commercialisé depuis 1979.
 A.M.M. 318 981,9 - Remb. Séc. Soc. à 70 %
 PRIX : 16,80 F (20 sachets)

Laboratoire EGIC
 B.P. 172 - 45200 MONTARGIS Cedex (France)
 Tél. (38) 85-36-28
 Service médical : 23-25, avenue Morane-Saulnier
 92360 MEUDON-LA-FORET - Tél. : (1) 630-21-27

Photo 15 : Monographie de la spécialité ASPEGIC®, année 1980

Annexe 2.2.4 Année 2000

☆ **ASPÉGIC® ADULTES 1000 mg**
acétylsalicylate de DL-lysine

FORMES et PRÉSENTATIONS
Poudre pour solution buvable : Sachets (papier/ALU PE), boîtes de 15 et de 20.

COMPOSITION	p sachet	p boîte
Acétylsalicylate de DL-lysine	1,8 g	de 15 de 20 de 20 de 36 g
(soit en acide acétylsalicylique : 1 g/sachet)		
Excipients : glycine, arôme de mandarine, glycyrrhizinate d'ammonium.		

[DC] INDICATIONS
- Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou d'états fébriles.
- Affections rhumatismales.

[DC] POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION
Posologie :
Douleurs et fièvre :
- Adulte : la posologie quotidienne maximale est de 3 g. A titre indicatif : en cas de douleur ou de fièvre intense, 1 sachet à 1 000 mg, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum.
Dans tous les cas, ne pas dépasser 3 sachets à 1 000 mg, soit 3 g par jour.
Cout du traitement journalier : 1,34 à 4,02 F.
- Sujet âgé : la posologie quotidienne maximale est de 2 g. A titre indicatif : en cas de douleur ou de fièvre intense, 1 sachet à 1 000 mg, à renouveler si nécessaire au bout de 4 heures minimum.
Dans tous les cas, ne pas dépasser 2 sachets à 1 000 mg, soit 2 g par jour.
Affections rhumatismales :
- La posologie quotidienne est de 4 à 6 g à répartir dans la journée, en 3 ou 4 prises.
A titre indicatif : 1 sachet à 1 000 mg à renouveler toutes les 6 heures.
Fréquence d'administration :
- Douleurs et fièvre : les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleurs. Elles doivent être espacées de 4 heures minimum.
- Affections rhumatismales : les prises sont à renouveler toutes les 6 heures.
Mode d'administration :
Réserve à l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans. Boire immédiatement après dissolution complète dans un grand verre d'eau, de lait, de soda ou de jus de fruits.

[DC] CONTRE-INDICATIONS
Absolues :
- Allergie avérée aux salicylés et aux substances d'activité proche, notamment anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- Ulcère gastro-duodénal en évolution.
- Toute maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise.
- Risque hémorragique.
- Méthotrexate à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine, anticoagulants oraux lorsque l'aspirine est administrée à doses élevées (> 3 g/j) : cf Interactions.
- Femme enceinte (à partir du 6^e mois) lorsque ce médicament est administré à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (> 500 mg par prise et par jour) : cf Grossesse et Allaitement.
Relatives :
- Anticoagulants oraux (pour des doses d'aspirine < 3 g/j chez l'adulte), autres AINS (pour des doses élevées d'aspirine, soit > 3 g/j chez l'adulte), héparine, ticlopidine, uricosuriques : cf Interactions.
- Femme qui allaite : cf Grossesse et Allaitement.

[DC] MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Les sachets à 1 000 mg ne sont pas adaptés à l'enfant (moins de 15 ans).
L'aspirine est déconseillée en cas de goutte.
L'aspirine doit être utilisée avec précaution en cas :
- d'antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, ou d'insuffisance rénale ;
- d'asthme ;
- de la survenue de crise d'asthme, chez certains sujets, peut être liée à une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou à l'aspirine ; dans ce cas, ce médicament est contre-indiqué ;
- de métrorragies ou de ménorragies (risque d'augmentation de l'importance et de la durée des règles) ;
- d'absence de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine.
Compte tenu de l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine, associant des doses faibles et persistant, il est recommandé de surveiller l'apparition de bourdonnements d'oreille, de baisse de l'acuité auditive et de vertiges. Si ces troubles apparaissent, il est impératif de diminuer les doses.
[DC] INTERACTIONS
Interactions médicamenteuses :
Associations contre-indiquées :
- Méthotrexate utilisé à des doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale due au méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).
- Anticoagulants oraux, avec les salicylés à fortes doses (> 3 g/j chez l'adulte) : augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastro-duodénale et déplacement des anticoagulants oraux de leurs liaisons aux protéines plasmatiques.
Associations déconseillées :
- Anticoagulants oraux, avec les salicylés à faibles doses : augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale.
- Necessité d'un contrôle, en particulier du temps de saignement, lors de l'utilisation de salicylés à faibles doses, en même temps que les salicylés à fortes doses (> 3 g/j).
- Autres AINS : avec les salicylés à fortes doses (> 3 g/j) chez l'adulte : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique par voie parentérale : augmentation du risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les salicylés.
- Diurétiques osmotiques : augmentation du risque hémorragique par synergie de l'activité antipyrétique.
- Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite avec temps de saignement.
- Uricosuriques tels que benzbromarone, probénécide : diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre analgésique.
Associations nécessitant des précautions d'emploi :
- Antidiabétiques tels que insuline, chlorpropamide : majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'acide acétylsalicylique par action hypoglycémiant de l'acide acétylsalicylique et déplacement du sulfamide de sa liaison aux protéines plasmatiques. Prévenir le patient et renforcer la surveillance glycémique.
- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) : pour les salicylés à fortes doses, risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Glucocorticoïdes par voie générale : diminution de la salicylémie pendant le traitement par les corticoïdes par augmentation de l'élimination des salicylés par les corticoïdes et risque de surdosage des salicylés après leur arrêt.
- Adapter les doses de salicylés pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
- Interféron alpha : risque d'inhibition de son action.
- Utiliser de préférence un analgésique antipyrétique non salicylé.
- Méthotrexate utilisé à des doses inférieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires en général et déplacement du méthotrexate de sa liaison aux protéines plasmatiques par les salicylés).
- Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association.
- Surveillance accrue en cas d'altération, même légère, de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.
- Pentoxifylline : augmentation du risque hémorragique. Renforcer la surveillance clinique et contrôler plus fréquemment le temps de saignement.
Associations à prendre en compte :
- Dispositif intra-utérin : risque (controversé) de diminution de son efficacité.
- Trombolytiques : augmentation du risque hémorragique.
- Topiques gastro-intestinaux tels que sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium : augmentation de l'excrétion rénale des salicylés par alcalinisation des urines.

[DC] GROSSESSE et ALLAITEMENT
Grossesse :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène de l'aspirine.
Aspect malformatif (1^{er} trimestre) :
- Aspirine en traitement ponctuel : les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif particulier de l'aspirine, prise au cours du 1^{er} trimestre.
- Aspirine en traitement chronique : il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif de l'aspirine lorsqu'elle est administrée en traitement chronique au-delà de 150 mg/j pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse.
Aspect fœtotoxique (2^e et 3^e trimestre) :
- Pendant les 4^e et 5^e mois, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées en traitement bref n'a apparemment révélé aucun effet fœtotoxique particulier. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.
- A partir du 6^e mois de la grossesse, l'aspirine à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires (> 500 mg/prise et par jour), comme tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines, peut exposer :
- le fœtus à une toxicité cardiopulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire et à un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligohydramnios ;
- la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement du temps de saignement. Cet effet antiagrégant peut se manifester même à très faibles doses.
En conséquence :
- Pendant les 5 premiers mois de la grossesse :
- l'aspirine en traitement ponctuel peut être prescrite si besoin,
- par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'aspirine en traitement chronique au-delà de 150 mg/j ;
- A partir du 6^e mois de la grossesse :
- en dehors d'utilisations cardiologiques ou obstétricales extrêmement limitées, et qui justifient une surveillance spécialisée, tout médicament à base d'aspirine est contre-indiqué à partir du 6^e mois.
Allaitement :
L'aspirine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES
Effets sur le système nerveux central : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, qui sont habituellement la marque d'un surdosage.
Effets gastro-intestinaux :
- ulcères gastriques,
- hémorragies digestives patentes (hématemèse, méléna...) ou occultes, responsables d'une anémie ferriprive. Ces hémorragies sont d'autant plus fréquentes que la posologie est plus élevée.
Effets hématologiques : syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste de 4 à 8 jours après arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique, en cas d'intervention chirurgicale.
Réaction d'hypersensibilité : accidents de sensibilisation : œdème de Quincke, urticaire, asthme, accidents anaphylactiques.
Autres : douleurs abdominales.

[DC] SURDOSAGE
L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) ou elle peut être mortelle.
Symptômes cliniques :
- Intoxication modérée : bourdonnements d'oreille, sensation de baisse de l'acuité auditive, céphalées, vertiges, nausées sont la marque d'un surdosage et peuvent être contrôlés par réduction de la posologie.
- Intoxication sévère : fièvre, hyperventilation, cétose, alcalose respiratoire, acidose métabolique, coma, collapsus cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, hypoglycémie importante.
Traitement :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Contrôle de l'équilibre acide base.
- Diurèse alcaline forcée, possibilité d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale, si nécessaire.
- Traitement symptomatique.

[PP] PHARMACODYNAMIE
Antalgique périphérique, antipyrétique, anti-inflammatoire à dose élevée (N : système nerveux central ; M : appareil locomoteur).

[PP] PHARMACOCINÉTIQUE
Après absorption, l'acétylsalicylate de lysine se scinde en acide acétylsalicylique et en lysine. L'acide acétylsalicylique est rapidement absorbé et hydrolysé dans le plasma en acide salicylique. Celui-ci est en grande partie lié aux protéines du plasma. Son taux sanguin maximum est atteint en 2 ou 4 heures. L'élimination urinaire augmente avec le pH urinaire. La demi-vie de l'acide salicylique est de 3 à 9 heures et augmente avec la dose administrée.
AMM 318 981.9 (1970, val 1996, révisée 1997) 20 sachets.
347 359.0 (1970, val 1996, révisée 1998) 15 sachets.
Prix : 26,80 F/4,09 € (20 sachets).
Remb Séc soc à 65 %. Collect.
Boîte de 15 sachets : non remb Séc soc.

Laboratoires SYNTHÉLABO
Direction et Information médicale :
23-25, av Morane-Saulnier, 92360 Meudon-la-Forêt
Tel : 01 41 28 16 00. Fax : 01 41 28 16 01

Photo 16 : Monographie de la spécialité ASPÉGIC®, année 2000

Annexe 2.3. Monographies de spécialités contenant un digitalique

Annexe 2.3.1 Année 1914

**DIGITALINE CRISTALLISÉE
NATIVELLE**

(Prix Orfila de 6.000 francs décerné par l'Académie de Médecine de Paris)

Formes. — *Granules Nativelle* au 1/4 de mgr. (granules blancs); *Granules Nativelle* au 1/10^e de mgr. (granules roses), entièrement solubles, rigoureusement dosés; *Solution Nativelle* au millième (50 gouttes correspondent à 1 mgr.); *Ampoules Nativelle* (Digitaline injectable) de 1 cm³ renfermant 1/4 de mgr. de Digitaline cristallisée.

Prix réglementés :

Granules et solution....	3 50
Ampoules.....	4 50

Sur demande envoi de la notice : "Les Trois doses de Digitaline" (Baillière 1911). Posologie et formes pharmaceutiques de la Digitaline Nativelle.

Avis important. — La Digitaline Nativelle ne se délivre qu'en flacons. Spécifier sur les ordonnances : *Granules, Solution, Ampoules de Digitaline Nativelle.*

La *Digitaline Nativelle* agit plus sûrement que les autres préparations de digitale.

Laboratoire NATIVELLE
49, Boulevard Port-Royal, PARIS

Photo 18 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 1914

AMPOULES DE DIGALÈNE

(Digitale injectable)

Seul vrai principe actif de la macération de feuilles fraîches de digitale isolé et étudié par le Prof. CLOETTA (de Zurich)

1 cm³ = 0 gr. 003 D. S. Cloetta = 0,15 cgr. de poudre de feuilles fraîches de digitale.

Dose moyenne. — 1 à 4 ampoules et plus par 24 heures.

Propriétés thérapeutiques. — Solubilité parfaite, dosage rigoureux. Action très rapide, tolérance parfaite, effets constants aux mêmes doses, pas d'accumulation.

(Voir Digalène)

Injections. — Hypodermiques, intra-veineuses, intra-musculaires (indolores).

Prix réglementé :

3 fr. la boîte de 6 ampoules

F. HOFFMANN LA ROCHE & C^o

21, Place des Vosges, PARIS

Photo 19 : Monographie de la spécialité AMPOULE DE DIGALENE®, année 1914

Annexe 2.3.2 Année 1927



Photo 20 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 1927

Annexe 2.3.3 Année 1943



Photo 22 : Monographie de la spécialité DIGITALINE MIALHE-PETIT®, année 1943

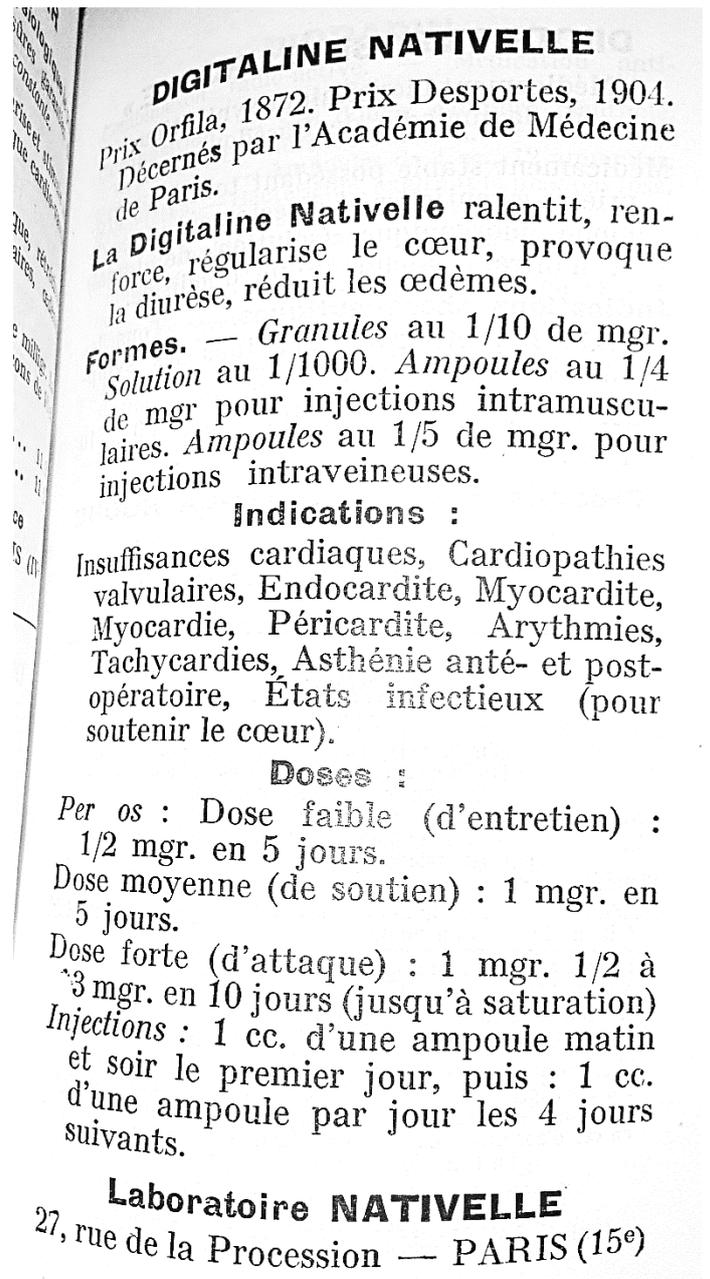


Photo 21 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 1943

DIGOXINE NATIVELLE

Tridigitoxoside du 3 β , 12 β , 14 β -trihydroxycardénolide.
Glucoside pur, cristallisé et invariable
isolé des feuilles de *Digitalis lanata*.

Propriétés et avantages :
Temps de latence relativement court.
Durée d'action intermédiaire entre celle de l'ouabaine et celle de la digitaline.
Absorption intestinale bonne (60-70 %).
Tolérance digestive excellente lorsque les doses quotidiennes sont fractionnées.
Action bradycardisante moins marquée que celle de la digitaline, d'où son intérêt dans les insuffisances cardiaques à rythme normal ou peu rapide.

Indications :
Tous les types d'insuffisance cardiaque sont susceptibles d'être améliorés par la Digoxine, mais elle est plus spécialement indiquée :
- lorsqu'une digitalisation rapide par voie orale est requise ;
- dans les cas où l'état myocardique fait préférer un digitalique d'élimination rapide (cardiopathies ischémiques en défaillance par exemple) ;
- dans les insuffisances cardiaques sans tachycardie (posologie réduite) ;
- dans les défaillances cardiaques droites des cœurs pulmonaires chroniques.

Présentation :
Comprimés à 0,25 mg (flacon de 40). P classe 4.

Posologie :
Cette posologie n'est donnée qu'à titre indicatif ; les doses doivent être adaptées à l'état et au comportement du malade.

Digitalisation progressive.	Digitalisation rapide.	Entretien.
0,50 mg à 1 mg par jour (2 à 4 comprimés) en doses fractionnées jusqu'à amélioration des signes cliniques de l'insuffisance cardiaque (pendant une à deux semaines).	0,75 mg à 1,5 mg (3 à 6 comprimés), puis 0,25 mg (1 comprimé) toutes les 6 heures, jusqu'à ralentissement du rythme à 70-80 ou apparition des signes toxiques.	0,125 mg à 0,50 mg (1/2 à 2 comprimés) en une seule prise, ou en doses fractionnées. L'élimination rapide nécessite l'administration quotidienne.

Remboursé par la Sécurité Sociale et les Collectivités.

Laboratoire NATIVELLE
27, rue de la Procession — PARIS (XV^e).
(Tél. : Suffren 31-21.)

Photo 24 : Monographie de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE®, année 1963

582

DIGITALINE NATIVELLE

Principe actif cristallisé de *Digitalis purpurea*.
Tridigitoxoside du 3 β , 14 β -dihydroxycardénolide.

Propriétés et avantages :
« Médicament le plus fidèle et le plus sûr de l'insuffisance cardiaque », la Digitaline Nativelle se caractérise par son invariabilité et sa précision remarquables, sa parfaite tolérance, notamment aux doses fortes, son activité aussi grande par voie buccale que par voie veineuse, grâce à son absorption digestive totale.

Indications :
Insuffisances cardiaques (surtout lorsque le rythme est rapide), quels qu'en soient le degré, l'étiologie ou le rythme régulier ou non.
Troubles du rythme : Fibrillation et Flutter auriculaires, Tachycardie paroxystique.

Présentation :
Ampoules à 0,2 mg pour injections intraveineuses ou intramusculaires (boîte de 6). P cl. 2.
Comprimés à 0,1 mg (flacon de 40). P cl. 2.
Soluté à 1/1000 (flacon de 10 cm³). P cl. 3.
(1 comp. à 0,1 mg = 5 gouttes de soluté à 1/1000.)

Schéma posologique :
Les doses doivent être adaptées à l'état et au comportement du malade.
Per os : Dose d'attaque : 10 à 15 gouttes ou 2 à 3 comprimés à 0,1 mg par jour pendant 5 jours (soit, au total, 1 mg à 1,5 mg).
Dose d'entretien hebdomadaire : pouvant aller, selon les cas, de 0,2 mg à 1 mg (10 à 50 gouttes ou 2 à 10 comprimés) ; elle peut être donnée en une prise unique ou répartie sur 2, 3 ou plusieurs jours. La dose optimale est celle qui permet de maintenir régulièrement le rythme à 70-80, sans bigéminisme.
Dose de saturation (surveillance spéciale) : 20 à 30 gouttes ou 4 à 6 comprimés par jour jusqu'à effet (demander littérature médicale).
Injections I. V. et I. M. : une ampoule (0,2 mg) matin et soir le premier jour, puis une ampoule par jour, les 3 ou 4 jours suivants. Si nécessaire, réduire de moitié l'intervalle des injections.
Les 3 Formes sont remboursées par la Sécurité Sociale et par les Collectivités.

Laboratoire NATIVELLE
27, rue de la Procession — PARIS (XV^e).
(Tél. : Suffren 31-21.)

Photo 23 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 1963

Annexe 2.3.5 Année 1980

DIGITALINE NATIVELLE
digitoxine

FORMES et PRÉSENTATIONS :
Comprimés (roses) : Boîte de 40.
Soluté buvable : Flacon de 10 ml.
Ampoules injectables de 1 ml : Boîte de 6.

COMPOSITION :

Comprimés :		
Digitoxine (DCI) ou Digitaline Nativelle	p. unité 0,1 mg	p. boîte 4 mg
Excipient : lactose, amidon, talc, érythrosine.		
Soluté buvable à 1 p. mille		
Digitoxine (DCI) ou Digitaline Nativelle	p. 5 gttes 0,1 mg	p. flacon 10 mg
Excipient : glycérine, eau, alcool. Ce soluté délivre 50 gouttes par ml.		
Ampoules injectables :		
Digitoxine (DCI) ou Digitaline Nativelle	p. unité 0,2 mg	p. boîte 1,2 mg
Excipient : glycérine, eau, alcool.		

SORT DU MÉDICAMENT :

- Absorption digestive, rapide et pratiquement complète.
- Liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 90 p. cent.
- Transformations métaboliques par des enzymes (inductibles) des microsomes hépatiques.
- Sécrétion biliaire, soit sous forme initiale qui est ensuite partiellement réabsorbée par cycle entéro-hépatique, soit sous forme de métabolites.
- Élimination urinaire, soit non transformée (10 p. cent), soit sous forme de métabolites (85 p. cent).
- Facteurs limitant l'activité : foie (90 p. cent), reins (10 p. cent).
- Demi-vie plasmatisque : 4-6 jours.
- Élimination journalière : 7 à 12 p. cent.

PROPRIÉTÉS : Glycoside pur et cristallisé isolé des feuilles de Digitalis purpurea.

Tonicardiaque majeur, caractérisé par son absorption digestive totale, son effet bradycardisant marqué, son action thérapeutique prolongée, la Digitaline Nativelle présente l'avantage de maintenir dans l'organisme une quantité stable de glycoside même en cas d'omission sporadique des prises.

INDICATIONS :

- Toutes les insuffisances cardiaques.
- Certains troubles du rythme : fibrillation et flutter auriculaires, tachycardie paroxystique supraventriculaire.

CONTRE-INDICATIONS : Bradycardies au-dessous de 60. Extrasystoles polymorphes ou rythmées (bi-ou trigéminisme). Tachycardies ventriculaires.

PRÉCAUTIONS : Il est indiqué de réduire la posologie :

- en début de traitement, si un autre digitalique a été prescrit dans les jours précédents,
- en cas d'association avec une thérapeutique quinidinique,
- et pendant toute la durée du traitement dans les cas suivants où il y a un accroissement de la sensibilité aux digitaliques : sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, insuffisance rénale sévère, hypothyroïdie, infarctus du myocarde récent, hypercalcémie, déplétion potassique.

La calcithérapie I.V. est classiquement contre-indiquée chez les patients digitalisés.

Certaines médications associées peuvent diminuer l'efficacité de la digitaline : cholestyramine, diphénylhydantoïne, phénobarbital, phénylbutazone.

EFFETS INDÉSIRABLES : Quelques rares cas de gynécomastie, de troubles cutanés allergiques et de troubles sanguins (éosinophilie, purpura thrombocytopénique) ont été rapportés.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :

Adultes :

- Voie orale :
- **Traitement d'attaque :**
0,2 à 0,5 mg par jour, à renouveler aussi longtemps que la tachycardie du début persiste. Cette dose est réduite dès que s'amorce l'amélioration des signes cliniques. La réduction de l'insuffisance cardiaque est habituellement obtenue en 2 à 6 jours.
- **Traitement d'entretien :**
la dose hebdomadaire optimale est celle qui maintient le rythme entre 70 et 80.
Elle est en moyenne de 0,6 mg répartie sur 3 à 4 jours consécutifs ou non de la semaine.
Coût du traitement journalier : 0,17 F.

Suite ►

DIGI

- Voie veineuse :
- A employer en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale. Les doses sont identiques.
- Enfants :**
Le soluté buvable à 1 p. mille (une goutte contient 20 microgrammes) est utilisé en traitement d'entretien chez l'enfant.

poids (kg)	nombre de gouttes par semaine
< 4	5 à 6
4-10	8 à 10
10-20	12 à 15

Coût du traitement journalier : 0,01 à 0,03 F.

SURDOSAGE :

- **Symptômes :** troubles digestifs, troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision), mais surtout troubles cardiaques (tous les troubles de conduction et d'excitabilité peuvent être observés).
- **Conduite d'urgence dans le cas de surdosage thérapeutique :** suppression complète du digitalique (qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiarythmique ou d'isoprénaline à fortes doses ; en cas de bradycardie : atropine ; en cas d'hyper-excitabilité myocardique : diphénylhydantoïne.
- Dans le cas d'intoxication massive : hospitalisation pour surveillance par moniteur cardiaque et montée d'une sonde endocavitare.

TABLEAU A.
VISAS 1561-347 (Comp) - 1561-348 (Sol.) - 1561-346 (Amp.).
Commercialisé depuis 1887.
PRIX : Comprimés : 8,00 F + 0,40 S.H.P. (Bte de 40).
Soluté : 7,40 F + 0,40 S.H.P. (Fl. de 10 ml).
Amp. inj. : 13,50 F + 0,40 S.H.P. (Bte de 6).
Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

Laboratoire NATIVELLE S.A.
27, rue de la Procession - 75737 PARIS Cedex 15
Tél. : 567-28-50

Photo 25 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 1980

DIGOXINE NATIVELLE

FORMES et PRÉSENTATIONS :

Comprimés sécables : Boîte de 40.
Soluté oral à usage pédiatrique : Flacon de 60 ml.
Ampoules injectables de 2 ml (pour injection I.V.) : Boîte de 6.

COMPOSITION :

Comprimés :
Digoxine (DCI) Nativelle p. unité | p. boîte
0,25 mg | 10 mg
Excipient : lactose, talc, amidon.

Soluté oral à usage pédiatrique :
Digoxine (DCI) Nativelle p. ml | p. flacon
0,05 mg | 3 mg
Excipient : alcool, glycérine, parahydroxybenzoate de méthyle, acide citrique, phosphate disodique, saccharinate de sodium, extrait de framboise, eau.

Ampoules injectables :
Digoxine (DCI) Nativelle p. amp. | p. boîte
0,50 mg | 3 mg
Excipient : propylène glycol, alcool, phosphate de sodium, acide citrique, eau.

PROPRIÉTÉS : Glycoside pur et cristallisé isolé des feuilles de digitalis lanata. Tonicardiaque majeur.

Du fait de son comportement pharmacocinétique (début d'action : 10-30 minutes par voie veineuse, 1-2 heures *per os* ; effet maximal 2-3 heures par voie veineuse, 3-6 heures *per os* ; demi-vie plasmatique 1 j 1/2), la digoxine est actuellement considérée comme le tonicardiaque de pratique courante. Elle est spécialement appréciée pour sa grande maniabilité et sa souplesse posologique.

La biodisponibilité des comprimés de Digoxine Nativelle est constante et optimale, ce qui se traduit, en pratique, par l'obtention de taux sanguins efficaces, stables, sans « pics » inutiles.

L'équivalence thérapeutique de lot à lot est garantie par la fiabilité du procédé de fabrication et par la sévérité des normes analytiques.

INDICATIONS :

Voie veineuse

- Insuffisance cardiaque aiguë et accidents paroxystiques de l'insuffisance cardiaque.
- Certains troubles du rythme avec risque de décompensation imminente (fibrillation et flutter auriculaires, tachycardie paroxystique supraventriculaire).

Voie orale

- Insuffisance cardiaque congestive : insuffisance cardiaque progressive à rythme normal ou peu rapide, cœur pulmonaire chronique, insuffisance cardiaque de l'enfant et du sujet âgé.
- Certains troubles du rythme (fibrillation et flutter auriculaires, tachycardie paroxystique supraventriculaire).

CONTRE-INDICATIONS : Bradycardies au-dessous de 60. Extrasystoles polymorphes ou rythmées (bi- ou trigémisme). Tachycardie ventriculaire. Sujets proches de la saturation. Cœur ne pouvant pas répondre à l'effort demandé. Choc chirurgical. Syndrome d'Adams-Stokes.

PRÉCAUTIONS :

- Il est indiqué de réduire la posologie en début de traitement, si un autre digitalique a été prescrit dans les jours précédents.
- en cas d'association avec une thérapeutique quinidique,
- et pendant toute la durée du traitement, dans les cas suivants où il y a un accroissement de la sensibilité aux digitaliques : sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, insuffisance rénale sévère, hypothyroïdie, infarctus du myocarde récent, hypercalcémie, déplétion potassique.

La calcithérapie I.V. est classiquement contre-indiquée chez les patients digitalisés.

Certaines médications associées peuvent diminuer l'efficacité digitalique : cholestyramine, diphenylhydantoïne, phénobarbital, phénylbutazone.

EFFETS INDÉSIRABLES : Quelques rares cas de gynécomastie, de troubles cutanés allergiques et de troubles sanguins (éosinophilie, purpura thrombocytopénique) ont été rapportés.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :

Adultes

- Voie orale
Dose d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises.
Dose d'entretien moyenne : 1 comprimé par jour en une ou deux prises.
Coût du traitement journalier : 0,17 F.
- Voie veineuse
Dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour.
Dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.
Coût du traitement journalier : 1,13 à 2,25 F.

Enfants (soluté oral)

- Le flacon de soluté est accompagné d'une pipette-doseuse de 2 ml graduée en dixièmes de millilitre. 0,1 ml contient 5 microgrammes (mcg) de digoxine.
- Dose de charge (en microgrammes par kg) administrée en une prise orale unique.

Poids (kg)	dose par kg
< 2,5	12 mcg
2,5- 6	20 mcg
6-12	15 mcg
12-24	10 mcg
> 24	7 mcg

Le traitement d'entretien débute 8 heures après la dose de charge.
- Dose d'entretien par 24 h administrée en 2 ou 3 prises.

poids (kg)	dose par kg et par 24 h
< 2,5	15 mcg
2,5- 6	20 mcg
6-12	15 mcg
12-24	10 mcg
> 24	7 mcg

Ces doses ne sont données qu'à titre indicatif ; elles doivent être adaptées à l'état et au comportement du patient.
Coût du traitement journalier : 0,02 à 0,06 F/kg.

SURDOSAGE :

- **Symptômes :** troubles digestifs, troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision), mais surtout troubles cardiaques (tous les troubles de conduction et d'excitabilité peuvent être observés).

- **Conduite d'urgence dans le cas de surdosage thérapeutique :** suppression complète du digitalique (qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiarythmique ou d'isoprénaline à fortes doses ; en cas de bradycardie : atropine ; en cas d'hyper-excitabilité myocardique : diphenylhydantoïne. Dans le cas d'intoxication massive : hospitalisation pour surveillance par moniteur cardiaque et montée d'une sonde endocavitaire.

TABLEAU A

VISA NL 19 (Comp.) - A.M.M. 311 634.1 (Soluté).
NL 2322 (Amp.).
Commercialisé depuis 1960.

PRIX : Comprimés : 7,00 F + 0,35 S.H.P. (Bte de 40).
Soluté : 9,40 F + 0,35 S.H.P. (Fl. de 60 ml).
Amp. inj. : 13,50 F + 0,35 S.H.P. (Bte de 6).
Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect. et A.P.

Laboratoire NATIVELLE S.A.

27, rue de la Procession - 75737 PARIS Cedex 15
(Tél. : 567-28-50)

Photo 26 : Monographie de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE®, année 1980

malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

Précautions d'emploi :

- L'hypokaliémie pouvant augmenter la toxicité des digitaliques, on recherchera l'existence de facteurs favorisant diurétiques, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B (voie IV) ; au besoin, avant traitement, une kaliémie sera effectuée et l'hypokaliémie corrigée, et, en cours de traitement, la kaliémie sera périodiquement contrôlée.
- Réduire la posologie :
 - dans les cas où la sensibilité aux digitaliques est accrue ; sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie, insuffisance cardiaque évoluée, hypercalcémie ;
 - dans l'insuffisance rénale et dans l'insuffisance hépatique sévère (cf Posologie et Mode d'administration) ;
 - en début de traitement si un autre digitalique a été prescrit les jours précédents.
- Surveillance stricte (ECG) en début de traitement dans les insuffisances cardiaques avec BAV du 1^{er} degré.
- Ce médicament contient du lactose monohydraté.

[DC] INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Associations contre-indiquées :

- Calcium (sels de) par voie IV : troubles du rythme graves, voire mortels.
- Sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Association déconseillée :

- Midodrine (sympathomimétique alpha) : troubles de l'autisme (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculoventriculaire et/ou intraventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Amiodarone : dépression de l'autisme (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxinémie par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG et, éventuellement, adapter la posologie des digitaliques.
- Calcium (sels de) par voie orale, en particulier en cas d'association avec la vitamine D : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
- Charbon, kaolin : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre le charbon ou le kaolin à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).
- Colestyramine : diminution de l'absorption digestive des digitaliques. Prendre ces médicaments à distance des digitaliques (plus de 2 heures, si possible).
- Hypokaliémisants : amphotéricine B (voie IV), corticoïdes (gluco, minéral) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), tetracosactide, laxatifs stimulants ; hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Phénobarbital, rifampicine (inducteurs enzymatiques) : diminution des concentrations plasmatiques de la digoxine (augmentation de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique, ECG et, éventuellement, de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant l'association et après l'arrêt de l'inducteur, ou bien préférer la digoxine, moins métabolisée par le foie.

[DC] GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Il n'y a pas de données fiables de tératogénèse chez l'animal. En clinique, il n'existe pas de données suffisamment pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou fœtotoxique de la digitaline lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de la digitaline est déconseillée pendant la grossesse.

Allaitement :

En l'absence de donnée sur le passage dans le lait maternel, le risque n'est pas connu.

[DC] EFFETS INDÉSIRABLES

- Hyperexcitabilité ventriculaire. L'arrêt des digitaliques est indispensable en cas d'hypersensibilité ou de surdosage (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) sont les premiers symptômes fréquents et précoces de la toxicité digitalique. Ils cessent rapidement à l'arrêt du traitement.
- Troubles de la vision, en particulier chez le sujet âgé, devant faire suspecter un surdosage.
- Troubles psychiatriques (convulsions, délire, hallucinations, psychose), en particulier chez le sujet très âgé, devant faire suspecter un surdosage.
- Gynécomastie exceptionnelle.
- Manifestations allergiques exceptionnelles (réactions cutanées).
- Thrombopénie, exceptionnelle en dehors d'un surdosage.
- A l'ECG, l'aspect en cupule du segment ST est habituel et traduit une imprégnation digitalique et nullement un surdosage.

[DC] SURDOSAGE

Symptômes :

- Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées).
- Céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision.
- Troubles cardiaques surtout, avec perturbations de l'ECG.

☆ DIGITALINE NATIVELLE®
digitoxine

FORMES et PRÉSENTATIONS
Comprimé à 0,1 mg (rose) : Boîte de 40.

COMPOSITION

	p cp	p boîte
Digitoxine (DCI)	0,1 mg	4 mg

Excipients : lactose, amidon, talc, erythrosine.

[DC] INDICATIONS

- Insuffisance cardiaque à bas débit (généralement en association aux diurétiques), en particulier lorsqu'il existe une fibrillation auriculaire.
- Troubles du rythme supraventriculaire : ralentissement ou réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

Remarque : l'insuffisance cardiaque à débit élevé (anémie grave, cardiomyopathie, fistule artérioveneuse, avitaminose B1) et celle liée à un obstacle mécanique ou à l'insuffisance cardiaque du cœur pulmonaire chronique ne constituent pas des indications pour les digitaliques.

[DC] POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

- La dose initiale totale pour réaliser une digitalisation d'attaque optimale varie, en fonction du poids du patient, de 0,8 à 1,2 mg (8 à 12 comprimés) ; elle s'administre en 2 à 4 jours.
- La dose d'entretien hebdomadaire est de 0,4 à 0,8 mg (4 à 8 comprimés) à répartir sur plusieurs jours de la semaine.
- En cas d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, réduire très fortement la posologie : la digoxine issue du métabolisme hépatique de la digitaline risque en effet d'atteindre des taux toxiques.
- Chez le sujet âgé, la posologie doit être plus faible que chez l'adulte jeune (réduction de la masse musculaire, de la kaliémie et de la magnésémie).

Coût du traitement journalier : 0,16 à 0,33 F.

[DC] CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré non appareillés.
- Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digitalique (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Tachycardies atriales (flutter, tachysystolie) et fibrillation auriculaire associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive, sauf en cas de fibrillation auriculaire associée.
- Tachycardie et fibrillation ventriculaires.
- Calcium (sels de) par voie IV, sultopride : cf Interactions.

Relatives :

- Midodrine (cf Interactions).
- Femme enceinte (cf Grossesse et Allaitement).

NB : les extrasystoles ventriculaires chez un insuffisant cardiaque non digitalisé ne sont pas une contre-indication.

[DC] MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

L'arrêt des digitaliques est impératif en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystoles) liée à une hypersensibilité ou à un surdosage.

L'arrêt est conseillé avant un choc électrique ; celui-ci ne sera effectué qu'après un délai, par exemple, de 1 à 2 demi-vies.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de

PHARMACODYNAMIE

Digoxine cardiotonique (C01AA04) : système cardiovasculaire.

Effet inotrope positif :

- Effet inotrope négatif peu marqué sur le sinus et lié de façon plus importante à l'augmentation du tonus vagal et à la réduction du tonus sympathique.
- Effet inotrope négatif au niveau du nœud auriculoventriculaire, à l'origine du ralentissement des tachycardies paroxysmales par réduction du nombre d'influx qui traversent le nœud auriculoventriculaire ; pas d'action sur la conduction intraventriculaire.
- Effet bathmotrope positif : augmente l'excitabilité de la fibre myocardique aux doses supratherapeutiques.

Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiacs conduisant à la réduction de la pré et de la postcharge.

Digitaline Nativelle, caractérisée par une absorption digestive totale et une action thérapeutique prolongée, présente l'avantage de maintenir dans l'organisme une quantité stable de digoxine, même en cas d'omissions sporadiques des prises.

[DC] PHARMACOCINÉTIQUE

- Absorption digestive rapide et pratiquement complète.
- Liaison aux protéines plasmatiques des l'ordre de 90 %.
- Transformations métaboliques par des enzymes (inductibles des microsomes hépatiques).
- Sécrétion biliaire, soit sous forme initiale qui est ensuite partiellement réabsorbée par cycle entérohépatique, soit sous forme de métabolites.
- Élimination urinaire, soit non transformée (10 %), soit sous forme de métabolites (85 %).
- Facteurs limitant l'activité : foie (90 %), rein (10 %).
- Demi-vie plasmatique : 4 à 6 jours. En l'absence de doses de charge, l'équilibre n'est obtenu qu'au bout de 16 à 24 jours.
- Des dosages sanguins sont possibles pour le suivi du traitement. Les concentrations thérapeutiques sont dans une zone comprise entre 7,5 et 33 nmol/l ; cependant, il existe un chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques, de qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats.

LISTE I

AMM 203 133.7 (1943, val 1990, rév 1999).

Prix : 11,60 F/1,77 € (40 comprimés).

Remb. Sec. soc. à 65 %. Collect. et AP.

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE

96, av Charles-de-Gaulle
92201 Neuilly-sur-Seine cedex

Information médicale :
Tel : 01 40 88 57 65. Fax : 01 40 88 57 98

Photo 27 : Monographie de la spécialité DIGITALINE NATIVELLE®, année 2000

réduction de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire.

Remarque : l'insuffisance cardiaque à débit élevé (anémie grave, cardiomyopie, fistule artériovénuse, avitamineose B1) et celle liée à un obstacle mécanique ou à l'insuffisance des indicateurs pour les digitaux.

POSSÉDÉ : POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Adulte :

- voie orale (composé) :
- dose d'attaque : 2 à 4 comprimés par jour en plusieurs prises ;
- dose d'entretien : 1 comprimé par jour en une ou deux prises.

En cas d'insuffisance rénale : réduire la dose quotidienne en divisant la dose normale de digoxine par le taux de créatininémie (exposé en mg pour 100 ml).

Coût du traitement journalier : 0,57 F.

Voie veineuse :

- dose d'attaque : 1 à 2 ampoules par jour ;
- dose d'entretien : 1/2 à 1 ampoule soit chaque jour, soit 3 jours par semaine.

Le contenu des ampoules doit être injecté très lentement. Le dosage de la digoxine plasmatique est utile pour adapter la posologie dans les formes sévères ou de traitement difficile. La digoxine doit être mesurée lorsqu'un surdosage est à redouter (en cas d'insuffisance rénale en particulier) ou lorsqu'une majoration des doses paraît nécessaire (action insuffisante des doses usuelles).

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait 8 heures après la dernière prise. La zone d'efficacité se situe autour au-dessus de 2 ans, de 1,5 ± 0,5 ng/ml.

Coût du traitement journalier : 0,38 à 0,77 F/kg.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés, non réparables.
- Hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystolés) survenant quand le malade est encore sous l'action d'un digoxin.
- Tachycardies atriales (flutter, tachycardies d'embolus auriculaire associée à un syndrome de Wolff-Parkinson-White).
- Cardiomyopathie hypertrophique et cardiomyopathie restrictive, sauf en cas de fibrillation auriculaire associée.
- Tachycardie et fibrillation ventriculaire.
- Sulfonamide, calcium (sel) de par voie IV ; cf. interactions.
- Midodrine ; cf. interactions.

NB : les extrasystolés ventriculaires chez un insuffisant cardiaque non digitalisé ne sont pas une contre-indication.

RELATIVES :

- Mises en garde et précautions d'emploi.
- Arrêt des digitaux est impératif en cas d'hyperexcitabilité ventriculaire (notamment extrasystolés) liée à une hypersensibilité ou à un surdosage.
- Arrêt est conseillé avant un choc électrique, celui-ci sera effectué au plus tard 3 jours.
- Comprime : en raison de la présence de lactose, le comprimé ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi :

- L'hyposensibilité peut augmenter la toxicité des digitaux, on recherchera l'existence de facteurs favorisants : diurétiques, laxatifs stimulants, composites, amphotéricine B (voie IV) au besoin, avant traitement, une kaïémine sera effectuée et l'hypokaliémie corrigée, et, en cours de traitement, la kaïémine sera périodiquement contrôlée.
- Réduire la posologie :
- dans les cas où la sensibilité aux digitaux est accrue : sujets âgés, hypoxie par insuffisance respiratoire, hypothyroïdie, insuffisance cardiaque évoluée, hypercalcémie.
- dans l'insuffisance rénale et dans l'insuffisance hépatique sévère (cf. Posologie et Mode d'administration).
- en début de traitement si un autre digoxin a été prescrit les jours précédents.
- Surveillance stricte (ECG) en début de traitement dans les insuffisances cardiaques avec BAV du 1^{er} degré.
- La forme comprimé contient du lactose monohydraté.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

- Associations contre-indiquées :
 - Calcium (sel) de par voie IV : troubles du rythme graves, voire mortels.
 - Sulfonamide : risque majeur de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
- Association déconseillée :
 - Midodrine (sympathomimétique alpha) : troubles de l'autonomie (majoration de l'effet bradycardisant de la midodrine) et troubles de la conduction auriculoventriculaire et/ou intraventriculaire. Si cette association ne peut être évitée, renforcer la surveillance clinique et ECG.
- Associations nécessitant des précautions d'emploi :
 - Amiodarone : dépression de l'autonomie (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. En cas d'utilisation de la digoxine, augmentation de la digoxine par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG et, éventuellement, adapter la posologie des digitaux.
 - Calcium (sel, voie orale), en particulier en cas d'association avec la vitamine D : risque de troubles du rythme. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, contrôle de l'ECG et de la calcémie.
 - Charbon, kaolin : diminution de l'absorption digestive des digitaux. Prendre le charbon ou le kaolin à distance des digitaux (plus de 2 heures, si possible).
 - Digoxine, arythmies : augmentation de la digoxine par augmentation de son absorption. Surveillance clinique et éventuellement de la digoxine pendant le traitement par la clonidine ou l'arythmies et après son arrêt.
 - Colestyramine : diminution de l'absorption digestive des digitaux. Prendre ces médicaments à distance des digitaux (plus de 2 heures, si possible).
 - Hydroquinone, quinidine et, par extrapolation, desla-

noïde : troubles de l'autonomie (arythmie), dépression de l'autonomie (bradycardie excessive) et troubles de la conduction auriculoventriculaire. Dès qu'il y a augmentation de la digoxine par diminution de la clairance de la digoxine. Surveillance clinique et ECG. En cas de réponse inattendue, contrôler la digoxinémie et adapter la posologie.

- Hykaliémiants : amphotéricine B (voie IV, corticoïdes (gluco, minéral) sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison (voie générale), diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), les effets toxiques des digitaux. Surveillance clinique, contrôle de la calcémie et, s'il y a lieu, ECG.

- Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux) : diminution de l'absorption digestive de la digoxine. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la digoxine (plus de deux heures si possible).

- Sulfasalazine : diminution de l'absorption digestive de la digoxine. Prendre la sulfasalazine à distance de la digoxine (plus de 2 heures, si possible).

- Sulfasalazine : diminution de la digoxinémie pouvant limiter le contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par la sulfasalazine et après son arrêt.

- Vérapamil : bradycardie excessive et bloc auriculoventriculaire par majoration des effets de la digoxine sur l'autonomie et la conduction, et par diminution de l'élimination ECG et éventuellement contrôle de la digoxinémie. S'il y a lieu, adaptation de la posologie de la digoxine pendant l'association à prendre en compte.

- Carbamazépine : augmentation des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et diminution de la digoxinémie. A prendre en compte en particulier pour l'interprétation des concentrations plasmatiques.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

- Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique de la digoxine. En clinique, l'utilisation de la digoxine au cours d'un nombre malformatif ou fœtal d'un nombre d'un nombre de études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. Les concentrations mesurées en fin de grossesse sont en général nettement plus faibles que celles retrouvées plus âgées au cours de la grossesse et, en conséquence, un contrôle fréquent des concentrations plasmatiques est d'assurer une digitalisation adéquate.

Allaitement :

- Ce produit passe en très faible quantité dans le lait maternel et donne lieu à des concentrations très inférieures aux doses thérapeutiques néonatales. Il est possible d'allaiter pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hyperexcitabilité ventriculaire (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi) :

- L'arrêt des digitaux est indispensable en cas d'hyperexcitabilité ou de surdosage.
- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrées) sont les premiers symptômes fréquents et précoces de la toxicité digitale. Ils cessent rapidement à l'arrêt du traitement.
- Troubles de la vision, en particulier chez le sujet âgé, devant faire suspecter un surdosage.
- Troubles psychiatriques (convulsions, délire, hallucinations, psychoses), en particulier chez le sujet très âgé, devant faire suspecter un surdosage.
- Gynécomastie exceptionnelle.
- Manifestations allergiques exceptionnelles (réactions cutanées).
- Thrombopénie, exceptionnelle en dehors d'un surdosage.
- A l'ECG, l'aspect en cupule du segment ST est habituel et traduit une imprégnation digitale et nullement un surdosage.

SURDOSAGE

Symptômes :

- Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la conduction et d'excitabilité peuvent être observés.
- Troubles cardiaques avec perturbation de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.

Conduite d'urgence :

- Dans le cas d'un surdosage thérapeutique : suppression complète du digitale (ce qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiaritmiques ou d'isoprénaline à fortes doses ; en cas de bradycardie ; atropine ; en cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne, lidocaïne.

- Dans le cas d'une intoxication massive :

- Hospitalisation dans un service spécialisé pour lavage gastrique précoce (moins de 3 heures après l'ingestion) ou pour surveillance par monitoring cardiaque et montée éventuelle d'une sonde endocavitaire en cas de bradycardie ou de troubles sévères de la conduction.
- Utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab.

PHARMACODYNAMIE

Glucoside cardiotonique (C01A04) : système cardiovasculaire.

- Effet inotrope positif.
- Effet chronotrope négatif peu marqué sur le sinus et lié de façon plus importante à l'augmentation du tonus vagal et à la réduction du tonus sympathique.
- Effet chronotrope négatif au niveau du nœud auriculoventriculaire. Surveillance clinique et, s'il y a lieu, de l'ECG et de la digoxinémie avec adaptation de la posologie de la digoxine pendant le traitement par l'irafénone et après la conduction intraventriculaire.
- Effet batmotrope positif : augmente l'excitabilité de la fibre myocardique aux doses supratherapeutiques.
- Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiaques conduisant à la réduction de la pré- et de la postcharge.

Du fait de son comportement pharmacocinétique, la digoxine est actuellement considérée comme le tonocardique de pratique courante. Elle est spécialement appréciée pour sa grande maniabilité et sa souplesse posologique. Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiaques conduisant à la réduction de la pré- et de la postcharge.

Du fait de son comportement pharmacocinétique, la digoxine est actuellement considérée comme le tonocardique de pratique courante. Elle est spécialement appréciée pour sa grande maniabilité et sa souplesse posologique. Dans l'insuffisance cardiaque, l'augmentation du débit cardiaque est liée à l'effet inotrope et à des effets extracardiaques conduisant à la réduction de la pré- et de la postcharge.

PHARMACOCINÉTIQUE

- Absorption digestive de l'ordre de 70-80 %.
- Fort pourcentage de digoxine sous forme libre dans le sang, non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, une à deux heures per os.
- Transformation biochimique au niveau hépatique d'une faible proportion (de l'ordre de 10 à 12 %) en métabolites dont certains sont actifs.
- Élimination essentiellement rénale sous forme non transformée ; il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine.
- Facteurs limitant l'activité : rein (80 %), foie (10 %).
- Demi-vie plasmatique : 1 jour. En l'absence de doses de charge, l'équilibre n'est obtenu qu'après 6 jours.
- Des dosages sanguins sont possibles pour le suivi du traitement. Les concentrations thérapeutiques sont dans une zone comprise entre 0,65 et 2,6 nmol/l. Cependant, il existe un chevauchement entre les zones thérapeutiques et toxiques, ce qui rend parfois délicate l'interprétation des résultats.

LISTE A

AMM 304 660 9 (1992, révisée 1999) comprimés.

AMM 311 634 (1970, révisée 1999, révisée 1999) sol. buv.

323 465 5 (1980, révisée 1999) amp. pédiatriques.

Prix : 17,10 F/2,61 € (30 comprimés), 15,50 F/2,36 € (60 comprimés), 22,10 F/3,61 € (6 amp. inj. adulte), 23,00 F/3,61 € (6 amp. inj. pédiatriques).

Pemb. Soc. : 0,55 %. Code et AP :

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS FRANCE

96, av. Charles-de-Gaulle

92201 Neuilly-sur-Seine cedex

Information médicale :

92201 Neuilly-sur-Seine cedex

Tel : 01 40 88 57 55. Fax : 01 40 88 57 98

Photo 28 : Monographie de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE®, année 2000

Annexe 2.3.7 Année 2012

par jour, soit 1 comprimé d'Hémigoxine Nativelles à 0,125 mg par jour.

- Insuffisant rénal : En raison de l'augmentation de la digoxine, la posologie doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale...

Le traitement est commencé par une dose initiale administrée en une prise. Il est suivi 8 heures plus tard par des doses d'entretien...

Table with 3 columns: Poids de l'enfant (en kg), Dose initiale (en µg/kg), Dose d'entretien en 24h (en µg/kg/jour).

Table with 3 columns: Créatinémie (en µmol/l), Azotémie (en mmol/l), Multiplier la dose d'entretien par.

Le dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine...

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

facteur d'un digitalique (cf. Mises en garde/Précautions d'emploi).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI - L'arrêt des digitaliques est impératif en cas d'hypertension artérielle...

Surveillance clinique et électrocardiographique attentive du traitement, avec contrôle ECG est recommandée, en particulier en cas de...

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

CONTRA-INDICATIONS - Blocs auriculoventriculaires des 2^e et 3^e degrés non appareillés.

Photo 29 : Monographie de la spécialité DIGOXINE NATIVELLE®, année 2012

Annexe 2.4. Monographies de la spécialité MEDIATOR®

Annexe 2.4.1 Année 1980

★ MEDIATOR®
benfluorex

FORME et PRÉSENTATION : Comprimés dragéifiés : Pilulier de 30.

COMPOSITION : Benfluorex (DCI) chlorhydrate ou benzoate de [méthyl-1 (trifluorométhyl-3 phényl)-2 éthyl] amino -2 éthyle, chlorhydrate

- par comprimé : 0,150 g ;
- par pilulier : 4,5 g.

Excipient : amidon de maïs, carboxyméthylcellulose sodique, cire blanche, éthylcellulose, stéarate de magnésium, mono-oléate de glycérol, polysorbate, polyvidone-excipient, silice colloïdale, sucre blanc officinal, talc, oxyde de titane, q.s. pour un comprimé dragéifié terminé à 0,700 g.

SORT DU MÉDICAMENT :

- Absorption gastro-intestinale rapide et totale avec un pic maximal survenant entre 1 et 2 heures après l'administration.
- Élimination rapide et totale par voie urinaire : en 8 heures, une excrétion moyenne d'environ 74 % de la dose administrée est constatée.

L'élimination se fait en 2 phases :

- une première phase rapide (60 % en 3 ou 4 heures),
- une deuxième phase lente, se terminant en 36 heures environ.

PROPRIÉTÉS : Hypolipémiant :

Il agit sur plusieurs facteurs fondamentaux liés au risque athérogène.

1. **Actions de Médiator sur le métabolisme lipidique :**

- Médiator diminue l'absorption intestinale des triglycérides (rat). Cet effet, confirmé chez l'homme en pharmacologie clinique, repose sur la diminution d'activité de la lipase pancréatique.
- Il réduit la synthèse hépatique des triglycérides et du cholestérol in vitro et in vivo (rat) ;
- il diminue la stéatose hépatique induite par des régimes riches en lipides, en glucides chez le rat obèse et au cours du diabète expérimental (rat) ;
- il limite l'incorporation du cholestérol dans la paroi artérielle (lapin).

Ce mode d'action est susceptible d'expliquer la diminution du cholestérol et des triglycérides chez l'homme.

2. **Actions de Médiator sur le métabolisme glucidique :**

- Il facilite la pénétration et l'utilisation cellulaire du glucose (rat).
- il diminue l'hyperglycémie du rat diabétique (insulino prive ou non) et l'aire d'H.P.O. chez le lapin.
- Dans le diabète asymptomatique chez les patients obèses, il entraîne une baisse de la glycémie post-prandiale et une amélioration de la courbe d'H.P.O. supérieure à celle qu'on obtient avec un régime identique associé à un placebo.

Médiator n'ayant pas d'action sur l'insulinosécrétion ne peut pas provoquer d'hypoglycémie.

3. **Effet complémentaire de Médiator :**

Chez des patients obèses hyperuricémiques traités par Médiator et régime, une baisse de l'uricémie d'environ 14 % a été observée.

Aucune interférence indésirable de Médiator avec les traitements associés au cours des études n'a été constatée.

Médiator :

- ne potentialise pas les anticoagulants,
- ne provoque pas d'hypoglycémie,
- n'interfère pas avec la fonction thyroïdienne.

INDICATIONS : Proposé dans le traitement des :

1. Hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte, isolées ou associées,
 - lorsqu'un RÉGIME ADAPTÉ ET ASSIDU s'est avéré insuffisant,
 - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et/ou qu'il existe des facteurs de risques associés.La poursuite du régime est toujours indispensable.
2. Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

Remarque : L'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.

CONTRE-INDICATIONS :

- Les pancréatites chroniques avérées.
- La grossesse, par mesure de prudence.

MISE EN GARDE : Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Médiator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Médiator n'est donc pas justifiée chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS : Si après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

EFFETS INDÉSIRABLES : Les effets secondaires suivants ont été observés : digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée), asthénie, somnolence ou état vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles.

En raison de la nouveauté de ce produit, les effets indésirables à long terme n'ont pu encore être appréciés par des études contrôlées.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :

3 comprimés dragéifiés par jour.

Cette posologie peut être prescrite d'emblée ou atteinte progressivement :

- 1 comprimé la première semaine au dîner,
- 2 comprimés la deuxième semaine : 1 au déjeuner, 1 au dîner,
- 3 comprimés à partir de la troisième semaine : 1 au petit déjeuner, 1 au déjeuner, 1 au dîner.

Par la suite, la posologie peut être ramenée à 2 parfois 1 comprimé par jour, en fonction des résultats biologiques.

Coût du traitement journalier : 0,98 à 2,94 F.

Durée du traitement :

En association avec le régime, Médiator constitue un traitement symptomatique devant être *très prolongé et régulièrement surveillé.*

SURDOSAGE :

Conduite à tenir en cas d'absorption massive : le traitement sera purement symptomatique : lavage d'estomac, diurèse osmotique, correction des troubles électrolytiques éventuels, surveillance de la tension artérielle, de l'état de conscience, des fonctions respiratoire et cardiaque.

CONSERVATION : durée 4 ans.

TABLEAU A.

A.M.M. 317 557.9 - Commercialisé depuis 1976.

PRIX : 29,05 F + 0,35 S.H.P. (30 comp. dr.).

Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

Les Laboratoires SERVIER
45400 GIDY
Information médicale :
22, rue Garnier - 92200 NEUILLY - (Tél. : 758-12-60)

Photo 30 : Monographie de la spécialité MEDIATOR®, année 1980

☆ MEDIATOR®
benfluorex

FORMES et PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé (blanc) : Boîte de 30.
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquette thermoformée unidose.

COMPOSITION

Benfluorex chlorhydrate	150 mg	p cp	p boîte
Excipients : amidon de maïs, carmellose sodique, cire d'abeille blanche, éthylcellulose, stéarate de magnésium, oléate de glycérol, polyorbata 80, povidone, silice colloïdale, saccharose, bicarbonate de sodium, talc, dioxyde de titane.			

INDICATIONS

- Adjuvant du régime adapté dans les hypertriglycéridémies.
- La poursuite du régime est toujours indispensable.
- Adjuvant du régime dans le diabète asymptomatique avec surcharge pondérale.

Remarque : l'efficacité pour la prévention primaire et secondaire des complications de l'athérosclérose n'est pas prouvée.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

3 comprimés par jour.
La poursuite du régime est toujours indispensable.
Cette posologie peut être prescrite d'emblée ou atteinte progressivement :

- 1 comprimé la première semaine au dîner,
- 2 comprimés la deuxième semaine : 1 au déjeuner, 1 au dîner,
- 3 comprimés à partir de la troisième semaine : 1 au petit déjeuner, 1 au déjeuner, 1 au dîner.

Par la suite, la posologie peut être ramenée à 2, parfois 1 comprimé par jour, en fonction des résultats biologiques. Coût du traitement journalier : 1,36 à 4,09 F.

En association avec le régime, Mediator constitue un traitement symptomatique devant être très prolongé et régulièrement surveillé.

CONTRE-INDICATIONS

Pancréatites chroniques avérées.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :
Les troubles métaboliques relevant d'un traitement par Mediator sont essentiellement observés chez l'adulte. La prescription de Mediator n'est donc pas justifiée chez l'enfant.

Précautions d'emploi :
Si, après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse : Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence de données dans l'espèce humaine, ces résultats expérimentaux ne permettent pas de préjuger un effet malformatif. Cependant, par mesure de prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse.

Allaitement : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires suivants ont été observés : digestifs (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées), asthénie, somnolence ou état vertigineux. Toutefois, ils s'observent plus particulièrement aux posologies supérieures à 3 comprimés par jour et varient en fonction des susceptibilités individuelles.

SURDOSAGE

Conduite à tenir en cas d'absorption massive : le traitement sera purement symptomatique : lavage d'estomac, diurèse osmotique, correction des troubles électrolytiques éventuels, surveillance de la pression artérielle, de l'état de conscience, des fonctions respiratoire et cardiaque.

PHARMACODYNAMIE

Hypolipémiant :
Il agit sur plusieurs facteurs liés au risque athérogène.

- Actions de Mediator sur le métabolisme lipidique :
 - Mediator diminue l'absorption intestinale des triglycérides (rat). Cet effet, confirmé chez l'homme en pharmacologie clinique, repose sur la diminution d'activité de la lipase pancréatique.
 - Il réduit la synthèse hépatique des triglycérides et du cholestérol in vitro et in vivo (rat).
 - Il diminue la stéatose hépatique induite par des régimes riches en lipides, en glucides chez le rat obèse et au cours du diabète expérimental (rat).
 - Il limite l'incorporation du cholestérol dans la paroi artérielle (lapin).

Ce mode d'action est susceptible d'expliquer la diminution du cholestérol et des triglycérides chez l'homme.

- Actions de Mediator sur le métabolisme glucidique :
 - Il facilite la pénétration et l'utilisation cellulaires du glucose (rat).
 - Il diminue l'hyperglycémie du rat diabétique (insulinoprive ou non) et l'aire d'HPO chez le lapin.
 - Dans le diabète asymptomatique chez les patients

obèses, il entraîne une baisse de la glycémie postprandiale et une amélioration de la courbe d'HPO supérieure à celle qu'on obtient avec un régime identique associé à un placebo.

Mediator, n'ayant pas d'action sur l'insulinosécrétion, ne peut pas provoquer d'hypoglycémie.

- Effet complémentaire de Mediator :
- Chez des patients obèses hyperuricémiques traités par Mediator et régime, une baisse de l'uricémie d'environ 14 % a été observée.

- Aucune interférence indésirable de Mediator avec les traitements associés au cours des études n'a été constatée.

Mediator :

- ne potentialise pas les anticoagulants,
- ne provoque pas d'hypoglycémie,
- n'interfère pas avec la fonction thyroïdienne.

PHARMACOCINÉTIQUE

- Absorption gastro-intestinale rapide et totale avec un pic maximal survenant entre 1 et 2 heures après l'administration.

- Élimination rapide et totale par voie urinaire : en 8 heures, une excrétion moyenne d'environ 74 % de la dose administrée est constatée.

L'élimination se fait en 2 phases :
- une première phase rapide (60 % en 3 ou 4 heures),
- une deuxième phase lente, se terminant en 36 heures environ.

LISTE I

AMM 317 557.9 (1974, validée 1987) 30 comprimés.
317 559.1 (1974, validée 1987) 100 comprimés.
Prix : 40,90 F/6,24 € (30 comprimés).
Remb. Sec. soc. à 65 %. Collect.
Modèle hospitalier : Collect.

BIOPHARMA

Information médicale :
29, rue du Pont. 92200 Neuilly-sur-Seine
Tél. : 01 55 72 60 00
Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier. 92200 Neuilly-sur-Seine

Photo 31 : Monographie de la spécialité MEDIATOR®, année 2000

Annexe 2.5. Monographies de la spécialité DOLIPRANE®

Annexe 2.5.1 Année 1968

DOL

DOLIPRANE
(paracétamol)
COMPRIMÉS
ANALGÉSIQUE - ANTIPYRÉTIQUE

Formule :

Paracétamol	0,50 g
Excipient	
q. s. p. un comprimé de	0,68 g

Propriétés :

Le DOLIPRANE (ou paracétamol) est un **analgésique antipyrétique original** : ce n'est ni un pyrazolé, ni un salicylé.

Il possède, cependant, des **propriétés du même type que celles de l'aspirine, mais avec des caractéristiques propres qui le rendent nettement supérieur** :

- *Excellente action antipyrétique, mais plus douce et plus prolongée* que celle de l'aspirine, ce qui évite les déferescences trop brutales et leurs inconvénients.
- *Bonne activité analgésique, mais plus prolongée* que celle de l'aspirine.
- *Pouvoir relaxant musculaire propre*, qui lui confère des propriétés anti-myalgiques marquées.
- Excellente tolérance générale, mais *neutre, parfaitement supporté par la muqueuse gastrique*, contrairement à l'aspirine.
- *Réactions allergiques exceptionnelles*, beaucoup plus rares qu'avec l'aspirine.

Indications :

- *Névrologies, céphalées, migraines...*
- *Douleurs des rhumatismes chroniques, arthroses, arthrites chroniques, périarthrites...*
- *Douleurs musculaires et tendineuses* : Crampes, courbatures, lumbagos, torticolis, myalgies...
Douleurs des traumatismes, entorses, fractures, élongations musculaires et tendineuses...
- *États fébriles et infectieux, grippe...*

Posologie :

Adultes : 2 comprimés 1 à 3 fois par 24 heures, à intervalles réguliers.

Grands enfants (à partir de 7 ans) : 1 comprimé 1 à 3 fois par 24 heures, selon l'âge.

Dissoudre les comprimés dans un peu d'eau sucrée, ou les avaler sans sucer, ni croquer.

Présentation :

Tube de 20 comprimés (P cl. 3).
Remboursable par la Sécurité Sociale.

Laboratoires BOTTU
115, rue Notre-Dame-des-Champs,
PARIS (VI^e).
(Tél. : 633-64-40.)

Photo 32 : Monographie de la spécialité DOLIPRANE®, année 1968

DOLIPRANE
paracétamol

FORMES et PRÉSENTATIONS :
Comprimés (blancs) : Boîte de 16.
Sachets de poudre orale (blanche) : Boîte de 12.

COMPOSITION :

Comprimés :	p. unité	p. boîte
Paracétamol (DCI)	0,50 g	8 g

Excipient : lactose, amidon, talc, q.s.p. un comprimé.

Sachets de poudre :	p. unité	p. boîte
Paracétamol (DCI)	0,50 g	6 g

Excipient : benzoate de sodium, monoglycérides acétylés, polyvidone-excipient, oxyde de titane, saccharine, sucre blanc officinal, arôme orange en poudre, q.s.p. un sachet.

PROPRIÉTÉS : Analgésique, antipyrétique.
Le Doliprane possède des activités analgésique et antipyrétique qui se situent au niveau de celles des salicylés, mais il n'a aucun rapport chimique avec ces derniers et s'en distingue par les propriétés suivantes :

- action antimalgique d'un intérêt particulier dans les douleurs accompagnées de contractures musculaires-tendineuses ;
- absence de répercussion sur l'hémostase et possibilité d'utilisation, aux doses thérapeutiques, avec les antivitamines K, sans majoration significative des effets anticoagulants ;
- respect de la muqueuse gastro-duodénale permettant son utilisation chez les malades qui présentent des manifestations digestives (ulcères gastro-duodénaux, gastrites, œsophagites, etc.).

INDICATIONS :
Traitement symptomatique de douleurs d'origines diverses, par exemple :

- céphalées, migraines,
- névralgies dentaires, intercostales, faciales,
- dysménorrhées,
- douleurs rhumatismales, torticolis, lombagos, sciatiques,
- douleurs musculaires et tendineuses, fractures, entorses,
- douleurs au cours des interventions O.R.L.,
- douleurs en stomatologie (douleurs postopératoires, douleurs après traitement orthopédique de fractures, douleurs après électro-coagulations).

Traitement symptomatique des états fébriles divers :

- état grippal, maladies infectieuses.

CONTRE-INDICATION : Ne pas administrer en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

PRÉCAUTION : Chaque sachet contient environ 2 g de saccharose.

EFFETS INDÉSIRABLES : Le Doliprane produit rarement d'effets secondaires et est habituellement bien toléré par les malades sensibles à l'aspirine.
Les réactions allergiques sont exceptionnelles et commandent l'arrêt du traitement.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :
1 comprimé = 1 sachet de poudre = 0,50 g de paracétamol.

Comprimés :

- Adultes : 2 comprimés par prise, 1 à 3 fois par 24 heures, à 4 heures d'intervalle au minimum.
Coût du traitement journalier : 0,76 à 2,29 F.
- Enfants (à partir de 7 ans) :
- de 7 à 13 ans : 1 demi-comprimé 1 à 3 fois par 24 heures, à 4 heures d'intervalle au minimum.
- de 13 à 15 ans : 1 comprimé, 1 à 3 fois par 24 heures, à 4 heures d'intervalle au minimum.
Coût du traitement journalier : 0,19 à 1,14 F.

Avaler les comprimés avec une gorgée de liquide.

Sachets de poudre :

- Adultes : 1 ou de préférence 2 sachets par prise, 1 à 3 fois par 24 heures, à 4 heures d'intervalle au minimum.
Coût du traitement journalier : 0,49 à 2,95 F.
- Grands enfants (à partir de 13 ans) : 1 sachet, 1 à 3 fois par 24 heures, à 4 heures d'intervalle au minimum.
Coût du traitement journalier : 0,49 à 1,47 F.

Diluer le contenu des sachets dans un peu d'eau, bien remuer et avaler immédiatement.

SURDOSAGE : Le paracétamol en surdosage massif provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. Les signes cliniques se manifestent généralement dans les 24 premières heures.
Le traitement étiologique doit être entrepris dans les heures qui suivent l'absorption.
Toute notion d'intoxication aiguë impose un transfert immédiat en milieu spécialisé.
Les signes biologiques d'atteinte hépatique peuvent apparaître plus tardivement.

A.M.M. 323 201.8 (Comp.) - 323 315.3 (Sach.)
Commercialisés depuis 1964 et 1980.
PRIX : 6,10 F (16 Comp.) - 5,90 F (12 Sachets).
Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

BOTTU
52-58, av. du Maréchal-Joffre - 92024 NANTERRE Cedex
Tél. : 725-91-41

Photo 33 : Monographie de la spécialité DOLIPRANE®, année 1980

Annexe 2.5.3 Année 2000

☆ DOLIPRANE® 500 mg formes orales paracétamol

FORMES et PRÉSENTATIONS
 - Forme (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées (voir au verso).
 - Modèle hospitalier : Boîte de 100.
 - Modèle effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 8.
 - Modèle (jaune et bleu) : Boîte de 16.
 - Modèle hospitalier : Boîte de 100.
 - Boîte pour solution buvable (blanche) : Sachets, boîte de 12.

COMPOSITION

Paracétamol (DCI)	500 mg	p cp	p boîte
Sachets : lactose amidon prégelatinisé et amidon de blé, talc, croscarmelllose/amidon, stéarate de magnésium.			
Paracétamol effervescent :	500 mg	p cp efferv	p boîte
Sachets : acide citrique, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, lévulose.			
Teneur en sodium : 408 mg/cp efferv.			

INDICATIONS
 Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère modérée et/ou des états fébriles.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION
 Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ 12 ans).

Posologie :
 - Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir de 15 ans) :
 - Posologie quotidienne maximale recommandée est de 4 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour.
 - Posologie usuelle est de 1 unité par prise à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
 - En cas de douleurs ou de fièvre plus intenses, 2 unités par prise à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum, sans dépasser 6 comprimés, 6 gélules ou 6 sachets par jour.
 - Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée.
 - La dose quotidienne de paracétamol recommandée est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures, soit :
 - de 30 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 unités de prise par jour.
 - de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 unités de prise par jour.
 Doses maximales recommandées : la dose totale de paracétamol ne devrait pas dépasser 80 mg/kg/jour chez l'enfant de moins de 37 kg et 3 g par jour chez l'adulte et le grand enfant de plus de 38 kg (cf Surdosage).
Mode d'administration :
 Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
 Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
 Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.
 - Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.
Comprimé et gélule : à avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruits).
Comprimé effervescent : laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.
Sachet : verser le contenu du sachet dans un verre puis ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). Remuer et boire immédiatement après.

CONTRE-INDICATIONS
 - Hypersensibilité au paracétamol ou à l'un des autres constituants de la gélule, notamment au jaune orangé S de la gélule.
 - Insuffisance hépatocellulaire.
 - Intolérance au gluten (amidon de blé du comprimé).

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPHI
Mises en garde :
 - Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments.
 - La prise de comprimé et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-roule.
 - Liée à la présence de jaune orangé S de la gélule : possibilité de réactions allergiques, y compris d'asthme, en particulier chez les patients allergiques à l'aspirine.
Précautions d'emploi :
 - Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
 - En cas de diabète ou de régime hypoglycémique, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sucre (sachet).
 - En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte dans la ration journalière de la présence de sodium (comprimé effervescent et sachet).

INTERACTIONS
Examens paracliniques :
 La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique et le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

GROSSESSE et ALLAITEMENT
Grossesse :
 Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou fœtotoxique du paracétamol. En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou fœtotoxique particulier du paracétamol.
 (En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.)
Allaitement : A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES
 - Quelques rares cas d'accidents allergiques (simples rashes cutanés avec érythème ou urticaire) ont été observés et nécessitent l'arrêt du traitement.
 - De très exceptionnels cas de thrombopénie ont été signalés.

SURDOSAGE
 L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle peut être mortelle.
Symptômes :
 Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
 Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte, et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
 - Transfert immédiat en milieu hospitalier.
 - Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
 - Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.

l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale, si possible avant la 10^e heure.
 - Traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE
 Antalgique, antipyrétique (N : système nerveux central).

PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption : l'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution : le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme : le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les 2 voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétylbenzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détournée par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopyruvique. Ce métabolite toxique est augmenté.
Élimination : l'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
 - Insuffisance rénale : en cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
 - Sujet âgé : la capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

CONDITIONS PARTICULIÈRES de CONSERVATION
 Comprimé effervescent : à conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.
 AMM 323 201.8 (1960, val 1996, rév 1998) 16 comprimés, 554 733.5 (1960, val 1996, rév 1998) 100 comprimés, 345 077.8 (1997, révisée 1999) 16 gélules, 560 826.1 (1997, révisée 1999) 100 gélules, 330 719.9 (1986, révisée 1998) 16 cp effervescents, 323 315.3 (1980, révisée 1998) 12 sachets.
Prix : 14,50 F/2,21 € (16 comprimés), 12,40 F/1,89 € (16 gélules), 15,80 F/2,41 € (12 tubes de 8 comprimés efferv.), 15,80 F/2,41 € (12 sachets de poudre).
 Remb Sec soc à 65 %. Collect.
 Modèles hospitaliers : Collect.

THERAPLIX (Rhône-Poulenc)
 17, rue de la Vanne, 92547 Montrouge cedex
 Tel : 01 55 71 95 00
 Informations médicales : Tel Vert : 08 00 62 23 33

Photo 34 : Monographie de la spécialité DOLIPRANE®, année 2000

Annexe 2.5.4 Année 2012

★ DOLIPRANE®
500 mg formes orales
paracétamol

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé (blanc) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé effervescent (blanc) : Boîte de 2 tubes de 8.
Gélule (jaune et bleu) : Boîte de 16, sous plaquettes thermoformées.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Poudre pour solution buvable (blanche) : Sachets-dose, boîte de 12.

COMPOSITION

Comprimé : p cp
Paracétamol (DCI) 500 mg
Excipients : lactose, amidon préaggloméré et amidon de blé, talc, carboxyméthylamidon, stéarate de magnésium.

Comprimé effervescent : p cp efferv
Paracétamol (DCI) 500 mg
Excipients : acide citrique, mannitol, saccharine sodique, laurylsulfate de sodium, povidone, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium anhydre, L-leucine.
Teneur en sodium : 408 mg/cp efferv.

Gélule : p gélule
Paracétamol (DCI) 500 mg
Excipients : amidon de riz, distéarate de glycérol, stéarate de magnésium. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E 171), jaune de quinoléine (E 104), oxyde de fer rouge (E 172), bleu patenté V (E 131).

Poudre : p sachet
Paracétamol (DCI) 500 mg
Excipients : benzoate de sodium, monoglycériques acétylés, povidone, dioxyde de titane (E 171), saccharine, saccharose (environ 2 g/sachet), arôme orange en poudre.
Teneur en sodium : 1,28 mg/sachet.

INDICATIONS
Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION
POSOLOGIE :
Réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 27 kg (soit environ à partir de 8 ans).
Enfant :
Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant et donc de choisir une présentation adaptée. Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.
La dose quotidienne de paracétamol recommandée est d'environ 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures, soit :
- de 27 à 40 kg (environ de 8 à 13 ans) : 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures, sans dépasser 4 comprimés ou 4 gélules ou 4 sachets par jour ;
- de 41 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 1 comprimé ou 1 gélule ou 1 sachet à 500 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 4 heures, sans dépasser 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour.
Adulte et enfant dont le poids est supérieur à 50 kg (à partir d'environ 15 ans) :
La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés ou gélules ou sachets à 500 mg par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de 4 heures minimum.
Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit 6 comprimés ou 6 gélules ou 6 sachets par jour.
Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g par jour, soit 8 comprimés ou 8 gélules ou 8 sachets par jour.
Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre les prises.
Doses maximales recommandées : Cf Mises en garde/Précautions d'emploi.
Fréquence d'administration :
Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre.
Chez l'enfant, elles doivent être régulièrement espacées, y compris la nuit, de préférence de 6 heures, et d'au moins 4 heures.
Chez l'adulte, elles doivent être espacées de 4 heures minimum.
Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), l'intervalle entre deux prises devra être augmenté et sera au minimum de 8 heures. La dose de paracétamol ne devra pas dépasser 3 g par jour, soit 6 comprimés, 6 gélules ou 6 sachets.
La dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour (sans dépasser 3 g/jour) dans les situations suivantes :
- adultes de moins de 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- alcoolisme chronique ;
- malnutrition chronique ;
- déshydratation.

MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.
Comprimé et gélule : A avaler tels quels avec une boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit).

La prise de comprimé (non effervescent) ou de gélule est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans car elle peut entraîner une fausse-roule. Utiliser une autre forme.

Comprimé effervescent : Laisser dissoudre complètement le comprimé dans un verre d'eau.
Sachet : Verser le contenu du sachet dans un verre d'eau, ajouter une petite quantité de boisson (par exemple eau, lait, jus de fruit). Remuer et boire immédiatement après.

CONTRE-INDICATIONS
- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres composants.
- Insuffisance hépatocellulaire.
- Comprimé (non effervescent) : Patient présentant une allergie au blé (autre que maladie coeliaque).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
MISES EN GARDE :
Pour éviter un risque de surdosage :
- vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- respecter les doses maximales recommandées.
Doses maximales recommandées :
- Enfant de moins de 40 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas dépasser 80 mg/kg (cf Surdosage).
- Enfant de 41 kg à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/j (cf Surdosage).
- Adulte et enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g/j (cf Surdosage).
La prise de comprimé (non effervescent) et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans, car elle peut entraîner une fausse-roule.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
- Chez un enfant traité par 60 mg/kg/jour de paracétamol, l'association d'un autre antipyrétique n'est justifiée qu'en cas d'inefficacité.
- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
- poids < 50 kg ;
- insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
- insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine < 30 ml/min) ; cf Posologie/Mode d'administration.
Pharmacocinétique ;
- alcoolisme chronique ;
- malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ;
- déshydratation (cf Posologie/Mode d'administration).
- En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.
- La poudre pour solution buvable contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ; cf Composition.
- La poudre pour solution buvable contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (ou 23 mg) par sachet, c'est-à-dire « sans sodium ».
- Prendre en compte la teneur en sodium chez les patients suivant un régime hyposodé strict (comprimé effervescent et poudre pour solution buvable) ; cf Composition.
- Le comprimé (non effervescent) contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
- Le comprimé (non effervescent) peut être administré en cas de maladie coeliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de traces et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coeliaque.

INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement au paracétamol et après son arrêt.

EXAMENS PARACLINIQUES :
La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées. La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'évidence d'effet tératogène ou foetotoxique de paracétamol.
En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou tératogène particulier du paracétamol.
En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse.
ALLAITEMENT :
A doses thérapeutiques, l'administration de ce médicament est possible pendant l'allaitement.

EFFETS INDESIRABLES
- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- Des très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie ont été signalés.

SURDOSAGE
Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.
Symptômes :
Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.
Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte, et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.
Conduite d'urgence :
- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Prélèver un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- Evacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acetylcystéine par voie IV ou par voie orale si possible avant la dixième heure.
- Traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE
Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides (code ATC : N02BE01 ; N : système nerveux central).
Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PHARMACOCINETIQUE
Absorption : L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.
Distribution : Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.
Métabolisme : Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycoconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P-2s0, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acetylbenzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détournée par le glutathion et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercapturique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.
Élimination : L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycoconjuguée (80 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.
Variations physiopathologiques :
- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clearance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

CONDITIONS DE CONSERVATION
Comprimé effervescent : A conserver à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE
AMM 3400932320189 (1960/96 rev 02.06.09) 16 cp.
3400956473350 (1960/96 rev 02.06.09) 100 cp.
3400934507786 (1997 rev 25.05.09) 16 gél.
3400956082612 (1997 rev 25.05.09) 100 gél.
3400933071998 (1986/96 rev 20.10.09) 16 cp efferv.
3400932331536 (1980/96 rev 20.10.09) 12 sach.
Prix : 1,74 € (16 comprimés).
1,74 € (16 gélules).
1,80 € (16 comprimés effervescents).
1,74 € (12 sachets).
Remb. Sec. soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.
sanofi-aventis France
1-13, bd Romain-Rolland, 75014 Paris
Info médic et pharmacovigilance :
Tel (n° Vert) : 08 00 39 40 00
Fax : 01 57 62 06 62

Photo 35 : Monographie de la spécialité DOLIPRANE®, année 2012

Annexe 2.6. Monographies de la spécialité VASTAREL®

Annexe 2.6.1 Année 1968

Tous les autres facteurs de l'hémodynamique restent stables.

2° Diminution de la résistance artériolaire périphérique comparable à celle provoquée par une dose identique de papavérine, mais beaucoup plus prolongée.

3° Réduction nette du débit mésentérique traduisant la réduction du débit dans l'ensemble du territoire splanchnique et par suite la diminution du retour veineux au cœur droit.

Le bilan circulatoire total du Vastarel Fort se solde par une diminution du retour veineux au cœur, donc diminution du débit et du travail cardiaque. Cette action entraîne à son tour une diminution des besoins énergétiques du myocarde : condition essentielle d'une action anti-angoreuse efficace.

Caractéristiques cliniques :

L'efficacité clinique du Vastarel Fort est largement confirmée par de multiples travaux français et étrangers.

- La très faible toxicité et la qualité de la tolérance ont été particulièrement remarquées par les expérimentateurs.
- Vastarel Fort est remarquablement pauvre en actions secondaires : l'on n'a observé :
 - a) ni action inhibitrice de la mono-amine-oxydase;
 - b) ni action excitante ou tranquillisante ;
 - c) ni action hépatique, rénale, hématologique.

Posologie et conduite du traitement :

Elle est simple :

Deux comprimés quotidiens en une seule prise suffisent à assurer le traitement de fond. En cas de poussées douloureuses ou d'efforts, on peut prescrire à la demande 1 à 2 comprimés supplémentaires.

Vastarel Fort doit être administré de façon continue. Son action est liée au maintien d'un nouvel équilibre circulatoire basé sur la réduction du travail cardiaque. La stabilité de cette action est fonction de la régularité du traitement.

Vastarel Fort peut être associé à la trinitrine dont il permet souvent de diminuer les doses tout en supprimant la sujétion de l'angoreux à ce médicament.

Applications thérapeutiques :

Les indications englobent toutes les formes de l'angor par ischémie coronarienne :

- angor d'effort ou de décubitus,
- séquelles d'infarctus myocardique,
- angor rebelle aux autres thérapeutiques,
- coronarite associée à d'autres manifestations artéritiques.

Mais aussi toutes les cardiopathies où il peut être utile d'épargner les efforts demandés au myocarde.

Traitement de fond de l'insuffisance coronarienne.

Vastarel Fort, à l'égal des autres anti-angoreux, est sans effet sur la douleur initiale de la crise d'infarctus myocardique. De plus, il est contre-indiqué en cas de défaillance cardiaque et de collapsus circulatoire.

Renseignements pratiques du Vastarel Fort :

Étuis de 30 comprimés dragéifiés, dosés chacun à 3 mg de trimétazidine.

Sécurité Sociale. Admis aux Collectivités.
P cl. 18.

Autre forme, Vastarel :

Étuis de 50 comprimés dosés chacun à 1 mg de trimétazidine.

Sécurité Sociale. Admis aux Collectivités.
P cl. 13.

Laboratoires SERVIER
B. P. 927 — ORLÉANS.
(Tél. : 87-69-10.)

VASTAREL FORT

Anti-angoreux à mécanisme original, Vastarel Fort illustre le remaniement profond des idées sur l'angor.

Une meilleure connaissance de diverses modifications hémodynamiques provoquées par les médicaments anti-angoreux a permis de réaliser l'importance de certains facteurs négligés jusque-là.

Sous l'impulsion de certains chercheurs, le mode d'action de quelques anti-angoreux a subi une révision radicale, ainsi le cas de la trinitrine. Au concept de la vasodilatation coronaire a été substituée la notion d'une réduction du travail cardiaque consécutive à la baisse modérée de la pression artérielle et à la diminution plus marquée du débit cardiaque.

L'intérêt du Vastarel Fort réside dans l'originalité de son mode d'action : l'économie de l'effort myocardique :

1° Diminution du travail cardiaque : de 35 %.

Photo 36 : Monographie de la spécialité VASTAREL®, année 1968

VASTAREL® 20 mg
trimétazidine

FORMES et PRÉSENTATIONS :
Comprimés (rouges) enrobés à 20 mg : Boîte de 60.
Gouttes buvables dosées à 20 mg/ml : Flacon de 60 ml.

COMPOSITION :

Comprimés enrobés :		
Trimétazidine (DCI) dichlorhydrate	p. comp.	p. boîte
	0,02 g	1,20 g

Excipient : amidon de maïs, glycérine, hydroxypropylméthylcellulose, laque coccoline, laque jaune orangé S, mannitol, oxyde de titane, polyoxyéthylène glycol 20 M, polyoxyéthylène glycol 6000, polyvidone excipient, stéarate de magnésium, sac. q.s.p. un comprimé enrobé terminé à 0,095 g.

Gouttes buvables :		
Trimétazidine (DCI) dichlorhydrate	p. ml	p. flacon
	0,02 g	1,20 g

Excipient : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, propylène glycol, eau purifiée q.s.p. 1 ml.
1 ml = 20 gouttes.

SORT DU MÉDICAMENT :
L'élimination du Vastarel 20 mg est rapide et se fait principalement par voie urinaire.
Le temps de demi-vie varie de 4 h 30 à 5 h 10.
La bioéquivalence des deux formes galéniques a été établie.

PROPRIÉTÉS :
Les études expérimentales menées au niveau des tissus myocardique, cérébral et hépatique, ont montré que les propriétés de la trimétazidine s'exercent sur l'activité métabolique, énergétique et électrophysiologique de la cellule en situation d'hypoxie : la trimétazidine, en préservant les métabolismes énergétiques de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, évite l'effondrement du taux intra-cellulaire de l'A.T.P. Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.

- Chez l'animal :
L'activité de la trimétazidine sur le métabolisme cellulaire, recherchée chez le chien en insuffisance aortique ou coronarienne et chez la souris en hypoxie très sévère, permet d'éviter :
- l'accumulation de lactate et de pyruvate au niveau du tissu myocardique ;
- la diminution des taux intermédiaires de la glycolyse au niveau de la cellule hépatique.
L'étude du potentiel énergétique cellulaire, chez le rat et la souris, après injection de vasopressine, met en évidence que la trimétazidine :
- s'oppose, au niveau de la cellule myocardique, à l'effondrement des réserves énergétiques d'ATP ;
- évite, au niveau de la cellule cérébrale, la chute des réserves d'ATP et d'AMP cyclique ;
- maintient, au niveau de la cellule hépatique, l'activité fonctionnelle des enzymes de la mitochondrie, siège de la production d'énergie par la cellule.
La trimétazidine s'oppose aussi aux modifications électrophysiologiques induites par l'ischémie :
- elle diminue l'élévation du segment ST de l'E.C.G. du chien soumis à un infarctus du myocarde expérimental ;

VASTAREL

- elle facilite, sur l'E.E.G., l'apparition d'une activité électrique globale et permet un retour plus précoce de la réactivité corticale chez le lapin en phase de récupération, après ischémie cérébrale provoquée.

Enfin, la trimétazidine corrige les perturbations des débits nutritionnels engendrés par l'ischémie expérimentale.

- Chez l'homme :
Les études contrôlées, menées en double insu contre produit de référence, ont montré que :
- chez l'angoreux, la trimétazidine :
- augmente la réserve coronaire dès le 15^e jour du traitement ;
- limite les à-coups tensionnels liés à l'effort sans entraîner de variation significative de la fréquence cardiaque ;
- diminue significativement la fréquence des crises angineuses ;
- entraîne une diminution significative de la consommation de trinitrine ;
- en O.R.L., la trimétazidine :
- améliore les épreuves vestibulaires ;
- permet un gain en décibels,
- est active sur les vertiges de la maladie de Ménière et les vertiges vasculaires ;
- est active sur les acouphènes.
- en ophtalmologie, la trimétazidine :
- améliore le tracé de l'E.R.G., objectivant une meilleure activité fonctionnelle de la rétine.

INDICATIONS :
- En cardiologie :
- insuffisance coronarienne (angine de poitrine, suite d'infarctus).
- En ophtalmologie :
- atteintes vasculaires chorioretiniennes.
- En oto-rhino-laryngologie :
- vertiges d'origine vasculaire,
- vertiges de Ménière,
- acouphènes.

MODE D'EMPLOI et POSOLOGIE :
- *Vastarel 20 mg comprimés enrobés*
2 à 3 comprimés par 24 heures (soit 40 à 60 mg par 24 heures). Les comprimés sont absorbés en deux ou trois prises au moment des repas.
- *Vastarel 20 mg/ml gouttes buvables*
40 à 60 gouttes par jour en deux ou trois prises (soit 40 à 60 mg par 24 heures) au moment des repas.
Coût du traitement journalier (pour les 2 formes) : 2,00 à 3,00 F.

CONSERVATION : Durée 3 ans.

A.M.M. 322 050.6 (comp.) - 322 752.0 (gttes).
Mis sur le marché en 1980.
PRIX : 60,00 F (60 comp.) - 60,00 F (fl. 60 ml).
Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

AUTRE PRÉSENTATION : VASTAREL 3 mg
Étui de 30 comp. (blancs) dragéifiés dosés à 3 mg de trimétazidine.
VISA NL 2121 - Mis sur le marché en 1965.
PRIX : 14,50 F (30 comp.) - Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

L.B.F. BIOPHARMA
27, rue du Pont - 92201 NEUILLY-SUR-SEINE - Tél. : 758-11-44

Photo 37 : Monographie de la spécialité VASTAREL®, année 1980

Annexe 2.6.3 Année 2000

☆ VASTAREL® 20 mg comprimé
trimétazidine

FORMES et PRÉSENTATIONS
Comprimé enrobé à 20 mg (rouge) : Boîte de 60, sous plaquettes thermoformées (PVC/ALU).
Modèle hospitalier : Boîte de 100, sous plaquettes unidoses thermoformées (PVC/ALU).

COMPOSITION		p cp	p boîte
Trimétazidine (DC) dichlorhydrate ...		20 mg	1,2 g

Excipients : Noyau : amidon de maïs, mannitol, povidone, stearate de magnésium, talc. Enrobage : dioxyde de titane (E 171), glycérol, laque aluminique jaune orangé S (E 110), laque aluminique rouge cochenille A (E 124), hypromellose, macrogol 6000, stearate de magnésium.

INDICATIONS
Traitement prophylactique de la crise d'angine de poitrine.
Traitement symptomatique d'appoint des vertiges et des acouphènes.
Traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.

POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION
40 à 60 mg par 24 heures, soit un comprimé 2 à 3 fois par jour, à absorber au moment des repas.
Coût du traitement journalier : 2,62 à 3,93 F.

CONTRE-INDICATIONS
Hypersensibilité à l'un des constituants du produit.

GROSSESSE et ALLAITEMENT
Grossesse : Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ; en l'absence de données en clinique, le risque malformatif ne peut être exclu ; en conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas prescrire pendant la grossesse.
Allaitement : En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES
Rares troubles gastro-intestinaux (nausées et vomissements).

PHARMACODYNAMIE
Autre médicament en cardiologie à visée antiangineuse (C01EB14 : système cardiovasculaire).
La trimétazidine, en préservant le métabolisme énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie ou à l'ischémie, empêche l'abaissement du taux intracellulaire de l'ATP.
Elle assure ainsi le fonctionnement des pompes ioniques et des flux transmembranaires sodium-potassium et maintient l'homéostasie cellulaire.
Chez l'animal : la trimétazidine :
- favorise le maintien du métabolisme énergétique du cœur et des organes neurosensoriels pendant l'ischémie et l'hypoxie ;
- diminue l'acidose intracellulaire et les altérations des flux ioniques transmembranaires provoqués par l'ischémie ;
- réduit la migration et l'infiltration de polynucléaires neutrophiles dans le tissu cardiaque ischémié et reperfusé ; réduit également la taille de l'infarctus expérimental ;
- cette action s'exerce en l'absence de tout effet hémodynamique direct.
Chez l'homme : les études contrôlées, chez l'angoreux, ont montré que la trimétazidine :
- augmente la réserve coronaire, c'est-à-dire le délai d'apparition des troubles ischémiques liés à l'effort, dès le 15^e jour du traitement ;
- limite les à-coups tensionnels liés à l'effort, sans entraîner de variations significatives de la fréquence cardiaque ;
- diminue significativement la fréquence des crises angineuses ;
- entraîne une diminution significative de la consommation de trinitrine.

PHARMACOCINÉTIQUE
- Par voie orale, l'absorption de la trimétazidine est rapide et le pic plasmatique apparaît moins de 2 heures après la prise du médicament.
- La concentration plasmatique maximale atteinte, après administration unique per os de 20 mg de trimétazidine, est d'environ 55 ng/ml.
- L'état d'équilibre, atteint entre 24 et 36 heures lors d'une administration répétée, est très stable au cours du traitement.
- Le volume apparent de distribution est de 4,8 l/kg, ce qui préjuge d'une bonne diffusion tissulaire ; la fixation protéique est faible : sa valeur mesurée in vitro est de 16 %.
- L'élimination de la trimétazidine se fait principalement par voie urinaire, essentiellement sous forme de produit inchangé.
La demi-vie d'élimination est en moyenne de 6 heures.

CONDITIONS PARTICULIÈRES de CONSERVATION
A conserver à l'abri de l'humidité.
AMM 322 050 6 (1978, révisée 1998) 60 comprimés.
322 051 2 (1993, révisée 1998) 100 comprimés.
Prix : 78,70 F/12,00 € (60 comprimés).
Remb Sec soc à 65 %. Collect.

BIOPHARMA
Information médicale :
29, rue du Pont, 92200 Neuilly-sur-Seine
Tel : 01 55 72 60 00
Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine

Photo 38 : Monographie de la spécialité VASTAREL®, année 2000

Annexe 2.7. Monographies de la spécialité VALIUM®

Annexe 2.7.1 Année 1968

VALIUM « ROCHE »
(diazépam)
Comprimés - Sirop - Suppositoires.

Propriétés :
Anxiolytique, sédatif, myorelaxant, régulateur du sommeil.

Indications :

- *Psychopathologie de pratique courante :*
Chez l'adulte (VALIUM 2 mg et VALIUM 5 mg comprimés) : états anxieux, manifestations psycho-somatiques, troubles du caractère, agitation agressive, retentissement psychique des maladies organiques, insomnies psychogènes.
- Chez l'enfant (VALIUM 2 « ROCHE » Sirop, VALIUM 2 mg comprimés) : problèmes psychologiques de l'enfance : terreurs nocturnes, colères, instabilité, vomissements « nerveux », anorexie, « coliques » du nourrisson, difficultés scolaires, anxiété d'hospitalisation.
- *Neurologie. Rhumatologie :*
Contractures musculaires. Spasticité.
- *Psychiatrie (VALIUM 10 mg comprimés) :*
Névroses d'angoisse, phobiques, obsessionnelles, dépressions névrotiques.

Psychoses : symptômes relevant de l'anxiété.
Cures de désintoxication alcoolique, prévention des accidents de sevrage.

- Chaque fois que la voie orale ne convient pas et pour la préparation aux petites interventions et explorations instrumentales : VALIUM 10 mg suppositoires (adultes seulement).

Contre-indication. — La myasthénie.

Tolérance :
Effets secondaires sans gravité (sommolence, incoordination motrice, sensations ébrieuses ; hypotension légère chez le vieillard en cas de surdosage) en rapport avec la dose et la sensibilité individuelle, disparaissant spontanément ou par ajustement de la posologie.

Les comprimés de VALIUM 10 mg ne seront prescrits d'emblée que chez les sujets hospitalisés, et la conduite automobile sera déconseillée dans les heures qui suivent une prise importante.

Comme avec tout psychotrope, il est prudent de s'abstenir de boissons alcoolisées et de se méfier d'une éventuelle modification de la capacité de réaction. Sauf nécessité précise, éviter l'association aux autres dépresseurs centraux (potentialisation réciproque).

Posologie :

- *Pratique courante :*
Adultes et grands enfants : 6 à 10 mg par jour.
Jeunes enfants : environ 1/2 mg par kg de poids. 2 à 6 mg/jour.
Sujets âgés ou débilités : 4 à 5 mg.
- *Psychiatrie :*
Traitement d'attaque : 20 à 40 mg par jour.
Traitement d'entretien : 15 à 20 mg par jour.
- *Contractures musculaires :*
Rhumatologiques : 6 à 20 mg/jour.
Neurologiques : 4 à 10 mg/jour (la posologie doit être adaptée progressivement. La contracture compense parfois une perte de la force musculaire et doit être en partie respectée).

Fragmenter la posologie quotidienne en 2 à 3 prises (par exemple 2/3 de la dose le soir, 1/3 en une ou deux prises dans la journée).

Présentations :

Comprimés :
VALIUM 2 mg « ROCHE » Étui de 40. Prix : Cl. 6.
VALIUM 5 mg « ROCHE » Étui de 40. Prix : Cl. 11.
VALIUM 10 mg « ROCHE » Étui de 30. Prix : Cl. 14.

Sirop :
VALIUM 2 « ROCHE » SIROP. Flacon de 100 ml. (1 cuillerée à café = 5 ml = 2 mg.) Prix : Cl. 7.

Suppositoires :
VALIUM 10 mg « ROCHE » Boîte de 6. Prix : Cl. 6.
Toutes formes Tableau A. Remboursé S. S. (70 %).
Voir aussi VALIUM 10 mg « ROCHE » ampoules injectables.

PRODUITS « ROCHE », S. A.
10, rue Crillon — PARIS (IV^e). — (Tél. : 272-91-10.)

Photo 40 : Monographie de la spécialité VALIUM®, année 1968

- Anxiété chronique avec agitation, irritabilité, agressivité.
- Anxiété avec insomnie, tension musculaire.
- Anxiété avec troubles du comportement social, familial ou professionnel.
- Angoisse provoquant ou surchargeant des troubles fonctionnels ou une maladie organique.

Enfants :

- Problèmes psychologiques de l'enfance : terreurs nocturnes, colères, instabilité, vomissements « nerveux », anorexie, « coliques » du nourrisson, difficultés scolaires, anxiété d'hospitalisation.
- Neurologie, rhumatologie :
 - Contractures musculaires, spasticité.
- Psychiatrie :
 - Névroses.
 - Anxiété des états psychotiques. Complément des neuroleptiques dont il permet une diminution des doses.
 - Anxiété majorant les états dépressifs. Complément des traitements antidépresseurs.
 - Cures de désintoxication alcoolique et prévention des accidents de sevrage.

Chaque fois que la voie orale ne convient pas et pour la préparation aux petites interventions et explorations instrumentales : Valium 10 « Roche » suppositoires.

CONTRE-INDICATION : Myasthénie.

PRÉCAUTIONS :

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament ; l'absorption d'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée. Sauf nécessité précise, éviter l'association aux déprimeurs centraux (potentialisation réciproque). Pendant les premiers mois de la grossesse, il faut s'abstenir par principe d'administrer des médicaments, sauf en cas d'absolue nécessité.

EFFETS INDÉSIRABLES :

Des effets secondaires sans gravité sont en rapport avec la dose prescrite et la sensibilité individuelle des patients. Ils disparaissent spontanément ou par ajustement de la posologie et se traduisent par une somnolence, des sensations ébrieuses, un certain degré d'incoordination motrice. Le surdosage entraîne une ataxie qui s'accompagne chez le vieillard, d'hypotension légère.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :

- Pratique courante :
 - Adultes et grands enfants : 6 à 10 mg par jour.
 - Jeunes enfants : env. 1/2 mg/kg, 2 à 6 mg/jour.
 - Sujets âgés ou débilisés : 4 à 5 mg par jour.
 - Psychiatrie :
 - Traitement d'attaque : 20 à 40 mg/jour.
 - Traitement d'entretien : 15 à 20 mg/jour.
 - Contractures musculaires :
 - Rhumatologiques : 6 à 20 mg/jour.
 - Neurologiques : 4 à 10 mg/jour (la posologie doit être adaptée progressivement. La contracture compense parfois une perte de la force musculaire et doit être en partie respectée).
- Fragmenter la posologie en 2 à 3 prises (par exemple 2/3 de la dose le soir, 1/3 en une ou deux prises dans la journée).
Coût du traitement journalier : 0,47 à 1,90 F.

SURDOSAGE :

En cas de prise massive, accidentelle ou volontaire, les signes de surdosage se manifestent principalement par un sommeil profond ou un coma vigile nécessitant un traitement purement symptomatique à réaliser en milieu hospitalier. En présence d'un tel surdosage, il faut s'assurer avant toute tentative thérapeutique que le Valium « Roche » a bien été pris seul car le pronostic bénin d'une intoxication serait aggravé par la prise concomitante de produits psychotropes d'action centrale rendant l'intoxication plus sévère.

TABLEAU A.

A.M.M. Comprimés 2 mg, 5 mg et 10 mg :
311 126.6 - 311 128.9 - 311 127.2.
Gouttes, Sirop, Suppositoires :
311 130.3 - 311 132.6 - 311 129.5.

Commercialisé depuis 1964.

PRIX : Comp. 2 mg : 6,25 F + 0,35 S.H.P. (Étui de 40).
Comp. 5 mg : 11,00 F + 0,35 S.H.P. (Étui de 40).
Comp. 10 mg : 14,05 F + 0,35 S.H.P. (Étui de 30).
Gouttes : 13,25 F + 0,35 S.H.P. (Fl. de 20 ml).
Sirop : 7,20 F + 0,35 S.H.P. (Fl. de 100 ml).
Suppos. : 6,45 F + 0,35 S.H.P. (Boîte de 6).

Remb. Séc. Soc. à 70 % - Collect.

Voir aussi : Valium® 10 « Roche » : Ampoules injectables.

PRODUITS « ROCHE » S.A.

52, bd du Parc - 92521 NEUILLY-SUR-SEINE Cedex
(Tél. : 637-77-00)

VALIUM® « ROCHE »
diazépam

FORMES et PRÉSENTATIONS :

- Valium 2 Roche Comprimés : Étui de 40.
- Valium 5 Roche Comprimés : Étui de 40.
- Valium 10 Roche Comprimés : Étui de 30.
- Valium 1 % Roche Gouttes : Flaçon de 20 ml.
- Valium 2 Roche Sirop : Flaçon de 100 ml.
- Valium 10 Roche Suppositoires : Boîte de 6.

COMPOSITION :

Valium 2 Comprimés :	p. unité	p. étui
Diazépam (DCI)	2 mg	80 mg
Excipient : lactose, amidon, stéarate de magnésium.		
Valium 5 Comprimés :	p. unité	p. étui
Diazépam (DCI)	5 mg	200 mg
Excipient : lactose, amidon, stéarate de magnésium.		
Valium 10 Comprimés :	p. unité	p. étui
Diazépam (DCI)	10 mg	300 mg
Excipient : lactose, amidon, indigotine, stéarate de magnésium.		
Valium 1 % Gouttes :	p. ml	p. flacon
Diazépam (DCI)	(30 gtes)	200 mg
Excipient : alcool absolu, propylène glycol, jaune orange S, eau purifiée.		
Valium 2 Sirop :	p. cuil. à café	p. flacon
Diazépam (DCI)	(5 ml)	40 mg
Excipient : sucre, sorbitol, cyclamate de sodium, glycérine, benzoate de sodium, érythrosine, arôme framboise, eau purifiée.		
Valium Suppositoires :	p. unité	p. boîte
Diazépam (DCI)	10 mg	60 mg
Excipient : glycérides semi-synthétiques.		

SORT DU MÉDICAMENT :

Après absorption, le diazépam est rapidement et presque en totalité résorbé au niveau du tractus intestinal. Une partie du produit se lie aux protéines sériques et une autre partie se fixe dans le tissu adipeux à partir duquel il sera redistribué dans l'organisme quand le taux sanguin diminuera.

Le diazépam est métabolisé en N-desméthyl-diazépam, puis en oxazépam (une petite partie est métabolisée en hydroxy-diazépam, puis en oxazépam) et l'élimination se fait principalement par le rein sous forme de dérivés glycuco-conjugués.

PROPRIÉTÉS :

Anxiolytique, sédatif, myorelaxant., anticonvulsivant.

INDICATIONS :

Tous les états anxieux, de l'inquiétude à l'angoisse.

- Psychopathologie de la pratique courante :

Adultes :

Photo 41 : Monographie de la spécialité VALIUM®, année 1980

Annexe 2.7.3 Année 2000

★ VALIUM® ROCHE
diazepam

FORMES et PRÉSENTATIONS

Valium 2 Roche
Comprimé sécable (blanc) - Etui de 40.
Modèle hospitalier - Boite de 100.

Valium 5 Roche
Comprimé sécable (jaune) - Etui de 40.
Modèle hospitalier - Boite de 100.

Valium 10 Roche
Comprimé sécable (bleu) - Etui de 30.
Modèle hospitalier - Boite de 100.

Valium 1 % Roche
Solution buvable - Flacon compte-gouttes de 20 ml.
Solution injectable - Ampoules (ivres) de 2 ml, boîte de 6.

COMPOSITION

Valium 2	2 mg	80 mg
Diazepam(DCI)	2 mg	80 mg
Excipients : lactose (100 mg/cpi), amidon de maïs, stéarate de magnésium.		
Valium 5	5 mg	200 mg
Diazepam(DCI)	5 mg	200 mg
Excipients : lactose (100 mg/cpi), amidon de maïs, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune.		
Valium 10	10 mg	300 mg
Diazepam(DCI)	10 mg	300 mg
Excipients : lactose (100 mg/cpi), amidon de maïs, margarine, stéarate de magnésium.		
Valium 1 %	1 mg	100 mg
Diazepam(DCI)	1 mg	100 mg
Excipients : alcool éthylique à 95 %, propylène-glycol, jaune orange S, eau purifiée.		
Valium 10 mg/2 ml	10 mg	60 mg
Diazepam(DCI)	10 mg	60 mg
Excipients : propylène-glycol, alcool éthylique à 96 %, benzoate de sodium, acide benzoïque ou hydroxyde de sodium qsp pH 6,3-6,7, alcool benzyle, eau pour préparations injectables.		

[DCI] INDICATIONS

Formes orales :

- Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et anxiété post-traumatique.
- Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, notamment hysteria, hypochondrie, phobie.
- Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse.
- Anxiété généralisée.
- Crise d'angoisse.
- Prévention et traitement du delirium tremens.
- Sevrage alcoolique.

Solution buvable :

- Traitement préventif, à l'occasion d'une fièvre, de la récurrence des convulsions fébriles chez les enfants de moins de 5 ans à haut risque de récurrence et non justifiables d'un traitement préventif continu quotidien par un autre antipyrétique.
- Le haut risque de récurrence est défini par un âge inférieur à 15 mois lors de la première crise, ou des antécédents familiaux (1° degré) de convulsions fébriles ou d'épilepsie, une première crise compliquée ou des épisodes fébriles fréquents.
- Le traitement préventif continu par un autre antipyrétique doit se discuter en présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants : examen neurologique anormal à distance de l'épisode critique, antécédent d'état de mal convulsif, âge inférieur à 12 mois, crise partielle.

Forme injectable :

- Urgences neuropsychiatriques :
 - crise d'angoisse paroxystique,
 - crise d'agitation,
 - delirium tremens,
 - délirium subaigu alcoolique,
 - état de mal épileptique (forme IV).
- Pédiatrie : traitement par voie rectale des crises convulsives chez le nourrisson et l'enfant, à défaut de la forme adaptée.

Anesthésie :

- prémédication à l'endoscopie,
- induction et potentialisation de l'anesthésie.

Le trouble panique n'est pas une indication de Valium. Les benzodiazépines ne sont indiquées qu'en cas de troubles anxieux ou de manifestations somatiques d'angoisse, sévères ou invalidants.

[DCI] POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION

Formes orales :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

- Adulte :
 - En pratique courante : en moyenne 5 à 15 mg par jour.
 - Côté du traitement journalier : 0,30 à 0,89 F (cp à 5 mg) à 40 mg/jour.
 - En psychiatrie (comprimés et solution buvable) : 20 à 40 mg/jour.
 - Côté du traitement journalier : 1,04 à 2,08 F (cp à 10 mg).
 - Pour de faibles posologies, la forme dosée à 2 mg est la plus adaptée.
- Enfant :
 - 0,5 mg/kg de poids corporel.
 - L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.
 - Prévention des convulsions fébriles (solution buvable) : 0,15 à 0,33 mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures

des la constatation de la fièvre et pendant sa durée. Ce traitement ne dispense pas du traitement antipyrétique habituel, ni du traitement de la cause de la fièvre.

- Enfant, sujet âgé, insuffisant rénal : il est recommandé de réduire la posologie, par exemple la moitié de la posologie moyenne peut être suffisante.
- Durée du traitement :
 - Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement, surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
 - Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
- Anxiété réactionnelle, traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse : 4 à 12 semaines, y compris la période de diminution de la posologie.
- Anxiété généralisée : traitement au long cours après avis d'un spécialiste.
- Crise d'angoisse / traitement bref :
 - Prévention et traitement du delirium tremens : quelques jours.
 - Sevrage alcoolique : traitement de 3 à 6 semaines entourant le sevrage.
- Modalité d'arrêt du traitement :
 - Progressif, avec décroissance sur plusieurs semaines (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Forme injectable :

En pratique courante :

- Adulte :
 - La posologie sera essentiellement dépendante de la situation clinique : elle varie de 0,1 à 0,2 mg/kg par injection. On peut d'emblée administrer 1 à 2 ampoules par voie IM ou IV lente.
 - Cette dose pourra être renouvelée jusqu'à 4 fois par 24 heures, voire plus en milieu hospitalier.
 - Côté du traitement journalier : 2,30 à 9,20 F (1 à 4 amp).
 - Injection intraveineuse dans le traitement de la crise convulsive du nourrisson et de l'enfant :
 - La solution injectable est utilisée à la dose de 0,5 mg (0,1 ml de solution) par kg de poids corporel, sans dépasser 10 mg.
 - La quantité voluée est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.
 - Sujet âgé :
 - Il est recommandé de diminuer la posologie, par exemple la moitié de la posologie moyenne peut être suffisante.
 - Etat de mal :
 - 2 mg/min en perfusion rapide, jusqu'à 20 mg, puis perfusion lente avec 100 mg dans 500 ml de solution glucosée à raison de 0,4 ml/heure.

[DCI] CONTRE-INDICATIONS

Absolues :

- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Hypersensibilité aux benzodiazépines ou, pour la solution buvable, à l'un des constituants du produit, notamment au jaune orange S.

Relatives :

- Myasthénie (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Alcool (cf Interactions).
- Femme qui allaite (cf Grossesse et Allaitement).

[DCI] MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

- Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant : La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doit faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.
- Tolérance : Certains effets des benzodiazépines sont susceptibles de se modifier lors d'une administration prolongée, en raison du développement d'une tolérance.
- Dépendance :
 - Tout traitement par les benzodiazépines, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
 - durée du traitement,
 - dose,
 - antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.
 - Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
 - Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes, plus rares, sont plus graves : agitation voire épisode confusionnel, sensibilité exacerbée à divers stimuli (bruits, lumière), dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
 - Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.
 - L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique, ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

VAU

- Phénomène de rebond :
 - De syndrome transitoire peut se manifester sous forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines.
- Amnésie :
 - Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
 - Réactions paradoxales :
 - Chez certains sujets, les benzodiazépines peuvent provoquer des réactions paradoxales : agitation, libération d'agressivité, actes automatiques anxiogènes (cf Effets indésirables). Elles imposent l'arrêt du traitement. L'enfant et le sujet âgé y sont davantage exposés.
 - Liées à la présence d'alcool (solution buvable) : cf Composition.
 - Liées à la présence de jaune orange S (solution buvable) : Possibilité de réactions allergiques, y compris d'asthme, en particulier chez les patients allergiques à l'aspirine.

Précautions d'emploi :

Toutes formes :

- Modalités d'arrêt progressif du traitement : Elles doivent être enchaînées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui survient lors de cette interruption, même progressive.
- Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement incontrôlable de cette phase.
- Psychiatrie : Les benzodiazépines ne constituent pas le traitement des troubles psychotiques ni de la dépression, qui pourrait être masquée en cas d'utilisation isolée.
- Plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses ou non.
- Enfant :
 - Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement sera aussi brève que possible.
 - Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique : Il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple.
 - Insuffisant respiratoire :
 - Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).
 - Myasthénie :
 - L'administration d'une benzodiazépine aggrave les symptômes. Il est recommandé d'utiliser exceptionnellement et sous surveillance accrue.
 - Insuffisant cardiaque ou respiratoire :
 - Il existe des risques d'apnée et d'arrêt cardiaque, particulièrement lors de l'utilisation de diazépam par voie IV. Disposer impérativement de possibilités d'assistance cardiorespiratoire.

[DCI] INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Association déconseillée :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de médicaments contenant de l'alcool.

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Cimetidine : risque accru de somnolence. Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.
- Phénytoïne : variations imprévisibles ; les taux plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentés avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Associations à prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), barbituriques, antidépresseurs sédatifs, antistaminiques H₁ sédatifs, anxiolytiques tels que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés. Majoration de la dépression centrale pouvant avoir des conséquences importantes, notamment en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.
- Cisapride : majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

[DCI] GROSSESSE et ALLAITEMENT

Grossesse :

- Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène pour quelques benzodiazépines.
- En clinique, un risque malformatif a été évoqué pour certaines d'entre elles, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques.
- Des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse peuvent être à l'origine, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Après quelques jours à quelques semaines d'âge peut apparaître un syndrome de sevrage.
- En conséquence, le diazépam ne sera prescrit pendant le premier trimestre de la grossesse que si nécessaire. Au cours du dernier trimestre, il convient d'éviter de prescrire des doses élevées.

Allaitement :

- Le passage du diazépam dans le lait maternel est faible ; toutefois, des effets sédatifs (léthargie, baisse de tonus) ont été rapportés chez l'enfant. En conséquence, si la prise de ce médicament apparaît indispensable, il convient d'éviter d'allaiter.

[DC] CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

- Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.
- L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée, ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf Interactions).

[DC] EFFETS INDESIRABLES

Il y a rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient :

- sensations ébriées,
- apathie, baisse de vigilance, somnolence (particulièrement chez le sujet âgé),
- hypotonie musculaire.

Amnésie antérograde : réactions paradoxales chez certains sujets (en particulier les enfants et les sujets âgés) : irritabilité, agressivité, tension, agitation, troubles du comportement, modifications de la conscience, dépendance physique ou psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ; éruptions cutanées, prurigineuses ou non ; modifications de la libido.

Forme injectable :

- Liés à la voie d'administration :
 - risque d'apnée en cas d'injection IV rapide,
 - douleur au point d'injection (IV-IM),
 - possibilité de phlébite.

[DC] SURDOSAGE

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par un sommeil profond pouvant aller jusqu'à la coma, selon la quantité ingérée. On trouve également des signes de confusion mentale, une léthargie, dans les cas bénins.

Les cas plus sérieux se manifestent par : ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, exceptionnellement décès.

Le pronostic est favorable, en l'absence toutefois d'association à d'autres psychotropes et à condition que le sujet soit traité.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon actif peut permettre de réduire l'absorption.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions).

[DC] PHARMACODYNAMIE

Benzodiazépine, anxiolytique (N : système nerveux central). Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédatif,
- hypnotique,
- anticonvulsivant,
- amnésiant.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-CMGA », également appelés BZD₁ et BZD₂ et modulant l'ouverture du canal chlore.

[DC] PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption :

- La résorption du diazépam est rapide : le T_{max} est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est élevée et comprise entre 80 et 100 %.
- Distribution :
 - Après administration IV de diazépam, la décroissance des taux plasmatiques s'effectue en 2 phases : une phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) où les concentrations atteignent des valeurs égales à celles obtenues après administration orale, puis une phase d'élimination plus lente. Par voie IM, la biodisponibilité est médiocre (résorption partielle et retardée).
 - Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.
 - La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.
 - La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures.
 - L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.
 - Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
 - Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.
- Métabolisme et élimination :
 - Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage

[DC] INCOMPATIBILITES

Solution injectable : le mélange avec chlorure de sodium de la même seringue est à proscrire.

LISTE I

Avec solution de prescription de 20 mg/ml : dépasser 12 semaines.

ANM 211 126 6 (1992, révision de 96)
554 433 8 (1992, révision de 96)
554 437 7 (1992, révision de 96)
511 127 2 (1974, révision de 96)
554 438 3 (1992, révision de 96)
311 130 3 (1974, révision de 96)
311 124 3 (1973, révision de 96)

Prix : 11,30 F/1,72 € (40 comprimés)
11,80 F/1,60 € (40 comprimés)
15,50 F/2,38 € (30 comprimés)
19,20 F/2,93 € (flacon 20 ml)
13,80 F/2,10 € (6 ampoules)

PRODUITS ROCHES

Remb Sec soc à 65 % Collect.

52, bd du Parc, 63291 Nevers Cedex
Tél : 03 46 43 40 00

Photo 42 : Monographie de la spécialité VALIUM®, année 2000

Annexe 2.7.4 Année 2012

☆ VALIUM® ROCHE oral diazepam

FORMES PRÉSENTATIONS
Comprimé sécable à 2 mg (blanc) : Boîte de 40, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 5 mg (jaune) : Boîte de 40, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Comprimé sécable à 10 mg (bleu) : Boîte de 30, sous plaquette thermoformée.
Modèle hospitalier : Boîte de 100.
Solution buvable à 1 % : Flacon compte-gouttes de 20 ml.

COMPOSITION
Comprimé : p cp
Diazepam (DCI) : 2 mg ou 5 mg ou 10 mg
Solution buvable : p 3 gtes
Diazepam (DCI) : 1 mg
Excipients : amidon à 96 %, propylène glycol, jaune orange S, eau purifiée.
1 ml = 30 gouttes, soit 10 mg de diazepam.
Titre alcoolique : 38.62 % (v/v), soit 317 mg/ml.

INDICATIONS
Toutes formes et tous dosages :
- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.
Solution buvable :
- Chez l'enfant : Prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre lorsque la prévention est jugée nécessaire ou en présence de facteurs de risque de récurrence.
[C] **POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION**
Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.
Dose :
Comprimés à 2 mg, à 5 mg et à 10 mg :
Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).
L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle. La posologie habituelle chez l'adulte, dans l'anxiété, est de 5 à 20 mg par jour.
En psychiatrie : 20 à 40 mg par jour.
CTX : 0,037 à 0,111 € (cp à 5 mg).
Pour de faibles posologies, les formes dosées à 2 mg ou à 5 mg sont les mieux adaptées.
Chez l'enfant, le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
[C] **Solution buvable :**
Adulte :
- La posologie habituelle chez l'adulte, dans l'anxiété, est de 5 à 20 mg par jour.
- En psychiatrie : 20 à 40 mg par jour.
Enfant :
- En psychiatrie, 0,5 mg/kg de poids corporel et par jour. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.
- Prévention des convulsions fébriles : 0,15 à 0,33 mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures dès la constatation de la fièvre et pendant sa durée. Ce traitement ne dispense évidemment pas du traitement antipyrétique habituel ni du traitement de la cause de la fièvre.
Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.
Durée :
Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref, de l'ordre de 8 à 10 jours.
[C] **CONTRE-INDICATIONS**
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants (notamment au jaune orange S [E 110] pour la solution buvable).
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Myasthénie.
[C] **MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**
MISES EN GARDE :
Tolérance pharmacologique : L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose ou en cas d'administration durant plusieurs semaines.
Dépendance : Le traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :
- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.
Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individuel.
Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.
Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale (insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité). D'autres symptômes sont plus rares : agitation, voire épisode confusional, parésies des extrémités, hyperactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.
Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés.
Phénomène de rebond : Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.
Années et altérations des fonctions psychomotrices : Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.
Troubles du comportement :
Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire. Peut être observés :
- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité ;
- idées délirantes, hallucinations, état confusional-onirique, symptômes de type psychotique ;
- désinhibition avec impulsivité ;
- euphorie, irritabilité ;
- amnésie antérograde ;
- suggestibilité.
Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :
- comportement inhabituel pour le patient ;
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'enroulage tend à entraver l'activité du patient ;
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.
Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Risque d'accumulation : Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf Pharmacocinétique).
Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.
Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf Posologie/Mode d'administration).
Sujet âgé : Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.
Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant : Solution buvable : La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doit faire rechercher une infection du système nerveux central avant d'attribuer au diazepam.
L'introduction d'un médicament antiepileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne Valium, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiepileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'un surdosage. Les comprimés sont contre-indiqués en cas de galactosemie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

PROGRESSIVEMENT
Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazepam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.
La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 85 à 98 %.
La demi-vie d'élimination plasmatique du diazepam est comprise entre 32 et 47 heures.
L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.
Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.
Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazepam, le rapport lait/plasma est égal à 2.
Métabolisme et élimination :
Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisme des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.
Le métabolite principal du diazepam est le desmethyl-diazepam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazepam. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.
Fœtotoxicité à risque :
- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue, ainsi que la clairance totale, avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
- Insuffisance hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.
- Femme enceinte : le volume de distribution et la demi-vie du diazepam sont augmentés.

[B] MODALITÉS DE CONSERVATION
Durée de conservation :
- Comprimé sécable : 5 ans.
- Solution buvable : 3 ans.
Pas de précautions particulières de conservation.
PRESCRIPTION/DELIVRANCE/PRISE EN CHARGE LISTE I
Durée de prescription limitée à 12 semaines.
AMM 34003931112962 (1964, RCP rev.15.12.08) 40 cp 2 mg.
34003554436905 (1992, RCP rev.15.12.08) 100 cp 2 mg.
340031112391 (1964, RCP rev.20.01.09) 40 cp 5 mg.
34003554437731 (1992, RCP rev.20.01.09) 100 cp 5 mg.
340031112723 (1974, RCP rev.22.12.08) 30 cp 10 mg.
3400355443834 (1992, RCP rev.22.12.08) 100 cp 10 mg.
340031113034 (1974, RCP rev.25.10.05) sol buv.
Prix : 1,42 € (40 comprimés à 2 mg).
1,49 € (40 comprimés à 5 mg).
1,90 € (30 comprimés à 10 mg).
2,92 € (flacon de 20 ml).
Remb Soc soc à 65 %. Collect.
Modèles hospitaliers : Collect.

ROCHE
30, cours de l'Étoile Seguin, 92100 Boulogne-Billancourt
Tel : 01 47 61 40 00. Fax : 01 47 61 47 00
Info médic et pharma : Tel : 01 47 61 47 01
Pharmacovigilance :
Tel : 01 47 61 47 00. Fax : 01 47 61 77 77
Logistique produits :
Tel : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :
La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses ou non (cf Interactions).
Sujet présentant un épisode dépressif récent, benzodiazépines et apparentés doivent être prescrits seuls car ils risquent de masquer un surdosage propre compte avec persistance ou réapparition de risques suicidaires.
Modalités d'arrêt progressif du traitement : Elles doivent être encadrées au patient de l'absence d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.
Outre la nécessité de décrocher la progression des doses, les patients doivent être avisés de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'éventuel risque de décompensation de la fonction respiratoire, même progressive.
Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement incontrôlable de cette phase.
Enfant : Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement évalué et la durée du traitement sera aussi brève que possible. Comme Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique, risque d'accumulation conduit à restreindre la prise de la moitié par exemple (cf Mises en garde).
Insuffisant respiratoire : Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépressif sur l'agitation et l'agitation peuvent constituer des signes d'alerte d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs.
Solution buvable : Ce médicament contient de l'alcool (cf Composition). Il doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de maladie du foie, d'épilepsie, de ménière, ou chez les femmes enceintes et l'enfant de moins de 12 ans.

INTERACTIONS
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :
Déconseillées :
- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
Nécessitant des précautions d'emploi :
- Cimétidine : 800 mg/jour ; risque accru de somnolence. Avec les patients de l'augmentation du risque et des cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.
- Phénytoïne : variations imprévisibles, les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentées avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables. Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.
- Stépentol : augmentation des concentrations plasmatiques de diazepam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique, dosage plasmatique de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.
A prendre en compte :
- Autres dépressifs du système nerveux central (dérivés morphiniques, fentanyl, antispasmodiques, neuroleptiques, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H₁ sédatifs, anti-hypertenseurs centraux, baclofène, thalidomide, zolpidène) : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.
De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antispasmodiques et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association, informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.
- Buspirone : risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.
- Cisapride : majoration transitoire de l'effet sédatif du diazepam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

[C] FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT
GROSSESSE :
A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.
En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses au 2^e et/ou 3^e trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.
Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées et une hypotonie ont été rapportés chez le nouveau-né.

CONDUITE UTILISATION DE MACHINES
Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du risque possible de somnolence. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être évitée ou l'utilisation de machines (cf Interactions).
Après consommation ou prise en compte en cas de conduite automobile ou utilisation de machines (cf Interactions).
Si le niveau de sommeil est insuffisant, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

EFFETS INDÉSIRABLES
Risque en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
Effets indésirables neuropsychiatriques (cf Mises en garde) Précautions d'emploi :
- Amnésie antérograde qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose ;
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation ;
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement ;
- Sécheresses buccales, céphalées, ataxie ;
- Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence particulièrement chez le sujet âgé, insomnie, cauchemars, tension ;
- Modifications de la libido.
Effets indésirables cutanés :
- Réactions cutanées, prurigineuses ou non.
Effets indésirables généraux :
- Hypotonie musculaire, asthénie.
Effets indésirables oculaires :
- Opacités.
De très rares cas d'augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines, ainsi que d'ictère, ont été rapportés.
Solution buvable : En raison de la présence de jaune orange S, risque de réactions allergiques.

SURDOSAGE
Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polytoxication impliquant d'autres dépressifs du système nerveux central (y compris l'alcool). En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sévères se manifestent par : ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, exceptionnellement décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protraction des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon actif peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

PHARMACODYNAMIE
Anxiolytiques (code ATC : N05BA01) ; N : système nerveux central).
Le diazepam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et à une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :
- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédatif,
- hypnotique,
- anticonvulsivant, antispasmodique.
Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe des récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA₂, également appelés 5α₁ et 5α₂ et modulant l'ouverture du canal chlorure.

PHARMACOCINÉTIQUE
Absorption :
La absorption du diazepam est rapide ; le T_{max} est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est

Photo 43 : Monographie de la spécialité VALIUM®, année 2012

Annexe 2.8. Monographie de la spécialité ENBREL®, année 2012

mise des

**★ ENBREL®
etanercept**

FORMES/PRÉSENTATIONS

Solution injectable SC (limpide, incolore ou jaune pâle) à 25 mg et à 50 mg. Coffret de 4 seringues préremplies* à 8 tampons alcoolisés.

* Le protégé-aiguille contient du caoutchouc naturel (latex).

Solution injectable SC (limpide, incolore ou jaune pâle) à 50 mg : Coffret de 4 seringues préremplies (Mylcil®) à 8 tampons alcoolisés.

* Le capuchon du stylo contient du caoutchouc naturel (latex).

Poudre (blanche) et solvant (limpide et incolore) pour solution injectable SC à 10 mg pour usage pédiatrique : Boîte de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.

Poudre (blanche) et solvant (limpide et incolore) pour solution injectable SC à 25 mg/ml pour usage pédiatrique : Coffret de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.

Poudre (blanche) et solvant (limpide et incolore) pour solution injectable SC à 50 mg/ml pour usage pédiatrique : Coffret de 4 flacons de poudre + 4 seringues préremplies de solvant + 4 aiguilles + 4 adaptateurs pour flacon + 8 tampons alcoolisés.

COMPOSITION

Solution injectable à 25 mg et à 50 mg :

Solution injectable : p seringue p stylo
Etanercept (DCI) 25 mg
ou 50 mg

Excipients (communs) : saccharose, chlorure de sodium, chlorhydrate de L-arginine, phosphate monodisque dihydrate, phosphate disodique dihydrate, eau pour préparations injectables.

Poudre et solvant pour solution injectable à 10 mg pour usage pédiatrique :

Poudre : p flacon
Etanercept (DCI) 10 mg
Excipients : mannitol (E 421), saccharose, trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.
Après reconstitution, la solution contient 10 mg/ml d'etanercept.

Poudre et solvant pour solution injectable à 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

Poudre : p flacon
Etanercept (DCI) 25 mg
Excipients : mannitol (E 421), saccharose, trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables. Conservateur : alcool préparatoire (9 mg/ml).
Après reconstitution, la solution contient 25 mg/ml d'etanercept.

Poudre et solvant pour solution injectable à 25 mg :

Poudre : p flacon
Etanercept (DCI) 25 mg
Excipients : mannitol (E 421), saccharose, trométamol.

Solvant : eau pour préparations injectables.

L'etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs. L'etanercept est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). L'etanercept est un dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée qui a été obtenue en fusionnant le domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain au facteur nécrosant des tumeurs (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. Ce fragment Fc contient les régions charnières, CH2 et CH3, mais pas la région CH1 de l'IgG1. L'etanercept est constitué de 934 acides aminés et son poids moléculaire apparent est d'environ 150 kilodaltons. L'activité spécifique d'etanercept est de 1,7 x 10⁶ unités/mg.

ICI INDICATIONS

Seringes préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg :

Polyarthrite rhumatoïde :

- Enbril en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication).
- Enbril peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadéquate.
- Enbril est également indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate. Il a été montré qu'Enbril, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasique :

Le traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'Enbril améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondylarthrite ankylosante :

Le traitement de la spondylarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.

Psoriasis en plaques :

Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvalente (cf Pharmacodynamie).

Seringes préremplies à 25 mg, flacon à 25 mg, et flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire :

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire : Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire active de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance à un autre traitement. Enbril n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Seringes préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg, flacon à 25 mg, et flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

Psoriasis en plaques de l'enfant :

Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.

ICI POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par Enbril doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique, du rhumatisme psoriasique, de la spondylarthrite ankylosante, du psoriasis en plaques ou du psoriasis en plaques de l'enfant. La carte de surveillance du patient devra être donnée aux patients traités par Enbril.

Enbril est disponible en dosages de 10 mg, de 25 mg et de 50 mg.

Le stylo prérempli d'Enbril est disponible en dosage de 50 mg.

POSOLOGIE

Polyarthrite rhumatoïde :

La dose recommandée d'Enbril est de 25 mg, administrés deux fois par semaine. Toutefois, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une administration de 50 mg une fois par semaine ont été démontrées (cf Pharmacodynamie).

Coût du traitement pour 50 mg/semaine : 252,03 € (Enbril 50 mg en ser préremplie ou 50 mg en stylo prérempli) ou 258,45 € (Enbril 25 mg en ser préremplie ou 25 mg en pdre et solv p sol inj).

Rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante :

La dose recommandée est de 25 mg d'Enbril administrés deux fois par semaine ou de 50 mg administrés une fois par semaine.

Coût du traitement pour 50 mg/semaine : 252,03 € (Enbril 50 mg en ser préremplie ou 50 mg en stylo prérempli) ou 258,45 € (Enbril 25 mg en ser préremplie ou 25 mg en pdre et solv p sol inj).

Psoriasis en plaques :

La dose recommandée d'Enbril est de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg administrés une fois par semaine. Toutefois, une administration de 50 mg deux fois par semaine peut être utilisée jusqu'à 12 semaines. Suivez, si nécessaire, par l'administration d'une dose de 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine. Le traitement par Enbril doit être poursuivi jusqu'à l'obtention de la rémission, au maximum jusqu'à 24 semaines. Un traitement continu au-delà de 24 semaines peut être approprié pour certains patients adultes (cf Pharmacodynamie). Le traitement par Enbril doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la réponse du traitement par Enbril est indiquée, le même schéma de durée de traitement doit être suivi. La dose doit être de 25 mg administrés deux fois par semaine ou 50 mg une fois par semaine.

Coût du traitement pour 50 mg/semaine : 252,03 € (Enbril 50 mg en ser préremplie ou 50 mg en stylo prérempli) ou 258,45 € (Enbril 25 mg en ser préremplie ou 25 mg en pdre et solv p sol inj).

Populations particulières :

Insuffisants rénaux et hépatiques :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Suivés âgés (> 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La posologie et l'administration sont identiques à celles de l'adulte âgé de 18 à 64 ans.

Population pédiatrique :

La dose d'Enbril dépend du poids des patients pédiatriques. Les patients pesant moins de 62,5 kg doivent recevoir une dose exacte calculée en mg/kg en utilisant Enbril 25 mg/ml poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique (cf ci-dessous pour les doses en fonction des indications). Les patients pesant 62,5 kg ou plus peuvent recevoir une dose fixe en utilisant la seringue préremplie ou le stylo prérempli (50 mg/semaine). Flacon à 25 mg/ml pour usage pédiatrique : chaque flacon d'Enbril à 25 mg/ml pour usage pédiatrique doit être utilisé pour 2 doses au maximum, administrées au même patient.

Flacon à 10 mg pour usage pédiatrique : le flacon de 10 mg est destiné aux enfants auxquels il a été prescrit une dose de 10 mg ou moins. Chaque flacon d'Enbril de 10 mg doit être utilisé à un moment et à un patient donné, et le reste du flacon doit être jeté.

Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (2 ans et plus) :

La dose recommandée est de 0,4 mg/kg (au maximum 25 mg par injection) administrés deux fois par semaine en injection sous-cutanée, avec un intervalle de 3 à 4 jours entre deux injections. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients non répondant après 4 mois.

- Flacon à 25 mg ou seringue préremplie à usage unique à 25 mg pour les patients pesant 62,5 kg ou plus.

- Flacon à 25 mg/ml pour administrer des doses de moins de 25 mg après reconstitution de 25 mg dans 1 ml de solvant.

Le dosage de 10 mg est plus approprié à l'administration aux enfants souffrant de AJI ayant un poids inférieur à 25 kg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez les enfants âgés de 2 à 3 ans. Des données limitées de sécurité provenant d'un registre de patients suggèrent cependant que le profil de sécurité chez les enfants âgés de 2 à 3 ans est similaire à celui des adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans, à une dose de 0,8 mg/kg par voie sous-cutanée chaque semaine (cf Pharmacodynamie).

Psoriasis en plaques de l'enfant (6 ans et plus) :

La dose recommandée est de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine jusqu'à 24 semaines.

- Flacon à 25 mg ou seringue préremplie à 25 mg.

- Seringue préremplie ou stylo à usage unique à 50 mg pour les patients pesant 62,5 kg ou plus.

- Flacon à 25 mg/ml pour administrer des doses de moins de 25 mg après reconstitution de 25 mg dans 1 ml de solvant.

- Flacon à 10 mg pour usage pédiatrique.

Le traitement doit être interrompu chez les patients ne présentant pas de réponse après 12 semaines de traitement.

Si la reprise du traitement par Enbril est indiquée, le schéma de durée du traitement décrit ci-dessus doit être suivi. La dose doit être de 0,8 mg/kg (au maximum 50 mg par injection) une fois par semaine.

Il n'y a généralement pas lieu d'utiliser Enbril chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans l'indication psoriasis en plaques.

Coût maximal du traitement pour 50 mg/semaine : 252,03 € (Enbril 50 mg en ser préremplie ou 50 mg en stylo prérempli) ou 258,45 € (Enbril 25 mg en ser préremplie ou 25 mg en pdre et solv p sol inj), ou 25 mg/ml p usage pédiatrique).

MODE D'ADMINISTRATION :

Enbril est administré par injection sous-cutanée. Des instructions complètes pour l'administration de la seringue préremplie pour l'administration et l'utilisation du stylo prérempli Mycil, pour la préparation, l'administration et la reconstitution du flacon reconstitué à 25 mg pour usage pédiatrique ainsi que pour la préparation, l'administration du flacon reconstitué à 10 mg pour usage pédiatrique, sont données dans la notice.

ICI CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Septicémie ou risque de septicémie.
- Un traitement par Enbril ne devrait pas être initié chez les patients ayant une infection évolutive, y compris les infections chroniques ou localisées.
- Enbril 25 mg/ml pour usage pédiatrique ne doit pas être administré chez les prématurés ou les nouveau-nés à terme car le solvant contient de l'alcool benzyle.

ICI MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Infections :

Les infections doivent être recherchées chez les patients avant, pendant, et après le traitement par Enbril, en prenant en compte que la demi-vie d'élimination moyenne d'etanercept est approximativement de 70 heures (entre 7 et 300 heures).

Des infections graves, septicémies, tuberculoses, et infections opportunistes y compris des infections fongiques invasives, ont été rapportées avec Enbril (cf Effets indésirables). Ces infections étaient dues à des bactéries, des mycobactéries, des champignons, ou à des virus. Dans certains cas, des infections fongiques particulières et d'autres infections opportunistes n'ont pas été diagnostiquées, ce qui s'est traduit par un retard d'initiation du traitement approprié et parfois un décès. Lors de l'évaluation du risque d'infection chez un patient, son exposition à des facteurs de risque spécifiquement associés à certaines infections opportunistes (par exemple une exposition à des mycobactéries) doit être prise en compte.

Une surveillance attentive doit être exercée chez les patients traités par Enbril développant une nouvelle infection. Le traitement par Enbril doit être interrompu si le patient développe une infection grave. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Enbril chez les patients atteints d'infections chroniques n'ont pas été évaluées. Les médecins doivent prescrire Enbril avec précaution aux patients ayant des antécédents d'infections récurrentes

ou chroniques, ou ayant un terrain prédisposant aux infections, comme un diabète sévère ou mal équilibré.

Tuberculose :

Des cas de tuberculose active comprenant des tuberculoses miliaires et des tuberculoses avec localisation extrapulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par Enbril. Avant de débiter un traitement par Enbril, une recherche de tuberculose active ou inactive (latente) doit être effectuée chez tous les patients. Cette recherche doit comprendre un entretien médical détaillé portant sur les antécédents personnels de tuberculose ou sur d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et sur un traitement immunosuppresseur ancien et/ou en cours. Des tests de dépistage appropriés radiographique pulmonaire, de la tuberculine et chez tous les patients (conformément aux recommandations locales). Il est recommandé de reporter la réalisation de ces examens sur la carte de surveillance du patient. Il est rappelé aux prescripteurs que le test de dépistage à la tuberculine peut s'avérer faussement négatif, en particulier chez un patient sévèrement malade ou immunodéprimé.

Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Enbril ne doit pas être instauré. En cas de diagnostic d'une tuberculose inactive (latente), un traitement antituberculeux prophylactique approprié doit être mis en œuvre avant d'initier Enbril, et en accord avec les recommandations locales. Dans un tel cas, le bénéfice/risque du traitement par Enbril doit être soigneusement évalué.

Tous les patients devront être informés de la nécessité de consulter un médecin si des signes ou des symptômes évoquant une tuberculose (par exemple, toux persistante, amaigrissement/perte de poids, fièvre) apparaissent pendant ou après le traitement par Enbril.

Reactivation du virus de l'hépatite B :

Une reactivation du virus de l'hépatite B (VHB) a été rapportée chez des patients porteurs chroniques de ce virus qui ont reçu un antagoniste du TNF y compris Enbril. Les patients à risque d'infection par le VHB doivent faire l'objet d'un dépistage préalable d'infection à VHB avant l'initiation d'un traitement par Enbril. Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'Enbril à des patients identifiés comme porteurs du VHB. Si Enbril est utilisé chez ces porteurs du VHB, il faudra surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB et, si nécessaire, un traitement approprié devra être initié.

Aggravation d'hépatite C :

Des cas d'aggravation d'hépatite C ont été rapportés chez les patients recevant Enbril. Enbril doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents d'hépatite C.

Traitement concomitant avec l'anakira :

L'administration concomitante d'Enbril et de l'anakira a été associée à une augmentation du risque d'infections graves et de neuropathies comparativement à Enbril lorsqu'il est administré seul. Cette association n'a pas démontré un bénéfice clinique supérieur. Par conséquent, l'association d'Enbril et de l'anakira n'est pas recommandée (cf Interactions, Effets indésirables).

Traitement concomitant avec l'abatcept :

L'administration concomitante de l'abatcept et d'Enbril au cours d'études cliniques a entraîné une augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Interactions).

Réactions allergiques :

Des réactions allergiques associées à l'administration d'Enbril ont été fréquemment rapportées. Ces réactions allergiques ont inclus des cas d'angioedème et d'urticaire ; de réactions graves se sont produites. En cas de réaction allergique grave ou de réaction anaphylactique, le traitement par Enbril doit être interrompu immédiatement et un traitement approprié doit être institué.

Le protégé-aiguille de la seringue préremplie et le capuchon du stylo prérempli contiennent du latex (caoutchouc naturel) pouvant causer des réactions d'hypersensibilité lors de leur manipulation ou lorsque Enbril est administré chez des personnes présentant une sensibilité au latex connue ou possible.

Immunosuppression :

Il est possible que les antagonistes du TNF, y compris Enbril, altèrent les défenses immunitaires du patient à l'encontre des infections et des tumeurs malignes, d'autant que le TNF est un médiateur de l'inflammation et qu'il module la réponse immunitaire des cellules. Dans une étude de 49 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbril, aucune diminution d'hypersensibilité retardée, des taux d'immunoglobuline ou de changement dans la numération de la formule sanguine n'a été observée.

Deux patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont développé une varicelle avec des signes et des symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle. Les patients exposés au virus de la varicelle doivent temporairement arrêter leur traitement par Enbril et un traitement prophylactique par immunoglobulines spécifiques doit être envisagé.

La tolérance et l'efficacité d'Enbril chez des patients immunodéprimés n'ont pas été évaluées.

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :

- Tumeurs solides et troubles lymphoprolifératifs : L'exclusion des cancers cutanés ;
- Divers cas de tumeurs malignes (cancer du sein, du

colonne) (cf Effets indésirables).

Dans les phases contrôlées des essais cliniques avec des anti-TNF, il a été observé plus de cas de lymphomes parmi les patients ayant reçu un anti-TNF que chez les patients contrôles. Cependant, l'anti-TNF n'est pas un traitement de la polyarthrite rhumatoïde et la période de suivi des patients ayant reçu un traitement par anti-TNF. Après commercialisation, des patients atteints de leucémie ont été rapportés chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il est recommandé de surveiller attentivement les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, hautement atteints de polyarthrite rhumatoïde, ce qui complique l'évaluation du risque.

Dans l'état actuel des connaissances, la présence d'un risque de développer des lymphomes, des tumeurs malignes ou d'autres tumeurs malignes solides, des troubles hématologiques chez les patients traités par anti-TNF ne peut être écartée. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'un traitement par anti-TNF chez des patients présentant des antécédents de tumeur maligne ou lors de la poursuite du traitement chez des patients qui développent une tumeur maligne.

Des tumeurs malignes, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportées après la commercialisation chez des enfants, des adolescents et des jeunes adultes (jusqu'à 22 ans) traités par anti-TNF. Enbril (initiation du traitement < 18 ans, Enbril 10 mg/ml chez des enfants de moins de 18 ans, Enbril 25 mg/ml correspondant à d'autres types de tumeurs malignes, incluant des tumeurs malignes rarement associées à une immunosuppression. Le risque de développer des tumeurs malignes chez les enfants et les adolescents traités par anti-TNF ne peut être exclu.

Cancers cutanés :

Des cas de cancers cutanés mélanomateux et de troubles mélanomateux ont été rapportés chez des patients traités par anti-TNF. Enbril. Des cas de carcinomes à cellules de Merkel ont été rarement rapportés après commercialisation chez des patients traités par Enbril. Des examens périodiques de la peau sont recommandés pour tous les patients, particulièrement ceux qui ont un facteur de risque de cancer cutané. En combinant les résultats des essais cliniques, un plus grand nombre de cas de cancers cutanés mélanomateux a été observé chez les patients recevant Enbril par rapport au groupe contrôle, notamment chez les patients atteints de psoriasis.

Vaccinations :

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés à des patients traités par Enbril. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission infectieuse secondaire à l'administration de vaccins vivants chez des patients traités par Enbril.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée avec placebo en double aveugle chez des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, 104 patients ont également reçu un vaccin pneumococcique polysaccharidique multivalent à la semaine 4. Dans cette étude, la plupart des patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbril étaient capables d'acquiescer la réponse immunitaire des cellules B activées au vaccin pneumococcique polysaccharidique ; cependant, les titres en agrégat étaient modérément bas chez quelques patients ayant augmenté leur titre d'un facteur 2 par rapport aux patients qui n'étaient pas traités par Enbril. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Formation d'auto-anticorps :

Enbril est susceptible d'entraîner la formation d'anticorps auto-immuns (cf Effets indésirables).

Réactions hématologiques :

De rares cas de pancytopenies et de très rares cas d'aplasies médullaires, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Enbril. Une attention particulière doit être portée aux patients traités par Enbril ayant des antécédents d'altération hématologique. Tous les patients traités par Enbril et les parents/entourage doivent être informés ou en cas d'apparition de signes ou de symptômes évoquant une atteinte hématologique ou une infection (tels que fièvre persistante, douleurs pharyngées, ecchymoses, saignement, pâleur) chez les patients sous Enbril, ils doivent immédiatement consulter un médecin. Chez les patients, des examens complémentaires, notamment une numération formule sanguine, doivent être effectués en urgence ; si une atteinte hématologique est confirmée, le traitement par Enbril doit être arrêté.

Troubles neurologiques :

De rares cas de troubles de démyélinisation du SNC ont été rapportés chez des patients traités par Enbril (cf Effets indésirables). De très rares cas de neuropathies périphériques démyélinisantes ont également été rapportés (dont le syndrome de Guillain-Barré, la polyneuropathie chronique inflammatoire et la neuropathie motrice multifocale). Bien qu'aucun essai clinique n'ait été réalisé afin d'étudier le risque de complications chez des patients atteints de sclérose en plaques, des essais réalisés avec d'autres antagonistes du TNF ont démontré des patients atteints de sclérose en plaques et une évidence d'une aggravation de l'activité de la maladie. Il est recommandé d'évaluer attentivement le rapport

Photo 44 : Monographie de la spécialité ENREL®, année 2012 (partie 1)

de prescrire Enbrel chez des patients ayant des antécédents de maladie démyélinisante ou en cas de survenue récente de maladie démyélinisante, ou chez les patients considérés comme ayant un risque accru de développement d'une maladie démyélinisante.

Traitement associé :
Dans un essai clinique contrôlé d'une durée de 2 ans chez des patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'association d'Enbrel et du méthotrexate n'a pas montré de données de tolérance inattendues, et le profil de tolérance d'Enbrel associé au méthotrexate était similaire aux profils rapportés dans les études avec Enbrel et le méthotrexate utilisés seuls. Des études à long terme évaluant la tolérance de cette association sont actuellement en cours. La tolérance à long terme d'Enbrel en association avec d'autres traitements de fond n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale et hépatique :
L'utilisation d'Enbrel en association avec d'autres traitements systémiques ou la photothérapie dans le traitement du psoriasis n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale et hépatique :
Sur la base de données de pharmacocinétique (cf Pharmacocinétique), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques ; l'expérience clinique chez de tels patients est limitée.

Insuffisance cardiaque congestive :
Les médecins doivent utiliser Enbrel avec précaution chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (ICC). Ont été rapportés, après commercialisation, des cas d'aggravation d'ICC avec ou sans facteur favorisants identifiables, chez des patients sous Enbrel. Deux importantes études cliniques évaluant Enbrel dans le traitement de l'ICC ont été interrompues précocement du fait d'un manque d'efficacité. Bien que non concluantes, les données d'une de ces études suggèrent une tendance possible vers l'aggravation de l'ICC chez les patients qui recevaient Enbrel.

Hépatite alcoolique :
Dans une étude de phase II randomisée, contrôlée versus placebo, portant sur 48 patients hospitalisés traités par Enbrel ou placebo pour hépatite alcoolique modérée à sévère, Enbrel n'a pas été efficace et le taux de mortalité des patients traités par Enbrel était significativement plus élevé après 6 mois. Par conséquent, Enbrel ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hépatite alcoolique modérée à sévère.

Granulomatose de Wegener :
Un essai contrôlé versus placebo, dans lequel 88 patients adultes étaient traités par Enbrel ajoutée au traitement standard (incluant du cyclophosphamide ou du méthotrexate, et des glucocorticoïdes) pendant une durée médiane de 25 mois, n'a pas démontré qu'Enbrel est un traitement efficace dans la granulomatose de Wegener. L'incidence des tumeurs malignes non cutanées de différents types a été significativement plus élevée chez les patients traités par Enbrel que dans le groupe contrôlé. Enbrel n'est pas recommandé dans le traitement de la granulomatose de Wegener.

Hypoglycémies chez des patients traités pour un diabète :
Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés suite à l'initiation d'Enbrel chez des patients qui recevaient un traitement antidiabétique. Ces hypoglycémies ont nécessité une diminution du traitement antidiabétique chez certains de ces patients.

Populations particulières :
- Patients âgés (> 65 ans) :
Au cours des études de phase 3 dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante, aucune différence globale en termes d'événements indésirables, d'événements indésirables graves et d'infections graves n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans ou plus recevant Enbrel comparé à des patients plus jeunes. Cependant, la prudence s'impose en cas de traitement des patients âgés et une attention particulière doit être portée concernant la survenue des infections.

- Population pédiatrique :
- Vaccinations : il est recommandé que les enfants aient si possible leurs vaccinations à jour conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'initier un traitement par Enbrel (cf Vaccinations ci-dessus).
- Maladie intestinale inflammatoire (MII) chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (AJI) : des cas de MII ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel (cf Effets indésirables).

Alcool benzilylique (Enbrel 25 mg/ml pour usage pédiatrique) :
Enbrel contient de l'alcool benzilylique comme excipient, qui peut entraîner des réactions toxiques et des réactions de type anaphylacticoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans, et ne doit pas être administré chez les prématurés ou les nouveau-nés.

ICI INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Traitement concomitant avec l'anakinra :
Les patients adultes traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves par rapport aux patients traités soit par Enbrel seul, soit par l'anakinra seul (données historiques).
De plus, dans un essai contrôlé, en double aveugle, versus placebo, chez des patients adultes recevant un traitement de fond par le méthotrexate, les patients traités par Enbrel et l'anakinra ont présenté un taux plus élevé d'infections graves (7 %) et de neutropénies que

les patients traités par Enbrel seul (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Effets indésirables). L'association d'Enbrel et de l'anakinra n'a pas démontré de bénéfice clinique supérieur et n'est par conséquent pas recommandée.

Traitement concomitant avec l'abatacept :
L'administration concomitante de l'abatacept et d'Enbrel au cours d'études cliniques a entraîné un augmentation de l'incidence des événements indésirables graves. Cette association n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ; par conséquent, cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Traitement concomitant avec la sulfasalazine :
Dans une étude clinique chez des patients adultes traités par des doses stables de sulfasalazine et chez lesquels Enbrel était ajouté, les patients du groupe recevant cette association ont présenté une diminution significative du nombre moyen de globules blancs, par rapport aux groupes traités par Enbrel ou la sulfasalazine seuls. La signification clinique de cette interaction est inconnue. L'utilisation d'Enbrel en association avec la sulfasalazine ne doit être envisagée qu'avec précaution.

Absence d'interactions :
Dans les essais cliniques, aucune interaction n'a été observée lorsque Enbrel était administré avec des glucocorticoïdes, des salicylés (sauf la sulfasalazine), des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des analgésiques ou le méthotrexate. Cf Mises en garde/Précautions d'emploi pour les recommandations sur la vaccination.

Aucune interaction pharmacocinétique médicamenteuse significative n'a été observée dans les études avec la digoxine et la warfarine.

ICI FERTILITE/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FEMMES EN ÂGE DE PROCEER :
Les femmes en âge de proceer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception appropriée pour éviter d'être enceinte pendant un traitement par Enbrel et 3 semaines après l'arrêt du traitement.

GROSSESSE :
Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence de dommage pour le fœtus ou pour le rat nouveau-né qui serait dû à l'étanercept. Aucune étude avec Enbrel n'a été conduite chez la femme enceinte. Ainsi, Enbrel n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ALLAITEMENT :
On ne sait pas si l'étanercept est excrété dans le lait maternel. Après administration sous-cutanée chez les rates allaitantes, l'étanercept a été excrété dans le lait et détecté dans le sérum des nouveau-nés. Du fait que les immunoglobulines, comme de nombreux médicaments, peuvent être excrétées dans le lait maternel, il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement, soit de suspendre le traitement par Enbrel, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

FECONDITE :
Il n'existe pas de données précliniques disponibles sur la toxicité péri- et postnatale de l'étanercept, ni sur les effets de l'étanercept sur la fertilité et la fonction reproductrice générale.

ICI CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

ICI EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :
Population adulte, effets indésirables chez l'adulte :
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre.

Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec Enbrel. Les antagonistes du TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel. Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome).

Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vasculite ont été observés. La liste ci-dessous des effets indésirables est issue de l'expérience des essais cliniques chez l'adulte et des données rapportées depuis la mise sur le marché. Selon le système de classification par organe, les effets indésirables sont listés ci-dessous par ordre de fréquence (nombre de patients susceptibles de présenter un effet donné), en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) ; rare (> 1/10000 à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) ; fréquence

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

- Très fréquent : infections (y compris infections des voies respiratoires supérieures, bronchites, cystites, infections cutanées) ;

- Peu fréquent : infections graves (y compris pneumonies, cellulite, arthrites septiques, septicémies) ;

- Rare : tuberculose, infections opportunistes (incluant infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes et mycobactériennes atypiques) ;
Tumeurs malignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) ;

- Peu fréquent : cancer cutané non mélanomateux ;
(cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Rare : lymphome, mélanome (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Fréquence indéterminée : leucémie, carcinome à cellules de Merkel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
- Peu fréquent : thrombocytopénie.

- Rare : anémie, leucopénie, neutropénie, pancytopenie ;

- Très rare : aplasie médullaire ;

Affections du système immunitaire :
- Fréquent : réactions allergiques (cf Affections de la peau et du tissu sous-cutané), formation d'auto-anticorps ;

- Peu fréquent : vasculite systémique (incluant vasculite positive aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles).

- Rare : réactions allergiques/anaphylactiques graves (y compris angoïdème, bronchospasme, sarcoidose).

- Fréquence indéterminée : syndrome d'activation macrophagique ;

Affections du système nerveux :
- Rare : convulsions, épisodes de démyélinisation du SNC pouvant évoquer une sclérose en plaques ou un tableau de démyélinisation localisée telle qu'une névrite optique ou une myélite transverse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Très rare : épisodes de démyélinisation périphérique, incluant syndrome de Guillain-Barré, polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante, polyneuropathie démyélinisante et neuropathie motrice multifocale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections oculaires :
- Peu fréquent : uvéites.

Affections cardiaques :
- Rare : aggravation de l'insuffisance cardiaque congestive (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
- Peu fréquent : maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ;

Affections hépatobiliaires :
- Rare : élévation des enzymes hépatiques, hépatite auto-immune.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
- Fréquent : prurit.

- Peu fréquent : angioïdème, urticaire, éruption cutanée, éruption psoriasiforme, psoriasis, y compris une première atteinte ou aggravation, et atteinte pustuleuse (principalement palmo-plantaire).

- Rare : vasculite cutanée (incluant la vasculite leucocytoclastique), syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe.

- Très rare : syndrome de Lyell.

Affections musculosquelettiques et systémiques :
- Rare : lupus érythémateux cutané subaigu, lupus érythémateux discoïde, syndrome lupique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Très fréquent : réactions au site d'injection (y compris saignement, contusion, érythème, démangeaison, douleur, gonflement) ;

- Fréquent : fièvre.

(1) Cf Informations complémentaires ci-dessous.
(2) Cf le paragraphe « Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire » ci-dessous.

Description de certains effets indésirables :

Tumeurs malignes et troubles lymphoprolifératifs :
L'apparition de 129 nouvelles tumeurs malignes de différents types a été observée sur un total de 4114 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel dans des essais cliniques jusqu'à 6 ans environ, incluant 231 patients traités par Enbrel associé au méthotrexate dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans. Les taux et incidences observés dans ces essais cliniques étaient similaires à ceux attendus dans la population étudiée. Un total de 2 tumeurs malignes a été rapporté au cours des études cliniques incluant 240 patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel sur une durée de 2 ans environ. Dans les études cliniques conduites pendant plus de 2 ans chez 351 patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 6 tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients traités par Enbrel. Dans un groupe de 2711 patients atteints de psoriasis en plaques et traités par Enbrel sur une durée maximale de 2,5 ans dans les études en double aveugle et en ouvert, 30 tumeurs malignes et 43 cancers cutanés non mélanomateux ont été rapportés.

Dans un groupe de 7416 patients traités par Enbrel au cours des essais cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et le psoriasis, 18 lymphomes ont été rapportés.

Divers cas de tumeurs malignes (incluant cancer du sein, du poumon, lymphome) ont été également rapportés après commercialisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Précautions au site d'injection :
L'incidence des réactions au site d'injection était significativement plus élevée chez les patients atteints d'affections rhumatoïdales traitées par Enbrel comparativement au placebo (36 % vs 9 %). Les réactions au site d'injection sont survenues généralement au cours du premier mois de traitement. Leur durée moyenne était approximativement de 3 à 5 jours. La majorité des réactions au site d'injection dans les groupes traités par Enbrel n'a nécessité aucun traitement. La majorité des patients ayant reçu un traitement ont reçu des préparations topiques telles que des corticostéroïdes ou des antihistaminiques oraux. Par ailleurs, certains patients ont développé des réactions au site d'injection par apparition d'une réaction cutanée au site d'injection le plus récent accompagnée de réactions cutanées aux sites d'injections précédents. Ces réactions étaient généralement transitoires et ne sont pas réapparues lors de la poursuite du traitement.

Dans les essais contrôlés chez les patients atteints de psoriasis en plaques, approximativement 13,6 % des patients traités par Enbrel ont développé des réactions au site d'injection comparé à 3,4 % des patients traités par placebo au cours des 12 premières semaines de traitement.

Infections graves :
Dans les essais contre placebo, aucune augmentation de l'incidence des infections graves (fatales, mettant en jeu le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une administration intraveineuse d'antibiotiques) n'a été observée. Des infections graves sont survenues chez 6,3 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par Enbrel jusqu'à 48 mois. Ces infections incluaient des abcès (diverses localisations), bactériémie, bronchite, bursite, cellulite infectieuse, cholestyrite, diarrhée, diverticulite, endocardite (suspecte), gastroentérite, hépatite B, herpès, ulcère de la jambe, infection buccale, ostéomyélite, otite, péritonite, pneumonie, pyélonéphrite, septicémie, arthrite septique, sinusite, infection cutanée, ulcère de la peau, infection urinaire, vasculite et plaie infectée. Dans l'étude contrôlée versus traitement actif d'une durée de 2 ans, dans laquelle les patients étaient traités soit par Enbrel seul, soit par le méthotrexate seul, soit par Enbrel associé au méthotrexate, les taux d'infections graves étaient similaires parmi les groupes de traitement. Cependant, il ne peut être exclu que l'association d'Enbrel au méthotrexate puisse être associée à une augmentation du taux d'infections.

Il n'y a pas eu de différence dans les taux d'infection parmi les patients traités avec Enbrel et ceux traités avec le placebo pour le psoriasis en plaques dans les essais contre placebo d'une durée allant jusqu'à 24 semaines. Les infections graves rapportées chez les patients traités par Enbrel incluaient : cellulite, gastroentérite, pneumonie, cholestyrite, ostéomyélite, gastrite, appendicite, fasciite à streptocoque, myosite, choc septique, diverticulite et abcès. Au cours des essais en double aveugle et en ouvert dans le rhumatisme psoriasique, il a été rapporté un cas d'infection grave (pneumonie). Des infections graves ou fatales ont été rapportées lors de l'utilisation d'Enbrel ; les agents pathogènes identifiés sont des bactéries, des mycobactéries (y compris le bacille de la tuberculose), des virus et des champignons. Certaines sont apparues quelques semaines après le début du traitement par Enbrel chez des patients ayant des facteurs prédisposants (par exemple diabète, insuffisance cardiaque, antécédents infectieux ou infection chronique) en plus de leur polyarthrite rhumatoïde (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Un traitement avec Enbrel peut augmenter la mortalité chez les patients atteints de septicémie avérée.

Des infections opportunistes ont été rapportées en association avec Enbrel, y compris des infections fongiques invasives, à protozoaires, bactériennes (incluant listeria et legionella), et mycobactériennes atypiques. Selon des données combinées des essais cliniques, l'incidence globale des infections opportunistes a été de 0,09 % chez les 15 402 sujets ayant reçu Enbrel. Le taux d'événements rapporté à l'exposition a été de 0,06 événement pour 100 patients-année. Environ la moitié des cas d'infections opportunistes rapportés dans le monde après commercialisation étaient des infections fongiques invasives. Les infections fongiques invasives les plus fréquemment rapportées étaient dues à pneumocystis et aspergillus. Plus de la moitié des décès liés à des infections opportunistes était due à des infections fongiques invasives. La majorité des cas de décès concernaient des patients atteints de pneumonie à pneumocystis, d'infection fongique systémique non spécifiée, ou d'aspergillose (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Auto-anticorps :
Des analyses sanguines à la recherche d'auto-anticorps ont été réalisées à différents moments chez les patients adultes. Parmi les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pour lesquels le taux d'anticorps antinucléaires a été mesuré (ANA), le pourcentage de patients ayant développé des nouveaux anticorps antinucléaires (> 1:40) était plus élevé chez les patients traités par Enbrel (11 %) que chez les patients traités par placebo (5 %). Le pourcentage de patients ayant développé des

Photo 45 : Monographie de la spécialité ENREL®, année 2012 (partie 2)

par dosage radio-immunologique (15 % des patients traités par Enbrel contre 4 % des patients traités par placebo) et par recherche sur *C. trichosporium* (3 % des patients traités par Enbrel contre 0 % des patients traités par placebo). La proportion de patients traités par Enbrel ayant développé des anticorps anti-diolipines était augmentée de façon similaire comparativement aux patients traités par placebo. L'impact à long terme d'un traitement par Enbrel sur le développement de maladies auto-immunes est inconnu.

Ont été rapportées de rares cas de patients (y compris ceux ayant un facteur rhumatoïde positif) ayant développé d'autres auto-anticorps associés à un syndrome lupique ou à des éruptions compatibles sur le plan clinique et, après biopsie, avec un lupus cutané subaigu ou un lupus discoïde.

Pancytopenie et aplasie médullaire :

Après commercialisation, des cas de pancytopenie et d'aplasie médullaire ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Maladie interstitielle du poumon :

Après commercialisation, des cas de maladie interstitielle du poumon (incluant la pneumopathie et la fibrose pulmonaire) ont été rapportés, dont certains ont eu une issue fatale.

Traitement concomitant avec l'anakinra :

Dans les études où les patients adultes ont reçu un traitement concomitant par Enbrel et l'anakinra, un taux plus élevé d'infections graves a été observé par rapport à Enbrel seul et 2 % des patients (3/139) ont présenté une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1000/mm³). Tandis qu'il présentait une neutropénie, un patient a développé une cellulite qui a guéri après hospitalisation (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Population pédiatrique :

Voir le résumé du profil de tolérance, ci-dessus.

Effets indésirables chez l'enfant atteint d'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (Enbrel seringue préremplie à 25 mg, fiocon à 25 mg et fiocons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique) :

En général, les événements indésirables chez les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ont été similaires en fréquence et en nature à ceux observés chez les adultes (cf supra). Les différences par rapport aux adultes et les autres particularités sont décrites dans les rubriques suivantes.

Les types d'infections rapportés dans les essais cliniques chez des patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 2 à 18 ans étaient généralement peu sévères à modérés et similaires aux types d'infections communément observés chez des patients pédiatriques. Les événements indésirables sévères rapportés ont été des vancelles avec des signes et symptômes de méningite aseptique suivie d'une guérison sans séquelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), appendicite, gastroentérite, dépression/trouble de la personnalité, ulcère cutané, tésophagite/gastrite, choc septique à streptocoque du groupe A, diabète de type 1 et infection d'une plaie postopératoire et du tissu mu.

Dans une étude chez des enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique âgés de 4 à 17 ans, 43 des 69 enfants (62 %) ont présenté une infection en recevant Enbrel pendant les 3 mois de l'étude (partie 1 en ouvert) et la fréquence ainsi que la sévérité des infections étaient similaires chez les 58 patients ayant poursuivi l'étude d'extension en ouvert pendant 12 mois. Les types et la proportion de l'ensemble des événements indésirables chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques d'Enbrel chez les adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde et étaient en majorité d'intensité légère.

Plusieurs événements indésirables ont été rapportés plus fréquemment chez les 69 patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique ayant reçu Enbrel pendant 3 mois en comparaison avec les 349 patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Il s'agissait de céphalées (19 % des patients, 1 événement par patient-année), nausées (9 %, 1 événement par patient-année), douleurs abdominales (19 %, 0,74 événement par patient-année) et vomissements (13 %, 0,74 événement par patient-année).

Quatre cas de syndrome d'activation macrophagique ont été rapportés au cours des essais cliniques dans l'arthrite juvénile idiopathique.

Depuis la commercialisation, des cas de maladie intestinale inflammatoire ont été rapportés chez des patients atteints d'AJI traités par Enbrel ; un petit nombre de ces cas a recédé lors de la reprise du traitement par Enbrel (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Effets indésirables chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et à 50 mg, fiocon à 25 mg, fiocons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, et stylo prérempli à 50 mg) :

Dans une étude sur 48 semaines réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans et atteints de psoriasis en plaques, les événements indésirables rapportés ont été similaires à ceux observés dans les études antérieures réalisées chez des adultes atteints de psoriasis en plaques.

Surdosage

Aucune dose limite toxique n'a été observée durant les essais cliniques chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La dose la plus élevée ayant été évaluée

était une dose d'attaque en intraveineuse de 32 mg/m² suivie par des doses sous-cutanées de 16 mg/m² administrées deux fois par semaine. Un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde s'est auto-administré par erreur 62 mg d'Enbrel en sous-cutanée deux fois par semaine pendant trois semaines sans présenter d'effets indésirables.

Il n'existe aucun antidote connu d'Enbrel.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs/Inhibiteurs du facteur nécrosant des tumeurs alpha (TNF α) ; code ATC : L04AB01.

Le facteur nécrosant des tumeurs (TNF) est une cytokine dominante dans le processus inflammatoire de la polyarthrite rhumatoïde. Des taux élevés de TNF sont également retrouvés dans les membranes synoviales et les plaques de psoriasis des patients atteints de rhumatisme psoriasique, et dans le sérum et le tissu synovial des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. Dans les plaques de psoriasis, l'infiltration par les cellules inflammatoires, y compris les cellules T, conduit à une augmentation des taux de TNF dans les lésions psoriasiques, comparativement aux taux observés au niveau des zones non atteintes de la peau. L'étaercept est un inhibiteur compétitif de la liaison du TNF à ses récepteurs de surface, inhibant ainsi l'activité biologique du TNF.

Le TNF et la lymphotoxine sont des cytokines pro-inflammatoires qui lient deux récepteurs distincts à la surface des cellules : les récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs (TNFR) de 55-kilodaltons (p55) et de 75-kilodaltons (p75). Ces deux TNFR existent naturellement sous des formes membranaires et solubles. On pense que les TNFR solubles régulent l'activité biologique du TNF. Le TNF et la lymphotoxine existent principalement sous forme d'homotrimères, leur activité biologique étant dépendante de la réticulation des TNFR à la surface des cellules. Les récepteurs dimères solubles tels qu'étaercept présentent une affinité plus marquée pour le TNF que les récepteurs monomères et sont des inhibiteurs compétitifs beaucoup plus puissants de la liaison du TNF à ses récepteurs cellulaires. De plus, l'utilisation d'une région Fc d'immunoglobuline en tant qu'élément de fusion dans la construction d'un récepteur dimère confère à la molécule une demi-vie plasmatique plus longue.

Mécanisme d'action :

La majorité des atteintes articulaires de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des atteintes cutanées du psoriasis en plaques est médiate par des molécules pro-inflammatoires qui appartiennent à un réseau contrôlé par le TNF. Le mécanisme d'action supposé d'étaercept consiste en une inhibition compétitive de la liaison du TNF aux TNFR de la surface cellulaire : les réponses cellulaires médies par le TNF sont bloquées en rendant le TNF biologiquement inactif. L'étaercept pourrait également moduler les réponses biologiques contrôlées par d'autres molécules agissant en aval (par exemple cytokines, adhésines ou protéines) dont l'activité est induite ou régulée par le TNF.

Efficacité et sécurité cliniques :

Cette rubrique présente les données issues de quatre études contrôlées randomisées chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, d'une étude chez l'adulte atteint de rhumatisme psoriasique, d'une étude chez l'adulte atteint de spondylarthrite ankylosante, d'une étude chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques et de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques (fiocons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique). Cette rubrique présente les données issues de deux études dans l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire, d'une étude chez l'enfant atteint de psoriasis en plaques, de quatre études chez l'adulte atteint de polyarthrite rhumatoïde, et de quatre études chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques (fiocons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique).

Population adulte :

Patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et 50 mg, fiocon à 25 mg, fiocons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, et stylo prérempli à 50 mg) :

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. L'étude a évalué 234 patients adultes, ayant une polyarthrite rhumatoïde active, ne répondant pas à au moins un, et au plus quatre traitements de fond. Des doses de 10 mg ou 25 mg d'Enbrel ou du placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Les résultats de cette étude contrôlée ont été exprimés en pourcentage d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde, en utilisant les critères de réponse de l'American College of Rheumatology (ACR).

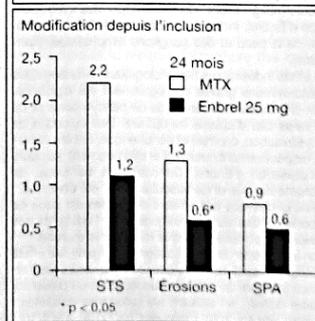
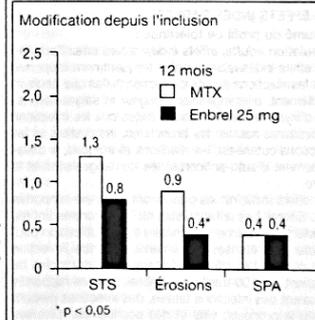
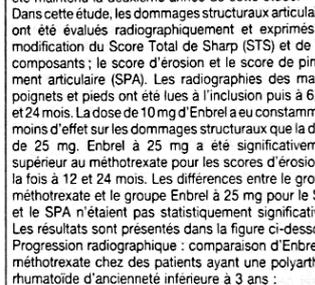
Les réponses ACR 20 et ACR 50 étaient supérieures chez les patients traités par Enbrel par rapport au placebo à 3 et 6 mois (ACR 20 : Enbrel 62 % et 59 %, placebo 23 % et 11 % respectivement à 3 et 6 mois ; ACR 50 : Enbrel 41 % et 40 %, placebo 8 % et 5 % respectivement à 3 et 6 mois ; p < 0,01 Enbrel vs placebo à tous les temps de mesure pour les réponses ACR 20 et ACR 50).

Environ 15 % des patients recevant Enbrel ont obtenu une réponse ACR 70 à 3 mois et à 6 mois, comparativement à moins de 5 % des patients sous placebo. Parmi les patients recevant Enbrel, les réponses

cliniques ont généralement débuté 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement, et ont été quasiment toujours obtenues dans les 3 mois. Une réponse dose-dépendante a été observée ; les résultats avec 10 mg étaient intermédiaires entre le placebo et 25 mg. Enbrel était significativement supérieur au placebo sur tous les items des critères ACR, ainsi que sur les autres mesures d'activité de la polyarthrite rhumatoïde non compris dans ces critères de réponse ACR, comme la durée de la raideur matinale. L'échelle HAQ (Health Assessment Questionnaire), incluant le handicap, l'activité, l'état mental, l'état général, l'état des fonctions articulaires, a été évaluée tous les 3 mois pendant l'étude. Tous les domaines de l'échelle HAQ ont été améliorés chez les patients traités par Enbrel comparés aux patients sous placebo à 3 et 6 mois.

Après l'arrêt d'Enbrel, les symptômes d'arthrite sont généralement réapparus au cours du mois suivant. Selon les résultats des études en ouvert, la reprise du traitement par Enbrel après des arrêts allant jusqu'à 24 mois a entraîné la même amplitude de réponse que chez les patients recevant Enbrel sans interruption de traitement. Des réponses stables et durables ont été observées chez 48 mois dans les études en ouvert (phase d'extension des études thérapeutiques) ; une expérience à plus long terme n'est pas disponible. L'efficacité d'Enbrel a été comparée avec le méthotrexate dans une étude randomisée, contrôlée contre traitement actif avec des examens radiographiques réalisés en aveugle comme critère principal d'évaluation, chez 632 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active (de durée < 3 ans) qui n'avaient jamais reçu de traitement par méthotrexate. Des doses de 10 mg ou de 25 mg d'Enbrel ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine jusqu'à 24 mois. Les doses de méthotrexate ont été augmentées de 7,5 mg/semaine à 20 mg/semaine maximum au cours des 8 premières semaines de l'essai et maintenues jusqu'à 24 mois. Avec Enbrel à 25 mg, l'amélioration clinique, y compris le délai d'action sous deux semaines, a été similaire à celle observée lors des essais précédents, et s'est maintenue jusqu'à 24 mois. À l'inclusion, les patients avaient un degré d'invalidité modéré, avec des scores moyens de HAQ de 1,4 à 1,5. Le traitement par Enbrel à 25 mg a entraîné une amélioration importante à 12 mois, avec environ 44 % de patients obtenant un score de HAQ normal (moins de 0,5). Ce bénéfice a été maintenu la deuxième année de cette étude.

Dans cette étude, les dommages structuraux articulaires ont été évalués radiographiquement et exprimés en modification du Score Total de Sharp (STS) et de ses composants ; le score d'érosion et le score de pincement articulaire (SPA). Les radiographies des mains/poignets et pieds ont été lues à l'inclusion puis à 6, 12 et 24 mois. La dose de 10 mg d'Enbrel a eu un constatment moins d'effet sur les dommages structuraux que la dose de 25 mg. Enbrel à 25 mg a été significativement supérieur au méthotrexate pour les scores d'érosion, à la fois à 12 et 24 mois. Les différences entre le groupe méthotrexate et le groupe Enbrel à 25 mg pour le STS et le SPA n'étaient pas statistiquement significatives. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous. Progression radiographique : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde d'ancienneté inférieure à 3 ans :



Dans une autre étude contrôlée versus traitement actif, randomisée, en double aveugle, l'efficacité clinique, la

tolérance, et l'évolution radiographique chez des patients atteints de PR traités par Enbrel seul (25 mg deux fois par semaine), ou méthotrexate seul (17,5 à 20 mg par semaine, dose médiane : 20 mg) ou Enbrel associé au méthotrexate débutés simultanément ont été comparées chez 632 patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (médiane : 5 ans) et qui avaient eu une réponse insuffisante à au moins un traitement de fond autre que le méthotrexate.

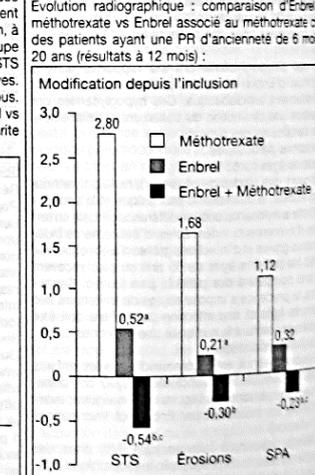
Les patients traités par Enbrel associé au méthotrexate avaient des réponses ACR 20, ACR 50 et ACR 70 ainsi qu'une amélioration des scores DAS et HAQ significativement plus élevées à la fois à 24 et 52 semaines, comparativement aux patients de chacun des groupes en monothérapie (résultats présentés dans les tableaux ci-dessous). Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparés à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Résultats d'efficacité clinique à 12 mois : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate vs Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans

Critère	Enbrel		Enbrel + méthotrexate
	Méthotrexate (n=228)	(n=223)	
Réponses ACR^a			
ACR 20	58,8 %	65,5 %	74,5 % ^b
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^b
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^b
DAS			
Score à l'inclusion ^c	5,5	5,7	5,5
Score semaine 52 ^c	3,0	3,0	2,3 ^b
Rémission ^c	14 %	18 %	37 % ^b
HAQ			
Inclusion	1,7	1,7	1,8
Semaine 52	1,1	1,0	0,8 ^b

a) Les patients qui n'avaient pas terminé les 12 mois de l'étude ont été considérés comme non répondants.
b) Les valeurs du Disease Activity Score (DAS) sont des moyennes.
c) La rémission est définie par un DAS < 1,6.
d) Valeur de p, lors des comparaisons deux à deux : p < 0,05 pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs méthotrexate et pour les comparaisons des groupes Enbrel + méthotrexate vs Enbrel.

L'évolution radiographique à 12 mois était significativement moins importante dans le groupe Enbrel vs dans le groupe méthotrexate, alors que l'association était significativement meilleure que chacune des monothérapies pour ralentir l'évolution radiographique (voir figure ci-dessous).
Évolution radiographique : comparaison d'Enbrel vs méthotrexate vs Enbrel associé au méthotrexate chez des patients ayant une PR d'ancienneté de 6 mois à 20 ans (résultats à 12 mois) :



Des avantages significatifs avec Enbrel associé au méthotrexate comparativement à Enbrel en monothérapie et au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois. De même, des avantages significatifs avec Enbrel en monothérapie comparativement au méthotrexate en monothérapie ont aussi été observés après 24 mois.

Dans une analyse où tous les patients sont inclus indépendamment de l'étude quelle qu'en soit la raison, les patients considérés comme s'étant aggravés, les scores de STS à 12 et 24 mois étaient plus élevés dans le groupe Enbrel associé au méthotrexate, comparativement à Enbrel seul et au méthotrexate seul (respectivement 62 %, 30 % et 44 % à

Photo 46 : Monographie de la spécialité ENREL®, année 2012 (partie 3)

p < 0,05). La différence entre Enbrel seul et méthotrexate seul n'a pas été significative (p < 0,05). Parmi les patients ayant terminé la totalité des 24 mois de traitement dans l'étude, les taux de patients sans aggravation étaient respectivement de 78 %, 70 % et 61 %.

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel à la dose de 50 mg deux injections de 25 mg en sous-cutané, administrée une fois par semaine, ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 401 patients atteints de PR active. Dans cette étude, 50 patients ont reçu du placebo, 214 patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine et 153 patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine. Les profils d'efficacité et de tolérance des deux schémas posologiques d'Enbrel ont été similaires à la 8^e semaine sur les signes et symptômes de la PR. À la 16^e semaine, la non-infériorité entre les deux schémas posologiques n'a pas été démontrée. Il a été démontré qu'une injection unique d'etanercept 50 mg/ml était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg)

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée au cours d'une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, chez 205 patients atteints de rhumatisme psoriasique. Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans et souffraient d'un rhumatisme psoriasique actif (> 3 articulations gonflées et > 3 articulations douloureuses) dans au moins l'une de ces formes :

- atteinte interphalangienne distale (AID),
- polyarthrite (absence de nodules rhumatoïdes et présence de psoriasis),
- arthropathie destructrice,
- rhumatisme psoriasique asymétrique, ou
- arthrose vertébrale de type inflammatoire.

Les patients avaient également des plaques de psoriasis constituant une lésion dont le diamètre devait être > 2 cm. Les patients étaient préalablement traités avec des AINS (86 %), des traitements de fond (80 %) et des corticostéroïdes (24 %). Les patients habituellement traités par méthotrexate MTX (stables depuis > 2 mois) pouvaient continuer le méthotrexate à une dose constante < 25 mg/semaine. Des doses de 25 mg d'Enbrel (basées sur les études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo étaient administrées par voie SC deux fois par semaine pendant 6 mois. À la fin de l'étude en double aveugle, les patients pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert ou long cours pour une durée totale allant jusqu'à 2 ans.

Les réponses cliniques ont été exprimées en pourcentage de patients atteignant une réponse ACR 20, 50 et 70 et en pourcentages d'amélioration du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Reponses des patients atteints de rhumatisme psoriasique dans l'essai contrôlé contre placebo :

Reponse du rhumatisme psoriasique	Placebo (n=104) %	Enbrel [®] (n=101) %
ACR20		
Mois 3	15	59 ^{b)}
Mois 6	13	50 ^{b)}
ACR50		
Mois 3	4	38 ^{b)}
Mois 6	4	37 ^{b)}
ACR70		
Mois 3	0	11 ^{b)}
Mois 6	1	9 ^{b)}
PsARC		
Mois 3	31	72 ^{b)}
Mois 6	23	70 ^{b)}

a) Enbrel 25 mg SC deux fois par semaine.
b) p < 0,001, Enbrel vs placebo.
c) p < 0,01, Enbrel vs placebo.

Parmi les patients atteints de rhumatisme psoriasique ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques étaient visibles dès la première évaluation (à 4 semaines) et se maintenaient pendant les 6 mois de traitement. Enbrel a été significativement meilleur que le placebo sur tous les paramètres évaluant l'activité de la maladie (p < 0,001) et les réponses étaient similaires avec et sans traitement concomitant par le méthotrexate. La qualité de vie des patients atteints de rhumatisme psoriasique a été évaluée à plusieurs moments à l'aide de l'indice de handicap du questionnaire HAQ. L'indice de handicap était significativement amélioré à tous les temps d'évaluation chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique traités par Enbrel par rapport au groupe placebo (p < 0,001).

Les modifications radiographiques ont été évaluées dans l'étude sur le rhumatisme psoriasique. Des radiographies des mains et des poignets ont été réalisées à l'inclusion et à 6, 12 et 24 mois. Le STS modifié à 12 mois est présenté dans le tableau ci-dessous.

Dans une analyse de tous les patients sortis de l'étude, quelle qu'en soit la raison, étaient considérées comme étant aggravées, le pourcentage de patients sans aggravation (variation du STS < 0,5) à 12 mois était plus élevé dans le groupe Enbrel comparativement au

groupe placebo (respectivement 73 % vs 47 %, p < 0,001). L'effet d'Enbrel sur l'aggravation radiographique était maintenu chez les patients qui continuaient le traitement au cours de la deuxième année. Le ralentissement des dommages structuraux articulaires périphériques était observé chez des patients ayant une atteinte polyarticulaire symétrique.

Evolution moyenne annualisée (ES) du score total de Sharp depuis l'inclusion :

Temps	Placebo (n = 104)	Étanercept (n = 101)
Mois 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^{a)}

ES = erreur standard à la moyenne.
a) p = 0,0001

Les capacités fonctionnelles ont été améliorées avec le traitement par Enbrel pendant la période en double aveugle, et ce bénéfice a été maintenu au cours de l'exposition à long terme jusqu'à 2 ans.

Dans la forme axiale du rhumatisme psoriasique, proche de la spondylarthrite ankylosante, et dans la forme mutilante, les preuves d'efficacité d'Enbrel sont insuffisantes en raison du nombre trop faible de patients étudiés.

Aucune étude n'a été effectuée chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique avec le schéma posologique de 50 mg une fois par semaine. Les preuves de l'efficacité du schéma posologique d'une fois par semaine dans cette population de patients reposent sur des données provenant d'une étude chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante.

Patients adultes atteints de spondylarthrite ankylosante (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg et stylo prérempli à 50 mg)

L'efficacité d'Enbrel dans la spondylarthrite ankylosante a été évaluée dans 3 études, randomisées, en double aveugle, qui ont comparé l'administration à deux fois par semaine d'Enbrel 25 mg versus placebo. Un total de 401 patients a été inclus, dont 203 étaient traités par Enbrel. La plus importante de ces études (n = 277) a inclus des patients âgés de 18 à 70 ans et qui avaient une spondylarthrite ankylosante active définie par des scores d'échelle visuelle analogique (VAS) > 30 pour la durée et l'intensité moyennes de la raideur matinale, associée à des scores VAS > 30 pour au moins 2 des 3 paramètres suivants : évaluation globale par le patient ; moyenne des valeurs VAS pour la douleur dorsale nocturne et la douleur dorsale totale ; moyenne des 10 questions de l'Indice Fonctionnel de la Spondylarthrite Ankylosante de Bath (BASFI). Les patients recevant des traitements de fond, des AINS ou des corticostéroïdes pouvaient continuer ces traitements à des doses constantes. Les patients présentant une ankylose complète de la colonne vertébrale n'ont pas été inclus dans l'étude. Des doses de 25 mg d'Enbrel (déterminées lors des études de recherche de dose chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) ou de placebo ont été administrées par voie sous-cutanée deux fois par semaine pendant 6 mois chez 138 patients.

Le critère principal d'efficacité (ASAS 20) consistait en une amélioration > 20 % d'au moins 3 des 4 domaines du critère ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis : évaluations globales par le patient, douleur dorsale, BASFI, et inflammation) et à l'absence d'aggravation du domaine restant.

Les réponses ASAS 50 et ASAS 70 consistaient en des améliorations respectives de 50 % et 70 % sur les mêmes critères.

Comparativement au placebo, le traitement avec Enbrel a montré des améliorations significatives des réponses ASAS 20, ASAS 50 et ASAS 70 dès la deuxième semaine après l'initiation du traitement.

Reponses des patients atteints de spondylarthrite ankylosante dans un essai contrôlé contre placebo :

Reponse de la spondylarthrite ankylosante	Placebo (n = 139) %	Enbrel (n = 138) %
ASAS20		
2 semaines	22	46 ^{a)}
3 mois	27	60 ^{a)}
6 mois	23	58 ^{a)}
ASAS50		
2 semaines	7	24 ^{a)}
3 mois	13	45 ^{a)}
6 mois	10	42 ^{a)}
ASAS70		
2 semaines	2	12 ^{b)}
3 mois	1	29 ^{b)}
6 mois	5	28 ^{b)}

a) p < 0,001, Enbrel vs placebo.
b) p = 0,002, Enbrel vs placebo.

Parmi les patients atteints de spondylarthrite ankylosante ayant reçu Enbrel, les réponses cliniques sont apparues dès la première visite (2 semaines) et se sont maintenues au cours des 6 mois de traitement.

Les réponses étaient similaires chez les patients qui initialement recevaient ou non des traitements concomitants.

Des résultats similaires ont été obtenus au cours des deux essais d'efficacité moins importants réalisés dans la spondylarthrite ankylosante.

Dans une quatrième étude, la tolérance et l'efficacité d'Enbrel 50 mg (deux injections sous-cutanées de 25 mg) administré une fois par semaine versus Enbrel

25 mg administré deux fois par semaine ont été évaluées dans une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo chez 356 patients atteints de spondylarthrite ankylosante active. Les profils de tolérance et d'efficacité des schémas posologiques de 50 mg une fois par semaine et de 25 mg deux fois par semaine ont été similaires.

Patients adultes atteints de psoriasis en plaques (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg, flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, et stylo prérempli à 50 mg)

L'utilisation d'Enbrel est recommandée chez les patients définis à la rubrique Indications. Les patients - enchevêtrés dans la population cible sont définis comme présentant une réponse insuffisante (PASI < 50 ou PGA insatisfaisant), ou une aggravation de la maladie au cours du traitement avec au moins chacun des trois traitements systémiques majeurs disponibles utilisés à une posologie adéquate pendant une durée suffisamment longue pour évaluer la réponse au traitement.

L'efficacité d'Enbrel versus les autres traitements systémiques chez les patients avec un psoriasis modéré à sévère (répondeurs aux autres traitements systémiques) n'a pas été évaluée dans des études comparant directement Enbrel aux autres traitements systémiques. À la place, l'efficacité et la tolérance d'Enbrel ont été évaluées dans quatre études randomisées, contrôlées en double aveugle contre placebo. Le critère primaire d'efficacité dans les quatre études était la proportion de patients dans chaque groupe de traitement qui atteignait le PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75 % du score Psoriasis Area and Severity Index) à 12 semaines.

L'étude 1 était une étude de phase II chez des patients âgés d'au moins 18 ans et présentant un psoriasis en plaques actif mais cliniquement stable, atteignant au moins 10 % de la surface corporelle. 112 patients ont été randomisés pour recevoir une dose de 25 mg d'Enbrel (n = 57) ou du placebo (n = 55) deux fois par semaine pendant 24 semaines.

L'étude 2 a évalué 652 patients atteints de psoriasis chronique en plaques avec les mêmes critères d'inclusion que dans l'étude 1 et un PASI > 10 au moment du screening. Enbrel a été administré à des doses de 25 mg une fois par semaine, 25 mg deux fois par semaine ou 50 mg deux fois par semaine pendant 6 mois consécutifs. Au cours des 12 premières semaines de la période de traitement en double aveugle, les patients ont reçu du placebo ou l'une des trois doses d'Enbrel décrites ci-dessus. Après 12 semaines de traitement, les patients du groupe placebo ont commencé le traitement en aveugle par Enbrel (25 mg deux fois par semaine) ; les patients dans les groupes de traitement actif ont continué jusqu'à la semaine 24, à la dose à laquelle ils avaient été initialement randomisés.

L'étude 3 a évalué 583 patients et les critères d'inclusion étaient les mêmes que dans l'étude 2. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 25 mg ou 50 mg d'Enbrel, ou du placebo, deux fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 25 mg d'Enbrel deux fois par semaine en ouvert pendant 24 semaines supplémentaires.

L'étude 4 a évalué 142 patients et les critères d'inclusion étaient similaires à ceux des études 2 et 3. Dans cette étude, les patients ont reçu une dose de 50 mg d'Enbrel ou du placebo une fois par semaine pendant 12 semaines ; puis tous les patients ont reçu 50 mg d'Enbrel une fois par semaine en ouvert pendant 12 semaines supplémentaires.

Dans l'étude 1, le groupe traité par Enbrel avait une proportion significativement plus élevée de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 12 (30 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 % ; p < 0,0001). À 24 semaines, 56 % des patients dans le groupe traité par Enbrel avaient atteint le PASI 75 comparativement à 5 % des patients traités par placebo. Les résultats principaux des études 2, 3 et 4 sont présentés ci-dessous.

Reponses des patients atteints de psoriasis dans les études 2, 3 et 4 :

Réponse (%)	Étude 2					
	Placebo		Enbrel		Enbrel	
	25 mg 2 fois/semaine		50 mg 2 fois/semaine		50 mg 2 fois/semaine	
	n=166	n=162	n=164	n=164	n=164	n=164
	sem 12	sem 12	sem 24 ^{a)}	sem 12	sem 24 ^{a)}	sem 24 ^{a)}
PASI 50	14	58*	70	74*	77*	77*
PASI 75	4	34*	44	49*	49*	59*
DSGA [®]	5	34*	39	49*	49*	55*

Réponse (%)	Étude 3			
	Placebo		Enbrel	
	25 mg 2 fois/semaine		50 mg 2 fois/semaine	
	n=193		n=196	
	semaine 12			
PASI 50	9	64*	77*	77*
PASI 75	3	34*	49*	49*
DSGA [®]	4	39*	57*	57*

Réponse (%)	Étude 4		
	Placebo	50 mg 1 fois/semaine	50 mg 1 fois/semaine
	n=46	n=96	n=90
	sem 12	sem 12	sem 24 ^{a)}
PASI 50	9	69*	83
PASI 75	2	38*	71
DSGA [®]	4	39*	64

* p < 0,0001 comparé au placebo

a) Aucune comparaison statistique versus placebo n'a été faite à la semaine 24 dans les études 2 et 4 étant donné que le groupe initialement sous placebo a commencé à recevoir Enbrel 25 mg deux fois/semaine ou 50 mg une fois/semaine à partir de la semaine 13 jusqu'à la semaine 24.

b) Dermatologist Static Global Assessment. Pas de lésions apparentes ou presque pas de lésions apparentes (défini par 0 ou 1 sur une échelle de 0 à 5).

Parmi les patients atteints de psoriasis en plaques qui recevaient Enbrel, des réponses significatives comparativement au placebo sont apparues à la première visite (2 semaines) et ont été maintenues durant les 24 semaines de traitement.

L'étude 2 comprenait également une période d'arrêt du traitement au cours de laquelle les patients qui avaient atteint une amélioration du PASI d'au moins 50 % à la semaine 12 arrêtaient le traitement.

L'apparition d'un rebond (PASI > 150 % de la valeur à l'inclusion) et le délai de recrudescence (définie par la perte d'au moins la moitié de l'amélioration obtenue entre l'inclusion et la semaine 24) ont été évalués chez les patients qui n'étaient plus sous traitement. Au cours de la période sans traitement, les symptômes du psoriasis sont progressivement réapparus avec un délai médian de recrudescence de 3 mois. Aucun effet rebond de la maladie et aucun événement indésirable grave lié au psoriasis n'ont été observés. Il existe des données montrant le bénéfice de la reprise du traitement par Enbrel chez les patients qui rebondaient initialement au traitement.

Dans l'étude 3, la majorité des patients (77 %) qui étaient initialement randomisés à la dose de 50 mg deux fois par semaine et avaient leur dose d'Enbrel abaissée à 25 mg deux fois par semaine à la semaine 12, ont eu une réponse PASI 75 maintenue jusqu'à la semaine 36. Pour les patients qui recevaient 25 mg deux fois par semaine tout au long de l'étude, la réponse PASI 75 continuait de s'améliorer entre les semaines 12 et 36. Dans l'étude 4, le groupe traité par Enbrel avait une proportion plus élevée de patients avec une réponse PASI 75 à la semaine 12 (38 %) comparativement au groupe traité par placebo (2 %) [p < 0,0001]. Pour les patients qui recevaient 50 mg une fois par semaine tout au long de l'étude, les réponses d'efficacité ont continué à s'améliorer avec une PASI 75 à la semaine 24 atteignant 71 %.

Dans les études à long terme (jusqu'à 34 mois) et en ouvert au cours desquelles Enbrel a été administré sans interruption, les réponses cliniques étaient maintenues et la sécurité était comparable aux études à court terme. Une analyse des données cliniques n'a révélé aucune caractéristique de la maladie à l'inclusion qui pourrait conduire les cliniciens à sélectionner le type de posologie le plus approprié (intermittent ou continu). En conséquence, le choix d'un traitement intermittent ou continu doit être basé sur le jugement du médecin et les besoins individuels des patients.

Population pédiatrique :

Enfants atteints de psoriasis en plaques (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et 50 mg, flacon à 25 mg, flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, et stylo prérempli à 50 mg)

L'efficacité d'Enbrel a été évaluée dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo réalisée chez 211 enfants âgés de 4 à 17 ans atteints de psoriasis en plaque modérée à sévère (défini par un score PGA > 3, une surface cutanée atteinte > 10 %, et un PASI > 12). Les patients inclus avaient déjà reçu un traitement par photothérapie ou un traitement systémique, ou étaient mal contrôlés par un traitement topique.

Les patients recevaient soit Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) soit le placebo une fois par semaine pendant 12 semaines. À 12 semaines, davantage de patients étaient répondeurs (exemple : PASI 75) dans le groupe Enbrel comparativement au groupe placebo.

Résultats à 12 semaines chez les enfants atteints de psoriasis en plaques :

	Enbrel 0,8 mg/kg 1 fois/semaine n=106	Placebo n=105
PASI 75, n (%)	60 (57 %)*	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)*	24 (23 %)
PGA - blanchi - ou - quasi blanchi - n (%)	56 (53 %)*	14 (13 %)

PGA : évaluation globale par le médecin
* p < 0,0001 comparé au placebo.

Après la période de traitement en double aveugle de 12 semaines, tous les patients recevaient Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires. Les réponses observées

Photo 47 : Monographie de la spécialité ENREL[®], année 2012 (partie 4)

pendant la période en ouvert étaient similaires à celles observées pendant la période en double aveugle. Pendant une période randomisée d'arrêt, un nombre significativement plus élevé de patients ré-randomisés dans le groupe placebo a présenté une rechute (perte de la réponse au PASI 75) en comparaison aux patients ré-randomisés dans le groupe Enbrel. En traitement continu, les réponses étaient maintenues jusqu'à 48 semaines.

La sécurité et l'efficacité à long terme d'Enbrel 0,8 mg/kg (jusqu'à 50 mg) une fois par semaine a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez 181 patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques pendant une période maximale de 2 ans après l'étude de 48 semaines décrite ci-dessus. L'expérience à long terme avec Enbrel était généralement comparable à celle de l'étude initiale de 48 semaines et n'a révélé aucune nouvelle donnée de sécurité.

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire (Enbrel seringue préremplie à 25 mg, flacon à 25 mg et flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique).

La tolérance et l'efficacité d'Enbrel ont été évaluées dans une étude en 2 phases, de 69 enfants ayant une arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire avec différentes formes de début de la maladie. Les patients inclus dans l'étude étaient âgés de 4 à 17 ans avec une arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire d'intensité modérée à sévère, réfractaires ou intolérants au méthotrexate. Une dose stable d'un seul anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou de prednisone (< 0,2 mg/kg/jour ou 10 mg maximum) a été maintenue chez les patients. Dans la première phase de l'étude, tous les patients ont reçu 0,4 mg/kg (maximum 25 mg par injection) d'Enbrel administré en sous-cutané deux fois par semaine. Dans la deuxième phase, les patients avec une réponse clinique à 90 jours ont été randomisés pour soit rester sous Enbrel, soit recevoir un placebo pendant 4 mois avec évaluation de la rechute clinique. Les réponses ont été mesurées en utilisant la définition d'amélioration de l'AJIP, définie par une amélioration $\geq 30\%$ d'au moins 3 des 6 critères et une aggravation $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères, incluant le nombre d'articulations atteintes, la limitation des mouvements, les évaluations globales par le médecin et par le patient/parent, le handicap fonctionnel et la vitesse de sédimentation (VS). La rechute clinique était définie comme une aggravation $\geq 30\%$ de 3 des 6 critères et une amélioration $\geq 30\%$ d'au plus 1 des 6 critères ainsi qu'un minimum de 2 articulations atteintes.

Dans la première phase de l'étude, 51 des 69 patients (74 %) ont bénéficié d'une réponse clinique et ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude. Dans la deuxième phase de l'étude, 6 des 25 patients (24 %) maintenus sous Enbrel ont eu une rechute clinique en comparaison avec 20 sur 26 patients (77 %) sous placebo ($p = 0,007$). A partir du début de la deuxième phase de l'étude, la médiane du délai de rechute clinique a été supérieure ou égale à 116 jours pour les patients ayant reçu Enbrel et 28 jours pour les patients sous placebo. Parmi les patients qui ont bénéficié d'une réponse clinique à 90 jours et qui ont été inclus dans la deuxième phase de l'étude, certains des patients maintenus sous Enbrel ont continué à s'améliorer entre le troisième mois et le septième mois, alors que ceux sous placebo ne se sont pas améliorés.

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients ayant une arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire pour évaluer les effets de la poursuite du traitement par Enbrel chez les patients non répondants dans un délai de 3 mois après l'initiation du traitement par Enbrel. En outre, aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets d'un arrêt ou d'une diminution de la dose recommandée d'Enbrel après un traitement à long terme chez les patients ayant une AJI.

La sécurité à long terme d'une monothérapie par Enbrel ($n = 103$), de Enbrel plus méthotrexate ($n = 294$) ou d'une monothérapie par le méthotrexate ($n = 197$) a été évaluée pendant une période maximale de 3 ans dans un registre de 594 enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une arthrite juvénile idiopathique, parmi lesquels 39 étaient âgés de 2 à 3 ans. En général, les infections ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par étanercept comparé au méthotrexate seul (3,8 contre 2 %), et les infections associées à l'utilisation d'étanercept ont été de nature plus sévère.

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Enbrel dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite juvénile idiopathique (cf Posologie/Mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Anticorps contre Enbrel :
Des anticorps contre Enbrel ont été détectés dans le sérum de patients traités par l'étanercept. Ces anticorps ont tous été non neutralisants et sont généralement transitoires. Il n'y a eu aucune corrélation entre le développement d'anticorps et un effet clinique ou des effets secondaires.

Chez les patients traités par des doses autorisées d'étanercept dans des études cliniques d'une durée supérieure à 12 mois, les taux cumulés d'anticorps anti-étanercept ont été approximativement de 6 % chez les sujets ayant une polyarthrite rhumatoïde, de 7,5 % chez les patients ayant un rhumatisme psoriasique, de 2 % chez les patients ayant une spondylarthrite ankylosante, de 7 % chez les patients atteints de psoriasis,

de 9,7 % chez les enfants atteints de psoriasis et de 3 % chez les patients ayant une arthrite juvénile idiopathique.

La proportion de patients qui ont développé des anticorps contre Enbrel dans des essais à long terme (plus de 3,5 ans) augmentée avec le temps, comme attendu. Cependant, du fait de leur nature transitoire, l'incidence des anticorps détectés lors de chaque évaluation a été habituellement inférieure à 7 % chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde et chez ceux atteints de psoriasis.

Dans une étude à long terme dans le psoriasis ou des patients ont reçu une dose de 50 mg deux fois par semaine pendant 96 semaines, l'incidence des anticorps observée lors de chaque évaluation a été approximativement de plus de 9 %.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques d'étanercept ont été déterminées par la méthode Elisa, qui détecte les produits de dégradation réagissant au dosage Elisa ainsi que la molécule mère.

Patients adultes :

L'étanercept est absorbé lentement depuis le site d'injection sous-cutanée, atteignant une concentration maximale environ 48 heures après administration unique. La biodisponibilité absolue est de 76 %. Avec deux doses par semaine, on peut s'attendre à ce que les concentrations à l'équilibre représentent environ deux fois celles que l'on mesure après administration unique. Après l'administration unique en sous-cutanée de 25 mg d'Enbrel, la concentration sérique maximale moyenne observée chez les volontaires sains était de $1,65 \mu\text{g/ml} \pm 0,66$, l'aire sous la courbe étant de $235 \mu\text{g} \times \text{h/ml} \pm 96,6$. La recherche d'une proportionnalité par rapport à la dose administrée n'a pas fait l'objet d'une évaluation particulière, mais il n'y a aucun signe de saturation de la clairance dans l'intervalle des posologies proposées.

La courbe de concentration d'étanercept en fonction du temps est biexponentielle. Le volume de distribution central d'étanercept est de 7,6 l, alors que le volume de distribution à l'équilibre est de 10,4 l. L'étanercept est éliminé lentement par l'organisme. Sa demi-vie est longue, environ 70 heures. Sa clairance est d'environ 0,066 l/h chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, soit un peu moins que celle observée chez les volontaires sains (0,11 l/h). De plus, la pharmacocinétique d'Enbrel chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante ou de psoriasis en plaques est similaire.

Il a été démontré que les caractéristiques des concentrations sériques moyennes à l'équilibre, c'est-à-dire C_{max} (2,4 mg/l vs 2,6 mg/l), C_{min} (1,2 mg/l vs 1,4 mg/l) et l'aire sous la courbe (ASC) partielle ($297 \mu\text{g} \times \text{h/l}$ vs $316 \mu\text{g} \times \text{h/l}$) étaient comparables chez les patients atteints de PR et traités par 50 mg d'étanercept une fois par semaine ($n = 21$) et 25 mg d'étanercept deux fois par semaine ($n = 16$), respectivement. Dans une étude en ouvert, croisée, avec administration unique de deux posologies différentes chez des volontaires sains, il a été démontré que l'administration d'une injection unique de 50 mg/ml d'étanercept était bioéquivalente à deux injections simultanées de 25 mg/ml.

Dans une analyse pharmacocinétique de patients atteints de spondylarthrite ankylosante, les ASC de l'étanercept à l'équilibre ont été de $466 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ et de $474 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ respectivement pour Enbrel 50 mg une fois par semaine ($n = 154$) et pour Enbrel 25 mg deux fois par semaine ($n = 148$). Bien que l'on détecte de la radioactivité dans les urines après l'administration d'étanercept radiomarqué à des patients et à des volontaires sains, aucune augmentation des concentrations d'étanercept n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique aiguë. La présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ne devrait pas nécessiter d'ajustement de la posologie. Il n'existe apparemment aucune différence pharmacocinétique entre les hommes et les femmes. Le méthotrexate n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'étanercept ; l'effet d'Enbrel sur la pharmacocinétique du méthotrexate chez l'homme n'a pas été étudié.

Populations particulières :

Patients âgés :

L'analyse des concentrations sériques d'étanercept dans le cadre des études de pharmacocinétique a été étudiée pour mesurer l'impact du grand âge. La clairance et le volume estimés chez les patients âgés de 65 à 87 ans étaient comparables aux estimations obtenues chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Population pédiatrique :

Enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire (Enbrel seringue préremplie à 25 mg, flacon à 25 mg et flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique) :

Dans un essai d'Enbrel dans l'arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire, 69 patients (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,4 mg d'Enbrel/kg deux fois par semaine pendant trois mois. Les courbes de concentration sérique étaient similaires à celles que l'on observe chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les enfants les plus jeunes (âgés de 4 ans) ont eu une clairance réduite (clairance augmentée quand elle est ajustée au poids) en comparaison avec les enfants plus âgés (âgés de 12 ans) et les adultes. Une modélisation des dosages suggère que les enfants plus âgés (10 à

17 ans) aient des taux sériques proches de ceux des adultes, et que les plus jeunes enfants aient des taux notablement plus bas.

Enfants atteints de psoriasis en plaques (Enbrel seringue préremplie à 25 mg et à 50 mg, flacon à 25 mg, flacons à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, et stylo prérempli à 50 mg) :

Les enfants atteints de psoriasis en plaques (âgés de 4 à 17 ans) ont reçu 0,8 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine) d'étanercept une fois par semaine jusqu'à 48 semaines. Les concentrations sériques moyennes à l'équilibre ont varié de 1,6 à 2,1 $\mu\text{g/ml}$ aux semaines 12, 24 et 48. Ces concentrations moyennes chez les enfants atteints de psoriasis en plaques ont été similaires aux concentrations observées chez les patients atteints d'arthrite juvénile idiopathique (traités par 0,4 mg/kg d'étanercept deux fois par semaine, jusqu'à une dose maximale de 50 mg par semaine). Ces concentrations moyennes étaient similaires à celles observées chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques traités par 25 mg d'étanercept deux fois par semaine.

SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Les études de toxicité d'Enbrel n'ont fait apparaître aucune dose limite toxique ni de toxicité vis-à-vis d'un organe cible. Au cours d'une batterie de tests réalisés in vitro et in vivo, Enbrel a été considéré non génotoxique. Les études de carcinogénicité et les évaluations standard de fertilité et de toxicité postnatales n'ont pas pu être réalisées avec Enbrel à cause du développement d'anticorps neutralisants chez les rongeurs.

Enbrel n'a pas induit de mortalité ou de signe notable de toxicité chez la souris ou le rat à la dose de 2000 mg/kg en administration unique sous-cutanée ou à la dose de 1000 mg/kg en injection unique par voie intraveineuse. Aucune dose limite toxique d'Enbrel ou de toxicité vis-à-vis d'un organe cible chez le singe cynomolgus n'ont été mises en évidence après administration deux fois par semaine en sous-cutané pendant 4 à 26 semaines consécutives d'une dose de 15 mg/kg. Cette dose correspond à une aire sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques 27 fois supérieure à celle obtenue chez les hommes traités à la dose recommandée de 25 mg.

INCOMPATIBILITÉS

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

MODALITÉS DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre + 2 °C et + 8 °C). Ne pas congeler.

Conservé les seringues et stylos préremplis(e)s dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Tous dosages sauf Enbrel 10 mg pour usage pédiatrique :

Enbrel peut être conservé à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 4 semaines, non renouvelable ; après quoi, il ne doit pas être mis à nouveau au réfrigérateur. Enbrel doit être jeté s'il n'est pas utilisé dans les 4 semaines suivant le retrait du réfrigérateur.

Durée de conservation des seringues préremplies et stylos à 25 mg et 50 mg : 30 mois.

Durée de conservation des flacons pour usage pédiatrique à 10 mg et 25 mg et flacon à 25 mg : 3 ans.

Enbrel 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

La stabilité physicochimique d'utilisation a été démontrée pendant 14 jours entre + 2 °C et + 8 °C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, une fois reconstitué, le produit doit être conservé pendant au maximum 14 jours entre + 2 °C et + 8 °C. Toutes autres durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Enbrel 10 mg pour usage pédiatrique :

La stabilité physicochimique d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2 °C et 8 °C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, le médicament reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 6 heures entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Enbrel flacon à 25 mg poudre et solvant pour solution injectable :

La stabilité physicochimique d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C après reconstitution. D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

Des instructions complètes pour l'administration de la seringue préremplie, pour l'administration et l'utilisation du stylo prérempli Myclic, pour la préparation et l'administration du flacon reconstitué d'Enbrel à 10 mg pour usage pédiatrique, ou pour la préparation, l'administration et la réutilisation du flacon reconstitué d'Enbrel 25 mg/ml pour usage pédiatrique ou d'Enbrel à 25 mg, sont données dans la notice.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Enbrel 25 mg ou 50 mg seringue préremplie :

Avant l'injection, la seringue préremplie à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège-aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. La solution doit être limpide et incolore ou jaune pâle et pratiquement exempte de particules visibles.

Enbrel 50 mg stylo prérempli :

Avant l'injection, le stylo prérempli à usage unique d'Enbrel doit atteindre la température ambiante (environ 15 à 30 minutes). Le protège-aiguille ne doit pas être retiré pendant que la seringue atteint la température ambiante. Vue à travers la fenêtre d'inspection, la solution doit être limpide et incolore ou jaune pâle et pratiquement exempte de particules visibles.

Enbrel à 10 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique :

Enbrel à 10 mg est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables, Enbrel à 25 mg/ml avec 1 ml d'eau bactériostatique pour préparations injectables, avant utilisation et administration de l'injection sous-cutanée. La solution doit être limpide et incolore ou jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il ne peut que de la mousse reste dans la flacon (ce qui est normal). Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.

Enbrel flacon à 25 mg :

Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les 6 heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon (ce qui est normal). Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.

Enbrel flacon à 25 mg :

Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les 6 heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon (ce qui est normal). Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.

Enbrel flacon à 25 mg :

Enbrel est reconstitué avec 1 ml d'eau pour préparations injectables avant utilisation et administration de l'injection sous-cutanée. Enbrel ne contient aucun agent conservateur antibactérien, et les solutions préparées avec de l'eau pour préparations injectables doivent être administrées le plus vite possible, au plus tard dans les 6 heures qui suivent la reconstitution. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle, sans amas, flocons ou particules visibles. Il se peut que de la mousse reste dans le flacon (ce qui est normal). Enbrel ne doit pas être utilisé si toute la poudre du flacon ne s'est pas dissoute dans les 10 minutes. Si tel est le cas, recommencer l'opération avec un autre flacon.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie.

AMM EU/1/99/126/013 ; CIP 3400337719100

RCP rév 24.08.11) 25 mg seringue.

EU/1/99/126/017 ; CIP 3400337719568

RCP rév 24.08.11) 50 mg seringue.

EU/1/99/126/020 ; CIP 3400339605227

RCP rév 24.08.11) 50 mg stylo.

EU/1/99/126/022 ; CIP 3400321676327

RCP rév 24.08.11) 10 mg flacon pour usage pédiatrique.

EU/1/99/126/012 ; CIP 3400337684118

RCP rév 24.08.11) 25 mg/ml flacon pour usage pédiatrique.

EU/1/99/126/003 ; CIP 3400336064967

RCP rév 24.08.11) 25 mg flacon.

Prix : 516,89 € (4 seringues préremplies à 25 mg, 1008,13 € (4 seringues préremplies à 50 mg, 1008,13 € (4 stylos préremplis à 50 mg, 516,89 € (4 flacons à 25 mg/ml pour usage pédiatrique, 516,89 € (4 flacons à 25 mg).

Remb Séc soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la fiche d'information thérapeutique). Collect.

Seringes préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacon à 25 mg : dans le psoriasis en plaques de l'adulte, l'indication ouvrant droit à remboursement est : Traitement du psoriasis en plaques grave chronique de l'adulte en cas d'échec ou de contre-indication ou d'intolérance à au moins 2 traitements systémiques parmi la ciclosporine, le méthotrexate et la puvathérapie.

Seringes préremplies à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg et flacons à 25 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique : Non remboursable à la date du 04.10.11 chez l'enfant de moins de 8 ans dans l'indication « Psoriasis en plaques de l'enfant » (demande d'admission à l'étude).

Seringe préremplie à 25 mg, flacons à 25 mg et à 25 mg/ml pour usage pédiatrique : Non remboursable à la date du 04.10.11 chez l'enfant de moins de 8 ans dans l'indication « Arthrite juvénile idiopathique poly-articulaire » (demande d'admission à l'étude).

Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge au sens des GHS.

Flacon à 10 mg pour usage pédiatrique.

Non remboursable et non agréé Collect à la date du 04.10.11 (demandes à l'étude).

Titulaire de l'AMM : Pfizer Limited, Ramsgate, Kent, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Royaume-Uni.

PFIZER

23-25, av du Dr-Lamarque, 75014 Paris

Tel : 01 38 07 30 00

Info médic : Tel : 01 38 07 34 40

Photo 48 : Monographie de la spécialité ENREL®, année 2012 (partie 5)

Annexe 2.9. Monographie de la spécialité XARELTO®, année 2012

★ XARELTO®
rivaroxaban

FORMES/PRÉSENTATIONS
Comprimé pelliculé à 10 mg (rose, marqué de la croix Bayer sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle; rouge clair). Boîtes de 5, de 10 et de 30, sous plaquettes thermoformées.

Modèle hospitalier: Boîte de 100 x 1, sous plaquettes thermoformées, pour délivrance à l'unité.

COMPOSITION

Rivaroxaban (DCI) 10 mg

Excipients : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, Poligelac, macrogol 3350, hypromellose, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Teneur en lactose monohydraté : 27,9 mg/cp.

INDICATIONS
Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou).

POSOLOGIE/MODE D'ADMINISTRATION

POSOLOGIE
La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue.

La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique.

- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée.
- Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée.

En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain.

Xarelto peut être pris au cours ou en dehors des repas. Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min), d'insuffisance rénale modérée (clairance de 15 à 29 ml/min), des données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative de ses concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique : L'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Contre-indications, Pharmacocinétique).

Xarelto peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (stage B de Child-Pugh) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant d'autres affections hépatiques. Personnes âgées : Aucun ajustement posologique.

Poids : Aucun ajustement posologique.

Sexe : Aucun ajustement posologique.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans.

MODE D'ADMINISTRATION
Voie orale.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Saignement évolutif cliniquement significatif.
- Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif (cf Pharmacocinétique).
- Grossesse et allaitement (cf Fertilité/Grossesse/Allaitement).

MISES EN GARDE/PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Risque hémorragique
Plusieurs sous-groupes de patients, détaillés ci-dessous, présentent un risque majeur de saignement. Une surveillance étroite des signes de complications hémorragiques doit être assurée chez ces patients une fois le traitement instauré. La surveillance peut se faire sous forme d'examen cliniques réguliers, d'une surveillance soignée du drainage de la plaie chirurgicale et de dosages réguliers du taux d'hémoglobine. Toute chute inexpliquée du taux d'hémoglobine ou de la pression artérielle doit amener à rechercher la présence de saignement.

Insuffisance rénale
En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées, ce qui peut majorer le risque de saignement.

L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 29 ml/min (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique).

Xarelto doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) recevant simultanément d'autres médicaments augmentant les concentrations plasmatiques du rivaroxaban (cf Interactions).

Insuffisance hépatique
Chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (stage B de Child-Pugh), les concentrations plasmatiques du rivaroxaban peuvent être significativement augmentées, ce qui peut majorer

le risque de saignement. Xarelto est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Xarelto peut être utilisé avec prudence chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance hépatique modérée (stage B de Child-Pugh) si celle-ci n'est pas associée à une coagulopathie (cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Pharmacocinétique).

Interaction avec d'autres traitements
L'utilisation de Xarelto n'est pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (trifonavir par exemple). Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (P-gp) et peuvent donc augmenter les concentrations plasmatiques du rivaroxaban à un niveau cliniquement significatif, ce qui peut majorer le risque de saignement (cf Interactions). Le fluconazole est susceptible d'avoir moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban ; de ce fait, il peut être utilisé en association avec le rivaroxaban, mais avec prudence. Une attention particulière est nécessaire chez les patients traités simultanément par des médicaments modifiant l'hémostase, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'acide acétylsalicylique, les antiagrégants plaquettaires ou les autres médicaments anti-thrombotiques. Chez les patients à risque de maladie ulcéreuse gastro-intestinale, un traitement prophylactique approprié peut être envisagé (cf Interactions).

Autres facteurs de risque hémorragique
Le rivaroxaban, comme les autres médicaments anti-thrombotiques, doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de saignement accru, notamment dans les cas suivants :

- syndromes hémorragiques congénitaux ou acquis ;
- hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
- maladie ulcéreuse gastro-intestinale évolutive ;
- antécédents récents d'ulcère gastro-intestinal ;
- retinopathie vasculaire ;
- hémorragie intracranienne ou intracérébrale récente ;
- anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales ;
- chirurgie cérébrale, spinale ou ophtalmologique récente.

Intervention chirurgicale pour une fracture de hanche
Lors des études cliniques, l'efficacité et la tolérance du rivaroxaban n'ont pas été évaluées chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour fracture de hanche. Par conséquent, le rivaroxaban n'est pas recommandé chez ces patients.

Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction péridurale/lombaire
La réalisation d'anesthésie rachidienne/péridurale ou de ponction lombaire/péridurale chez les patients traités par des médicaments antithrombotiques en prévention de complications thromboemboliques entraîne un risque d'apparition d'un hématome péridural ou rachidien pouvant provoquer une paralysie prolongée ou permanente. Ce risque peut être majoré par l'utilisation conjointe de cathéters périduraux à demeure ou par l'utilisation concomitante de médicaments modifiant l'hémostase. Le risque peut également être augmenté en cas de ponctions lombaires ou péridurales répétées ou traumatiques. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance fréquente avec recherche de signes et symptômes d'atteinte neurologique (par exemple engourdissement ou faiblesse des jambes, dysfonctionnement des intestins ou de la vessie). Si des troubles neurologiques sont relevés, il est nécessaire de réaliser un diagnostic et un traitement de toute urgence. Avant toute intervention cérébrospinale, le médecin devra évaluer les bénéfices potentiels ainsi que le risque encouru chez les patients sous anticoagulants ou chez les patients devant être placés sous anticoagulants en vue d'une prévention antithrombotique.

Les cathéters périduraux ne doivent pas être retirés dans les 18 heures qui suivent la dernière prise de rivaroxaban. La dose suivante de rivaroxaban ne doit pas être prise dans les 6 heures qui suivent le retrait du cathéter.

En cas de ponction traumatique, la prise de rivaroxaban doit être retardée de 24 heures.

Interaction avec des inducteurs du CYP3A4
L'utilisation concomitante de rivaroxaban et de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis) peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. La prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (cf Pharmacocinétique).

Informations concernant les excipients
Xarelto contient du lactose. Les patients présentant une pathologie héréditaire rare telle qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp
L'administration concomitante de rivaroxaban et de kétoconazole (400 mg 1 fois/j) a entraîné une augmentation de 2,6 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,7 fois la valeur moyenne de la Cmax, avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque majeur de saignement ; de même, l'administration concomitante de rivaroxaban et de ritonavir (600 mg 2 fois/j) a entraîné une augmentation de 2,5 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,6 fois la valeur moyenne de la Cmax avec une majoration significative des effets pharmacodynamiques du rivaroxaban, ce qui peut entraîner un risque majeur de saignement. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH. Ces médicaments sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Le fluconazole devrait avoir moins d'effet sur l'exposition au rivaroxaban et peut être coadministré avec prudence. Les substances actives inhibant de manière importante une seule des voies de dégradation du rivaroxaban, à savoir le CYP3A4 ou la P-gp, devraient augmenter dans une moindre mesure les concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Par exemple, l'administration de claritromycine (500 mg 3 fois/j), considérée comme un puissant inhibiteur du CYP3A4 et un inhibiteur modéré de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,5 fois la valeur moyenne de l'AUC et de 1,4 fois la valeur moyenne de la Cmax du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente. L'erythromycine (500 mg 3 fois/j), qui inhibe modérément le CYP3A4 et la P-gp, entraîne une augmentation de 1,3 fois la valeur moyenne de l'AUC et de la Cmax moyenne du rivaroxaban. Cette augmentation n'est pas jugée cliniquement pertinente.

AINS/antiagrégants plaquettaires
Après administration combinée d'énoxaparine (40 mg en dose unique) et de rivaroxaban (10 mg en dose unique), un effet cumulatif sur l'activité anti-facteur Xa a été observé, sans effet supplémentaire sur les tests de coagulation (TQ, TCA). L'énoxaparine n'a pas eu d'incidence sur les caractéristiques pharmacocinétiques du rivaroxaban.

Compte tenu du risque de saignement accru, une prudence particulière est nécessaire en cas de traitement concomitant avec tout autre anticoagulant (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

AINS/antiagrégants plaquettaires
Aucun allongement cliniquement significatif du temps de saignement n'a été observé après administration concomitante de rivaroxaban et de naproxène 500 mg. La réponse pharmacodynamique peut néanmoins s'avérer plus marquée chez certaines personnes.

Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et d'acide acétylsalicylique 500 mg.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lors de l'utilisation de clopidogrel (dose de charge de 300 mg puis dose d'entretien de 75 mg), mais une augmentation significative du temps de saignement a été constatée dans un sous-ensemble de patients sans corrélation avec les taux d'agrégation plaquettaire, de la P-selectine ou du récepteur GPIIb/IIIa. La prudence est nécessaire si les patients sont traités simultanément par des AINS (dont l'acide acétylsalicylique) ou des antiagrégants plaquettaires, car ces médicaments augmentent habituellement le risque de saignement (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Inducteurs du CYP3A4
L'administration concomitante de rivaroxaban et de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, a entraîné une diminution d'environ 50 % de l'AUC moyenne du rivaroxaban, associée à une réduction de ses effets pharmacodynamiques. L'utilisation concomitante de rivaroxaban et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis, par exemple) peut également entraîner une réduction des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. La prudence est nécessaire en cas d'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4.

Autres traitements concomitants
Aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de rivaroxaban et de midazolam (substrat du CYP3A4), de digoxine (substrat de la P-gp) ou d'atrovastatine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp). Le rivaroxaban n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur les isomères principaux du CYP, tels que le CYP3A4.

Aucune interaction cliniquement pertinente avec les aliments n'a été observée (cf Posologie/Mode d'administration).

Effets sur les analyses de laboratoire
Les valeurs des paramètres de la coagulation (TQ, TCA, Heptest, par exemple) sont modifiées comme le laisse prévoir le mode d'action du rivaroxaban (cf Pharmacodynamie).

EFFETS INDESIRABLES

RECORDS
Aucune étude spécifique n'a été menée dans l'espèce humaine pour évaluer les effets du rivaroxaban sur la fécondité. Aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fécondité des mâles et des femelles chez le rat (cf Sécurité préclinique).

GROSSESSE
Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du rivaroxaban chez la femme enceinte. Les études

réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

ALLAITEMENT
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du rivaroxaban pendant l'allaitement. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications/Allaitement ou interruption non-prise de Xarelto).

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des syncopes et des vertiges peuvent survenir à la suite de l'intervention et peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente (cf Effets indésirables). Les patients présentant des effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre de quatre études de phase III (Picard 1-4) portant sur 6097 patients traités par rivaroxaban ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs (arthroplastie totale de hanche ou du genou) et ayant été traités jusqu'à 39 jours. Au total, 14 % environ des patients ont présenté des effets indésirables. Des saignements sont survenus chez 3,3 % environ des patients. Une anémie est survenue chez 1 % environ des patients. Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées, une élévation de la γGT et une élévation des transaminases. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement

Classification MedDRA

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant, thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)).

Affections du système immunitaire

Rare : Dermite allergique.

Fréquence indéterminée : Hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Rare : Syncopes (dont pertes de connaissance).

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : Hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie).

Peu fréquent : Hématomes (dont rares cas d'hématome musculaire), hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie, hémorragie nasale), hémorragie conjonctivale, hypotension (incluant baisse de la pression artérielle, hypotension liée à l'intervention), évanouissements.

Fréquence indéterminée : Saignement (saignement organique essentiel (cerveau, par exemple), hémorragie surrénale, hémorragie conjonctivale, hémorragie, formation d'un pseudocyste suite à une intervention percutanée).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées.

Peu fréquent : Constipation, diarrhée, douleur abdominale et gastro-intestinale (dont douleur abdominale localisée, gêne abdominale), dyspepsie, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale, constipations.

réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

ALLAITEMENT
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du rivaroxaban pendant l'allaitement. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications/Allaitement ou interruption non-prise de Xarelto).

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des syncopes et des vertiges peuvent survenir à la suite de l'intervention et peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente (cf Effets indésirables). Les patients présentant des effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre de quatre études de phase III (Picard 1-4) portant sur 6097 patients traités par rivaroxaban ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs (arthroplastie totale de hanche ou du genou) et ayant été traités jusqu'à 39 jours. Au total, 14 % environ des patients ont présenté des effets indésirables. Des saignements sont survenus chez 3,3 % environ des patients. Une anémie est survenue chez 1 % environ des patients. Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées, une élévation de la γGT et une élévation des transaminases. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement

Classification MedDRA

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant, thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)).

Affections du système immunitaire

Rare : Dermite allergique.

Fréquence indéterminée : Hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Rare : Syncopes (dont pertes de connaissance).

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : Hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie).

Peu fréquent : Hématomes (dont rares cas d'hématome musculaire), hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie, hémorragie nasale), hémorragie conjonctivale, hypotension (incluant baisse de la pression artérielle, hypotension liée à l'intervention), évanouissements.

Fréquence indéterminée : Saignement (saignement organique essentiel (cerveau, par exemple), hémorragie surrénale, hémorragie conjonctivale, hémorragie, formation d'un pseudocyste suite à une intervention percutanée).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées.

Peu fréquent : Constipation, diarrhée, douleur abdominale et gastro-intestinale (dont douleur abdominale localisée, gêne abdominale), dyspepsie, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale, constipations.

réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Considérant le risque potentiel de toxicité sur la reproduction, la barrière placentaire par le rivaroxaban, Xarelto est contre-indiqué pendant la grossesse (cf Contre-indications).

Les femmes en âge de procréer doivent éviter toute grossesse au cours du traitement par le rivaroxaban.

ALLAITEMENT
Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du rivaroxaban pendant l'allaitement. Les données recueillies chez l'animal indiquent que le rivaroxaban passe dans le lait maternel. En conséquence, Xarelto est contre-indiqué pendant l'allaitement (cf Contre-indications/Allaitement ou interruption non-prise de Xarelto).

CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES
Des syncopes et des vertiges peuvent survenir à la suite de l'intervention et peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets indésirables ont été rapportés de manière peu fréquente (cf Effets indésirables). Les patients présentant des effets indésirables ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du rivaroxaban 10 mg a été évaluée dans le cadre de quatre études de phase III (Picard 1-4) portant sur 6097 patients traités par rivaroxaban ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs (arthroplastie totale de hanche ou du genou) et ayant été traités jusqu'à 39 jours. Au total, 14 % environ des patients ont présenté des effets indésirables. Des saignements sont survenus chez 3,3 % environ des patients. Une anémie est survenue chez 1 % environ des patients. Les autres effets indésirables fréquents ont été les nausées, une élévation de la γGT et une élévation des transaminases. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement

Classification MedDRA

Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant, thrombocytémie (dont élévation de la numération plaquettaire)).

Affections du système immunitaire

Rare : Dermite allergique.

Fréquence indéterminée : Hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Vertiges, céphalées.

Rare : Syncopes (dont pertes de connaissance).

Affections cardiaques

Peu fréquent : Tachycardie.

Affections vasculaires

Fréquent : Hémorragie postopératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie).

Peu fréquent : Hématomes (dont rares cas d'hématome musculaire), hémorragie gastro-intestinale (dont gingivorragie, rectorragie, hémorragie nasale), hémorragie conjonctivale, hypotension (incluant baisse de la pression artérielle, hypotension liée à l'intervention), évanouissements.

Fréquence indéterminée : Saignement (saignement organique essentiel (cerveau, par exemple), hémorragie surrénale, hémorragie conjonctivale, hémorragie, formation d'un pseudocyste suite à une intervention percutanée).

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées.

Peu fréquent : Constipation, diarrhée, douleur abdominale et gastro-intestinale (dont douleur abdominale localisée, gêne abdominale), dyspepsie, diarrhée, vomissements, sécheresse buccale, constipations.

Photo 49 : Monographie de la spécialité XARELTO®, année 2012 (partie 1)

Annexe 2.10. Monographie de la spécialité MULTAQ®, année 2012

MULTAQ®
dronédarone

COMPOSITION

Boîte de 100 x 1, sous plaquettes blanches, sous blister. Boîte de 60, sous plaquettes blanches, sous blister.

COMPOSITION

MULTAQ® (dronédarone) 400 mg

Excipients : amidon de maïs, croscellose (E 464), lactose monohydraté, polyéthylène glycol 400, polyéthylène glycol 600, polyéthylène glycol 4000, polyéthylène glycol 20000, hypromellose (E 464), dioxyde de titane (E 171), cire de polyéthylène.

INDICATIONS

Le traitement par Multaq® doit être initié et surveillé par un spécialiste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

POSOLOGIE/Mode d'administration

MULTAQ® doit être initié et surveillé par un spécialiste (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

CONTRAINDICATIONS

Le traitement par Multaq® est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Clé de Child-Pugh > 3).

- Utilisation simultanée avec des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4, tels que le kétoconazole, la tétracycline, la clarithromycine, la néfazodone, le ritonavir (cf Interactions).

- Médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le buprénorol, les antidépresseurs tricycliques, la terféndine et certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), les anti-arythmiques de classe I et III (cf Interactions).

- Intervalle QTc Bazett \geq 500 msec.

- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère (CléCr < 30 ml/min).

(C) MISES EN GARDE/PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance étroite et régulière des fonctions cardiaques et pulmonaires doit être effectuée au cours du traitement par Multaq® (voir ci-dessous). En cas de récurrence de fibrillation auriculaire, l'arrêt de la dronédarone doit être envisagé.

Le traitement par Multaq® devra être interrompu si un patient développe une des situations pouvant conduire à une contre-indication, telle que mentionnée dans la rubrique Contre-indications. Une surveillance est nécessaire en cas de coadministration avec des médicaments tels que la digoxine et les anticoagulants.

Patients évoluant vers une fibrillation auriculaire permanente au cours du traitement :

Une étude clinique ayant inclus des patients en fibrillation auriculaire permanente (durée \geq 6 mois ou inconnue) et présentant des facteurs de risque cardiovasculaires a été prématurément interrompue en raison d'une augmentation significative des décès d'origine cardiovasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux et d'insuffisance cardiaque, dans le groupe recevant de la dronédarone (cf Pharmacodynamie). Il est recommandé de réaliser des ECG périodiquement, au moins tous les 6 mois. En cas d'évolution vers une fibrillation auriculaire permanente, l'arrêt de Multaq® doit être envisagé.

Patients ayant une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche :

MULTAQ® est contre-indiqué chez les patients présentant des conditions hémodynamiques instables, ou souffrant d'insuffisance cardiaque, ou ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque, ou présentant une dysfonction systolique du ventricule gauche (cf Contre-indications). Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tout symptôme d'insuffisance cardiaque. Des cas spontanés d'insuffisance cardiaque récente ou s'aggravant pendant le traitement avec Multaq® ont été rapportés. Les patients doivent être informés qu'ils doivent consulter un médecin en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'une prise de poids, des œdèmes ou une dyspnée croissante. En cas d'apparition d'insuffisance cardiaque, le traitement par Multaq® doit être interrompu.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition d'une dysfonction systolique du ventricule gauche. Si une dysfonction systolique du ventricule gauche est détectée, le traitement par Multaq® doit être interrompu.

Patients présentant une coronaropathie :

La prudence est nécessaire chez les patients présentant une coronaropathie.

Sujets âgés :

La prudence est requise chez les patients âgés \geq 75 ans et souffrant de multiples comorbidités (cf Posologie/Mode d'administration, Pharmacodynamie).

Insuffisance hépatique :

Des atteintes hépatocellulaires incluant des insuffisances hépatiques aiguës mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportées chez des patients traités par Multaq® au cours du suivi après sa commercialisation. Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant le début du traitement par la dronédarone, après 1 semaine et après 1 mois après l'initiation du traitement, puis renouvelés tous les mois pendant 6 mois, puis à 9 mois et à 12 mois, puis régulièrement par la suite. Si les ALAT (alanine aminotransférases) sont \geq 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), les taux doivent être contrôlés dans les 48 à 72 heures. Si ces taux sont confirmés comme étant \geq 3 x LSN après contrôle, le traitement par la dronédarone doit être interrompu. Un suivi clinique rapproché des patients et des explorations appropriées doivent être poursuivies jusqu'à normalisation des ALAT. Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'atteinte hépatique potentielle (tel que survenue d'une douleur abdominale prolongée, anorexie, nausées, vomissements, fièvre, malaise, fatigue, icteré, urines foncées ou décolorées).

Conduite à tenir en cas d'augmentation de la créatinine plasmatique :

Une augmentation de la créatinine plasmatique (en moyenne de 10 μ mol/l) a été observée chez les sujets sains et les patients traités par la dronédarone 400 mg deux fois par jour. Chez la majorité des patients, cette augmentation apparaît précocement après le début du traitement et atteint un plateau après 7 jours. Il est recommandé de mesurer les valeurs de créatinine plasmatique avant l'initiation et 7 jours après l'initiation de la dronédarone. En cas d'augmentation de la créatininémie, la créatinine plasmatique doit être à nouveau contrôlée 7 jours plus tard. Si aucune nouvelle augmentation de la créatinine plasmatique n'est observée, cette valeur doit être utilisée comme nouvelle valeur de référence, sachant que cette augmentation peut être observée sous dronédarone. En revanche, si la créatinine plasmatique a continué d'augmenter, l'arrêt du traitement et des examens complémentaires doivent être envisagés.

Une augmentation de la créatininémie ne doit pas nécessairement entraîner l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un inhibiteur des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II). Selon les données les plus importantes de la créatininémie, des augmentations de suivi après commercialisation, plasmatisque ont été observées, après l'initiation de la dronédarone. Des cas d'augmentation de l'urée sanguine ont également été rapportés. Dans la majorité des cas, ces effets semblent réversibles après arrêt du traitement.

Patients insuffisants rénaux :

MULTAQ® est contre-indiqué chez les patients présentant une CléCr < 30 ml/min (cf Contre-indications).

Perturbations électrolytiques :

Comme les médicaments antiarythmiques peuvent être inefficaces ou arythmogènes chez les patients en hypokaliémie, tout déficit potassique ou magnésique doit être corrigé avant l'initiation et pendant le traitement par la dronédarone.

Allongement de l'intervalle QT :

L'activité pharmacologique de la dronédarone peut entraîner un allongement modéré de l'intervalle QTc Bazett (environ 10 msec), liée à une prolongation de la repolarisation. Ces modifications sont liées à l'effet thérapeutique de la dronédarone et non le reflet d'une toxicité. Un suivi, comprenant un ECG (électrocardiogramme), est recommandé pendant le traitement. Si l'intervalle QTc Bazett est \geq 500 msec, la dronédarone doit être arrêtée (cf Contre-indications).

Sur la base de l'expérience clinique, la dronédarone présente un faible effet arythmogène et a démontré une diminution de la mortalité d'origine arythmique dans l'étude ATHENA (cf Pharmacodynamie).

Néanmoins, des effets arythmogènes peuvent apparaître dans des situations particulières telles qu'une administration simultanée de médicaments favorisant une arythmie et/ou des perturbations électrolytiques (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Interactions).

Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux :

Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation. L'apparition d'une dyspnée ou d'une toux non productive pourrait être liée à une atteinte pulmonaire, ainsi une surveillance clinique étroite des patients doit être réalisée. Le traitement doit être arrêté si l'atteinte pulmonaire est confirmée.

Interactions (cf Interactions) :

- Digoxine : L'administration concomitante de la dronédarone chez les patients recevant de la digoxine entraîne une augmentation de la digoxinémie plasmatique et accroît ainsi les signes et symptômes liés à une toxicité de la digoxine. Un suivi clinique, électrocardiographique, et biologique est recommandé et la dose de digoxine doit être réduite de moitié. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculo-ventriculaire est également possible.

- L'administration concomitante de bêta-bloquants ou d'antagonistes calciques ayant un effet ralentisseur sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire doit être réalisée avec prudence. Ces médicaments doivent être initiés à faible dose et la titration doit être réalisée uniquement après contrôle ECG. Chez les patients recevant déjà un antagoniste calcique ou un bêta-bloquant au moment de l'initiation de la dronédarone, un ECG doit être réalisé, et leur dose doit être ajustée si nécessaire.

Anticoagulation :

Les patients doivent être correctement anticoagulés selon les recommandations cliniques de prise en charge de la FA. L'INR (International Normalized Ratio) doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronédarone chez les patients sous AVK, conformément à leur Résumé des caractéristiques du produit.

Dabigatran :

La dronédarone augmente l'exposition au dabigatran (cf Interactions). Aucune donnée clinique relative à l'association de ces médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association n'est pas recommandée.

Autres :

Les médicaments puissants inducteurs du CYP 3A4 tels que la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis sont déconseillés. Les IMAO pourraient diminuer la clairance du métabolite actif de la dronédarone et doivent être en conséquence utilisés avec précaution.

Les statines doivent être utilisées avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée avec une surveillance de l'apparition de signes cliniques de toxicité musculaire. Les patients traités par la dronédarone doivent être évités que la prise de jus de pamplemousse doit être évitée.

Patients intolérants au galactose

En raison de la présence de lactose, les patients ne doivent pas prendre ce médicament en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ou de déficit en lactase Lapp.

(C) INTERACTIONS

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

La dronédarone est principalement métabolisée par le CYP 3A4 (cf Pharmacocinétique). En conséquence, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP 3A4 peuvent potentiellement agir sur la dronédarone. La dronédarone est un inhibiteur modéré du CYP 3A4, un inhibiteur faible du CYP 2D6 et un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P (P-gp). La dronédarone peut donc potentiellement interagir sur les médicaments substrats des glycoprotéines P, du CYP 3A4 ou du CYP 2D6. La dronédarone et/ou ses métabolites peuvent également inhiber in vitro les familles de protéines de transport d'anions organiques (OAT), de polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) et de transporteurs de cations organiques (OCT). La dronédarone n'est pas un inhibiteur potentiellement significatif des CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 et CYP 2B6.

Une interaction pharmacodynamique potentielle peut aussi être observée avec les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et les digitaliques.

Médicaments induisant des torsades de pointes :

Les médicaments induisant des torsades de pointes tels que les phénothiazines, le cisapride, le buprénorol, les antidépresseurs tricycliques, certains macrolides oraux (tels que l'érythromycine), la terféndine et les anti-arythmiques de classe I et III, sont contre-indiqués en raison du risque arythmogène potentiel (cf Contre-indications). De plus, la coadministration de bêta-bloquants ou de digoxine doit être réalisée avec précaution.

Effets d'autres médicaments sur Multaq :

Inhibiteurs puissants du CYP 3A4 :

L'administration de doses répétées de 200 mg par jour de kétoconazole a entraîné une exposition à la dronédarone augmentée de 17 fois. En conséquence, l'utilisation concomitante du kétoconazole, ainsi que d'autres inhibiteurs puissants du CYP 3A4 tels que l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, le ritonavir, la tétracycline, la clarithromycine ou la néfazodone, est contre-indiquée (cf Contre-indications).

Inhibiteurs modérés/faibles du CYP 3A4 :

MULTAQ® : l'érythromycine, un macrolide oral, peut induire des torsades de pointes et, par conséquent, est contre-indiqué (cf Contre-indications). Des doses répétées d'érythromycine (500 mg trois fois par jour pendant 10 jours) ont entraîné une augmentation de 3,8 fois l'exposition à la dronédarone.

- Inhibiteurs calciques :

Les inhibiteurs calciques, le diltiazem et le vérapamil sont des substrats et/ou des inhibiteurs modérés du CYP 3A4. De plus, en raison de leur propriétés bradycardisantes, le vérapamil et le diltiazem peuvent potentiellement interagir avec la dronédarone sur un plan pharmacodynamique. Des doses répétées de diltiazem (240 mg deux fois par jour), de vérapamil (240 mg une fois par jour) et de nifédipine (20 mg deux fois par jour) ont entraîné une augmentation de l'exposition à la dronédarone respectivement de 1,7, 1,4 et 1,2 fois. La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a également augmenté l'exposition aux inhibiteurs calciques (1,4 fois pour le vérapamil et 1,5 fois pour la nifédipine). Dans les études cliniques, 13 % des patients ont reçu des inhibiteurs calciques en association avec la dronédarone. Il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'hypotension, de bradycardie et d'insuffisance cardiaque.

En général, en raison du risque d'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les inhibiteurs calciques avec effets dépresseurs sur le nœud sinusal et le nœud auriculoventriculaire, tels que le vérapamil et le diltiazem, doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec la dronédarone. Ces traitements doivent être débutés à faible dose et toute augmentation doit être réalisée uniquement après évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous inhibiteurs calciques au moment de l'introduction de la dronédarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de l'inhibiteur calcique doit être adaptée, si besoin (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Autres inhibiteurs modérés/faibles du CYP3A4 : d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 sont aussi susceptibles d'augmenter l'exposition à la dronédarone.

Inducteurs du CYP 3A4 :

La rifampicine (600 mg une fois par jour) diminue l'exposition à la dronédarone de 80 %, sans modifications majeures sur son métabolite actif. En conséquence, la coadministration de la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP 3A4, tels que le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne ou le millepertuis, est déconseillée car ils diminuent l'exposition à la dronédarone.

Inhibiteurs de la MAO :

Dans une étude in vitro, la MAO a été impliquée dans le métabolisme du métabolite actif de la dronédarone. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue (cf Mises en garde/Précautions d'emploi, Pharmacocinétique).

Effets de Multaq sur d'autres médicaments :

Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 :

- Statines :

La dronédarone peut augmenter l'exposition aux statines qui sont des substrats du CYP 3A4 et/ou de la P-gp.

La dronédarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté respectivement par 4 et 2 fois l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide. On peut s'attendre à ce que la dronédarone agisse également sur l'exposition à la lovastatine dans la même proportion que la simvastatine acide. Il a été observé

Photo 51 : Monographie de la spécialité MULTAQ®, année 2012 (partie 1)

une faible interaction entre la dronedarone et l'atorvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,7 fois l'exposition de l'atorvastatine). Dans les essais cliniques, il n'y a pas de signal suggérant un problème de tolérance lors de la coadministration de la dronedarone avec des statines métabolisées par le CYP 3A4.

Il a été observé une faible interaction entre la dronedarone et les statines transportées par l'OATP, telles que la rosuvastatine (ayant entraîné une augmentation moyenne de 1,4 fois l'exposition de la rosuvastatine). Les statines à doses élevées augmentant le risque de myopathie, la coadministration des statines doit être réalisée avec précaution. Une posologie initiale et d'entretien plus faible doit être considérée en fonction du résumé des caractéristiques du produit en vigueur des statines avec une surveillance pour détecter l'apparition éventuelle de signes cliniques de toxicité musculaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Inhibiteurs calciques : l'interaction de la dronedarone avec les inhibiteurs calciques est décrite ci-dessus (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Sirolimus, tacrolimus : la dronedarone pourrait augmenter les concentrations plasmatiques du tacrolimus et du sirolimus. La surveillance de leurs concentrations plasmatiques et un ajustement approprié de leur posologie est recommandée en cas de coadministration avec la dronedarone.

- Contraccéptifs oraux : aucune diminution de l'éthynyl-estradiol et de levonorgestrel n'a été observée chez les sujets sains recevant de la dronedarone (800 mg deux fois par jour) et sous contraceptif oral.

Interaction avec les médicaments métabolisés par le CYP 2D6 (bêtabloquants, antidépresseurs) :

- Bêtabloquants :

La dronedarone peut augmenter l'exposition aux bêtabloquants métabolisés par le CYP 2D6. De plus, les bêtabloquants peuvent interagir avec la dronedarone sur un plan pharmacodynamique. La dronedarone à la posologie de 800 mg par jour a augmenté l'exposition du metoprolol de 1,6 fois et celle du propranolol de 1,3 fois (soit un niveau bien inférieur que la différence de six fois observée entre les patients métaboliseurs lents et rapides du CYP 2D6). Dans les essais cliniques, il a été observé une fréquence des bradycardies plus élevée lors de la coadministration de la dronedarone avec des bêtabloquants.

En raison de l'interaction pharmacocinétique et d'une possible interaction pharmacodynamique, les bêtabloquants doivent être utilisés avec précaution lors de la coadministration avec la dronedarone. Ces médicaments doivent être instaurés à faible dose et une augmentation posologique doit être réalisée seulement après une évaluation de l'ECG. Chez les patients déjà sous bêtabloquants au moment de l'initiation de la dronedarone, un ECG doit être réalisé et la posologie de bêtabloquant doit être ajustée si nécessaire (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

- Antidépresseurs : la dronedarone étant un faible inhibiteur du CYP 2D6 chez l'homme, une interaction limitée sur les antidépresseurs métabolisés par le CYP 2D6 est attendue.

Interaction avec les substrats de la P-gp :

- Digoxine : la dronedarone (400 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à la digoxine de 2,5 fois par inhibition du transporteur gp-P. De plus, les digitaux peuvent potentiellement interagir avec la dronedarone sur un plan pharmacodynamique. Un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction auriculoventriculaire est possible. Dans les essais cliniques, une élévation des taux de digitaux et/ou des troubles gastro-intestinaux, incluant une toxicité des digitaux ont été observés lors de la coadministration de la dronedarone avec les digitaux.

La dose de digoxine doit être diminuée d'environ 50 %. La digoximie doit être étroitement surveillée, un suivi clinique et électrocardiographique est recommandé.

- Dabigatran : lors de l'administration de 150 mg de dabigatran étérilate en une prise par jour, en association à 400 mg de dronedarone 2 fois par jour, l'AUC de 0 à 24 heures et la Cmax du dabigatran étaient augmentées de 100 % et 70 %, respectivement. Aucune donnée clinique relative à l'association de ces 2 médicaments chez les patients présentant une fibrillation auriculaire n'est disponible. Cette association n'est pas recommandée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interaction avec la warfarine et losartan (substrats du CYP 2C9) :

- Warfarine et autres antivitamines K : la dronedarone (600 mg deux fois par jour) a augmenté de 1,2 fois la S-warfarine sans changement sur la R-warfarine avec seulement une augmentation de l'INR d'un facteur 1,07. Cependant, des élévations cliniquement significatives de l'INR (> 5) ont été généralement rapportées au cours de la première semaine de traitement par la dronedarone chez des patients recevant un traitement anticoagulant. En conséquence, l'INR doit être étroitement surveillé après l'initiation de la dronedarone chez les patients recevant un traitement par antivitamines K conformément à leur RCP (Résumé des caractéristiques du produit).

- Losartan et autres ARAII (inhibiteurs des récepteurs à l'angiotensine II) : aucune interaction n'a été observée entre la dronedarone et le losartan et une interaction entre la dronedarone et les autres ARAII n'est pas attendue.

Interaction avec la théophylline (substrat du CYP 1A2) : La dronedarone 400 mg deux fois par jour n'a augmenté pas la concentration à l'équilibre de la théophylline.

Interaction avec la metformine (substrat de l'OCT1 et de l'OCT2) : Aucune interaction n'a été observée entre la dronedarone et la metformine, substrat de l'OCT1 et de l'OCT2.

Interaction avec l'oméprazole (substrat du CYP2C19) : La dronedarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique de l'oméprazole, substrat du CYP2C19.

Interaction avec le clopidogrel : La dronedarone n'a pas d'impact sur la pharmacocinétique du clopidogrel et de son métabolite actif.

Autre information : Le pantoprazole (40 mg une fois par jour), un médicament augmentant le pH gastrique sans aucun effet sur le cytochrome P450, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la dronedarone.

INTERACTIONS NUTRITIONNELLES :

Jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP 3A4) : Des doses répétées de 300 ml de jus de pamplemousse trois fois par jour ont augmenté de 3 fois l'exposition à la dronedarone. En conséquence, les patients traités par la dronedarone doivent être informés d'éviter de prendre des boissons à base de jus de pamplemousse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

[C] FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

FECONDITÉ :

Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'altération de la fécondité.

GROSSESSE :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la dronedarone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Multaq n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

ALLAITEMENT :

On ne sait pas si la dronedarone et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la dronedarone et de ses métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés et les nourissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Multaq en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

[C] CONDUITE/UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

[C] EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de tolérance :

Le profil de tolérance de la dronedarone 400 mg deux fois par jour chez les patients avec une fibrillation auriculaire (FA) ou un flutter atrial (FLA) repose sur 5 études contrôlées versus placebo, totalisant 6285 patients randomisés (3282 patients ont reçu la dronedarone 400 mg deux fois par jour, et 2875 ont reçu le placebo). La durée moyenne d'exposition au cours de ces études a été de 13 mois. Dans l'étude ATHENA, le suivi maximum a été de 30 mois.

L'évaluation des facteurs intrinsèques tels que le sexe ou l'âge sur l'incidence des événements indésirables tout traitement confondu a montré une interaction avec le sexe (féminin) sur l'incidence des événements indésirables graves ou non.

Dans les essais cliniques, les arrêts prématurés dus à un événement indésirable sont apparus chez 11,8 % des patients traités par la dronedarone et chez 7,7 % du groupe placebo. Les principales causes d'arrêt du traitement avec Multaq ont été les troubles gastro-intestinaux (3,2 % des patients versus 1,8 % dans le groupe placebo).

Les effets indésirables le plus fréquemment observés avec la dronedarone 400 mg deux fois par jour dans les 5 études ont été diarrhées, nausées et vomissements, fatigue et asthénie.

Tableau des effets indésirables :

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables associés à la dronedarone 400 mg deux fois par jour chez les patients en FA ou FLA, par classe de système d'organes et suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Tableau 1 : effets indésirables

Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Dysgueusie
Rare	Agueusie
Affections cardiaques	
Très fréquent	Insuffisance cardiaque congestive (cf ci-après. Description de certains effets indésirables)
Fréquent	Bradycardie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires (cf ci-après. Description de certains effets indésirables)

Affections gastro-intestinales

Fréquent Diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie

Affections hépatobiliaires

Fréquent Anomalies des tests de la fonction hépatique

Rare Atteinte hépatocellulaire, incluant insuffisance hépatique aiguë mettant en jeu le pronostic vital (cf Mises en garde/Précautions d'emploi)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent Rash (incluant rash généralisé, maculaire, maculopapulaire), prurit

Peu fréquent Erythèmes (incluant érythème et rash érythémateux), eczéma, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, dermatite

Troubles généraux et anomalies liées à l'administration

Fréquent Fatigue, asthénie

Investigations

Très fréquent Augmentation de la créatinémie*, allongement du QTc Bazett**

* ≥ 10 %, 5 jours après l'initiation du traitement.

** > 450 msec chez l'homme, > 470 msec chez la femme.

Description de certains effets indésirables :

Dans les 5 études contrôlées vs placebo, une insuffisance cardiaque a été rapportée à des taux comparables dans le groupe dronedarone et dans le groupe placebo (très fréquent, 11,2 % vs 10,9 %). Ce taux doit être considéré dans le contexte d'une incidence sous-jacente élevée d'insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de FA. Des cas d'insuffisance cardiaque ont été également rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée) : cf Mises en garde/Précautions d'emploi.

Dans les 5 études contrôlées vs placebo, des événements pulmonaires ont été rapportés chez 0,6 % des patients dans le groupe dronedarone versus 0,8 % des patients dans le groupe placebo. Des cas d'affections pulmonaires interstitielles incluant des pneumopathies et des fibroses pulmonaires ont été rapportés après commercialisation (fréquence indéterminée). Un certain nombre de ces patients a été exposé préalablement à l'amiodorone.

[C] SURDOSAGE

On ne sait pas si l'élimination de la dronedarone et/ou de ses métabolites peut être obtenue par dialyse (hémodyalyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration).

Il n'existe pas d'antidote spécifique disponible. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être instauré en vue de traiter les symptômes.

[P] PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacotherapeutique : antiarythmique (code ATC : C01BD07).

Mécanisme d'action :

Chez les animaux, la dronedarone prévient la fibrillation auriculaire ou rétablit le rythme sinusal normal selon le modèle utilisé. Elle prévient également la survenue de tachycardie et de fibrillation ventriculaire dans plusieurs modèles animaux. Ces effets découlent certainement de ses propriétés électrophysiologiques appartenant aux quatre classes de Vaughan-Williams. La dronedarone est un inhibiteur multicanal inhibant les courants potassiques (incluant IK (Ach), IKr, IKs) et prolongeant ainsi le potentiel d'action cardiaque et les périodes réfractaires (classe III). Elle inhibe aussi les courants sodiques (classe I) et les courants calciques (classe IV). C'est un antagoniste adrénergique non compétitif (classe II).

Propriétés pharmacodynamiques :

Dans des modèles animaux, la dronedarone réduit la fréquence cardiaque. Elle prolonge la longueur du cycle de Wenckebach et les intervalles AH, PQ, QT ; sans effet marqué ou avec une augmentation faible de l'intervalle QTc, et sans changement sur les intervalles HV et QRS. Elle augmente les périodes réfractaires effectives (PRE) de l'oreillette et du noyau auriculoventriculaire. Les PRE ventriculaires sont légèrement prolongées avec un degré minimal de relation inverse à la fréquence. La dronedarone diminue la pression artérielle et la contractilité myocardique (dP/dt max) sans modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et réduit la consommation d'oxygène myocardique.

La dronedarone a des propriétés vasodilatatrices au niveau des artères coronaires (liées à l'activation de la voie oxyde nitrique) et des artères périphériques. La dronedarone montre des effets antiadrénergiques indirects et un antagonisme partiel à la stimulation adrénergique. Sur la pression artérielle, elle réduit la réponse alpha-adrénergique à l'adrénaline et les réponses β_1 et β_2 à l'isoprenaline.

Données cliniques :

Réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA : L'efficacité de la dronedarone dans la réduction du risque d'hospitalisations liées à la FA a été démontrée

chez des patients présentant une FA ou une tachycardie dans l'étude intermédiaire ATHENA (essai clinique randomisé, contrôlé, versus placebo) avec lue.

Les patients devaient avoir au moins un facteur de risque vasculaire cérébral, diabète, hypertension artérielle (incluant âge, hypertension, diabète) ou un facteur de risque vasculaire cérébral, diabète, hypertension artérielle > 50 mm ou FEVG $< 0,45$ associé à un score de l'indice de dronedarone sur un rythme sinusal après traitement par FA/FLA avec retour en rythme sinusal, sous traitement par FA/FLA ou en rythme sinusal après traitement par FA/FLA ou au sein d'un traitement standard incluant les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou un déces toute cause.

4628 patients ont été randomisés et traités par placebo (2301 patients) soit un placebo (2327 patients) ou un traitement standard incluant les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques ou un déces toute cause.

L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %), incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

La majorité présentait une hypertension (58 %), une cardiopathie structurelle (60 %) ; incluant des maladies cardiaques ischémiques (30 %) ; l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) : 30 % ; FEVG < 45 % : 12 %.

La dronedarone a réduit l'incidence de survenue de l'hospitalisation cardiovasculaire ou d'un déces toute cause de 24,2 % ($p < 0,0001$) comparativement au placebo. La réduction des hospitalisations cardiovasculaires sous-décès toute cause était cohérente dans tous les sous-groupes, quels que soient les caractéristiques des patients (âge, sexe, origine ethnique, origine géographique, origine géographique) et/ou géographiques (54 %).

Le critère primaire d'évaluation de l'étude était la première hospitalisation pour une cause cardiovasculaire ou un déces toute cause. L'âge des patients était compris entre 22 et 80 ans et les patients étaient de sexe féminin et d'origine caucasienne (91 %).

Photo 52 : Monographie de la spécialité MULTAQ®, année 2012 (partie 2)

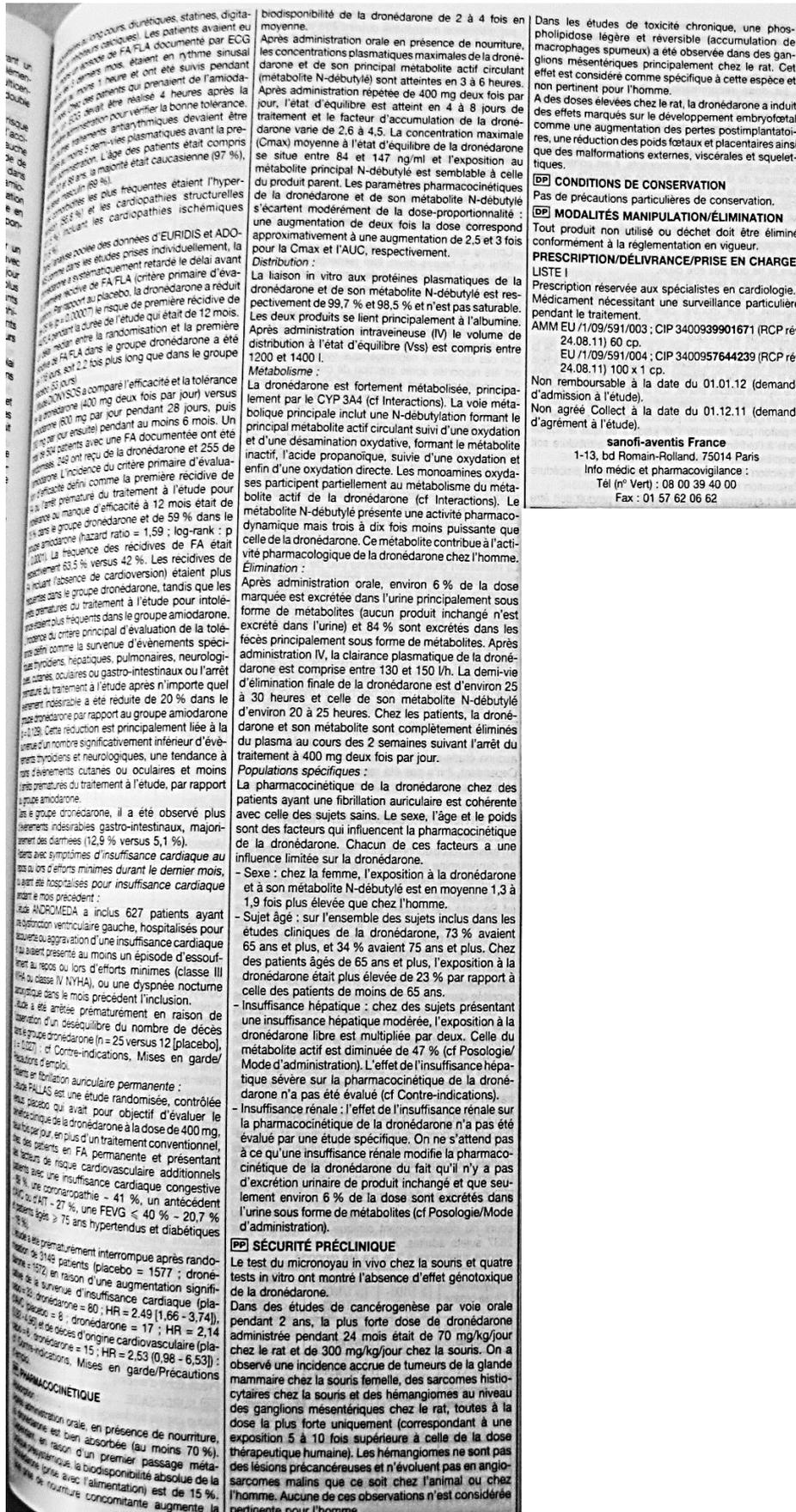


Photo 53 : Monographie de la spécialité MULTAQ®, année 2012 (partie 3)

Annexe 3. Publicités pharmaceutiques

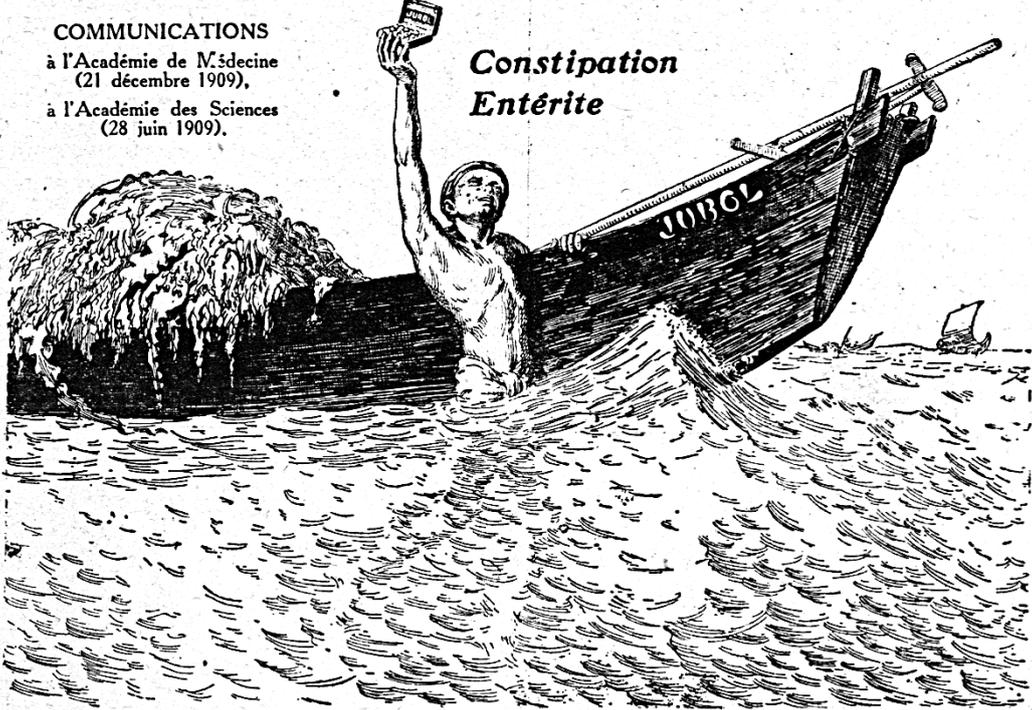
Annexe 3.1. Publicités pour la spécialité JUBOL®

JUBOL

seule médication rationnelle de l'intestin

COMMUNICATIONS
à l'Académie de Médecine
(21 décembre 1909),
à l'Académie des Sciences
(28 juin 1909).

*Constipation
Entérite*



La mer fournit l'agar-agar, cette algue marine qui entre dans la composition du JUBOL

L'OPINION MÉDICALE :

« Si nos ancêtres avaient pu, en avalant chaque soir quelques comprimés de Jubol, rendre à leur intestin parésité par l'abus des drogues et des lavements son élasticité et sa souplesse, s'ils avaient eu à leur service la ressource de la rééducation intestinale si admirablement réalisée par le Jubol, peut-être l'histoire du clystère compterait-elle à son actif moins d'heures illustres. En revanche, l'humanité eût dénombré moins de souffrances, dont les apothicaires, autant que les malades, se firent à toutes les époques les inconscients artisans. »

D^r BRÉMOND, de la Faculté de médecine de Montpellier.

N. B. — On trouve le JUBOL dans toutes les bonnes pharmacies et aux Etablissements Chatelain, 2, rue de Valenciennes, Paris-10^e.

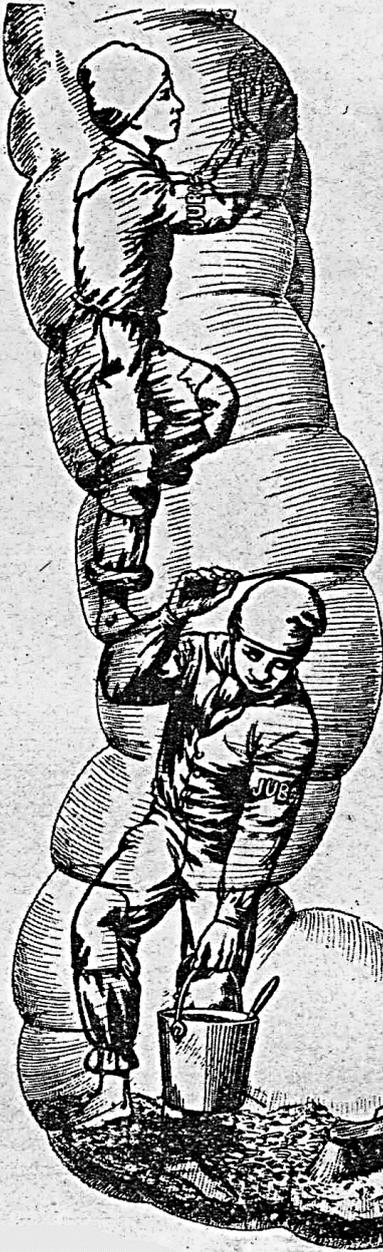
**HÉMORROÏDES
JUBOLITOIRES**
TRAITEMENT SCIENTIFIQUE
*Antihémorragique, Calmant et Décongestionnant
complétant la cure de Jubol.*
La boîte, franco 6 fr.; les 4 boîtes, franco 22 fr.

PRIX DU JUBOL
—
La boîte, f^{co} 5 fr. 80;
les 4, franco 22 fr.

Illustration 1 : Publicité n°1 pour la Spécialité JUBOL®

JUBOL

Laxatif physiologique, le seul faisant la rééducation fonctionnelle de l'intestin.



L'éponge et le nettoie,
Evite l'Appendicite et l'Entérite,
Guérit les Hémorroïdes,
Empêche l'excès d'embonpoint,
Régularise l'harmonie des formes.

Constipation
Entérite
Vertiges
Hémorroïdes
Dyspepsie
Migraines

L'OPINION MÉDICALE :

J'atteste que le *Jubol* possède une réelle valeur et une grande puissance dans les maladies intestinales et principalement dans les constipations et gastro-entérites où je l'ai ordonné. Ce que j'affirme être la vérité sur la foi de mon grade.

Dr HENRIQUE DE SA,
Membre de l'Académie de Médecine
à Rio-de-Janeiro (Brésil).

Etablissements Chatelain, 2, rue de Valenciennes, Paris et toutes pharmacies. — La boîte, franco 5 fr. 80, les quatre, franco 22 fr.

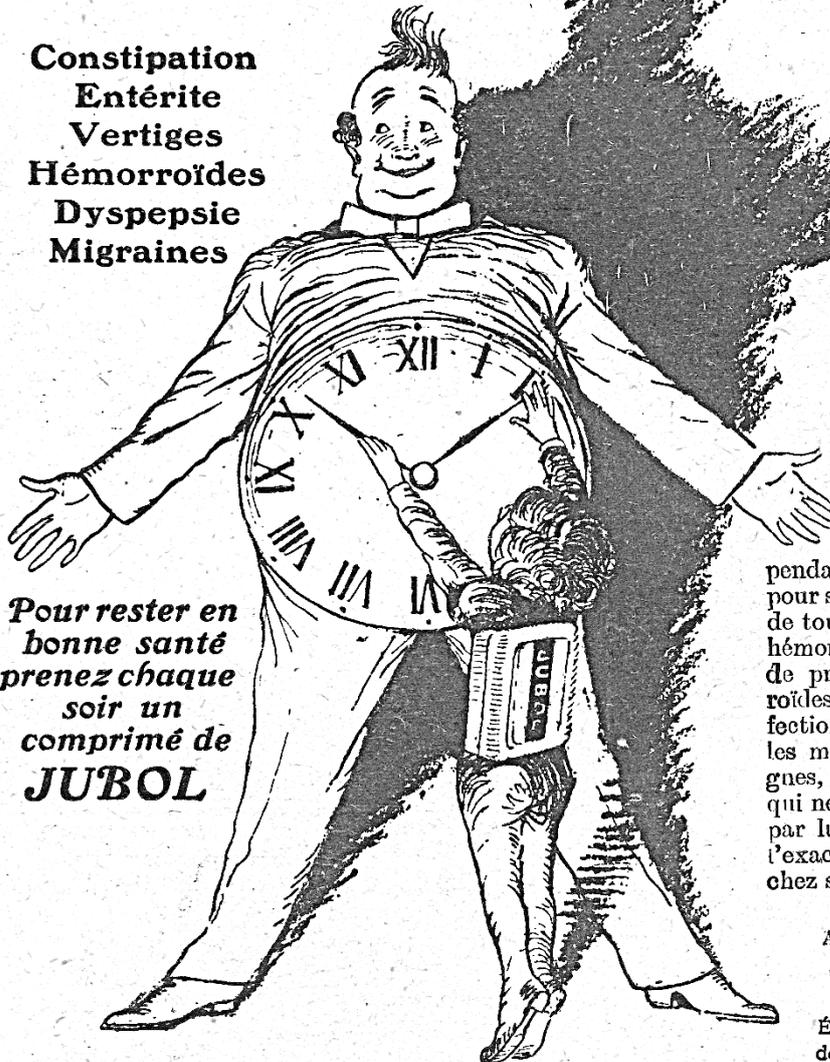
Illustration 2 : Publicité n°2 pour la Spécialité JUBOL®

JUBOL

rééduque l'Intestin

**Constipation
Entérite
Vertiges
Hémorroïdes
Dyspepsie
Migraines**

**Pour rester en
bonne santé
prenez chaque
soir un
comprimé de
JUBOL**



**Jubol, régulateur de l'Intestin, fixe
une heure constante aux Jubolisés.**

Communications :
Académie des Sciences
(28 juin 1909).
Académie de Médecine
(21 décembre 1909).

L'OPINION MÉDICALE :

« Il suffit au malade d'avaler chaque soir, sans les croquer, de 1 à 3 comprimés de Jubol pendant quelques semaines, pour se débarrasser rapidement de toute constipation. Pour un hémorroïdaire la chose n'a pas de prix. D'ailleurs les hémorroïdes sont à ce point une affection fréquente que, parmi les médecins qui liront ces lignes, il n'en est pas un seul qui ne soit à même de vérifier par lui-même, et maintes fois, l'exactitude de ce qui précède chez ses malades. »

Prof. Paul SUARD
Ancien Prof^r agrégé aux Ecoles
de Médecine navale, ancien
Médecin des Hôpitaux.

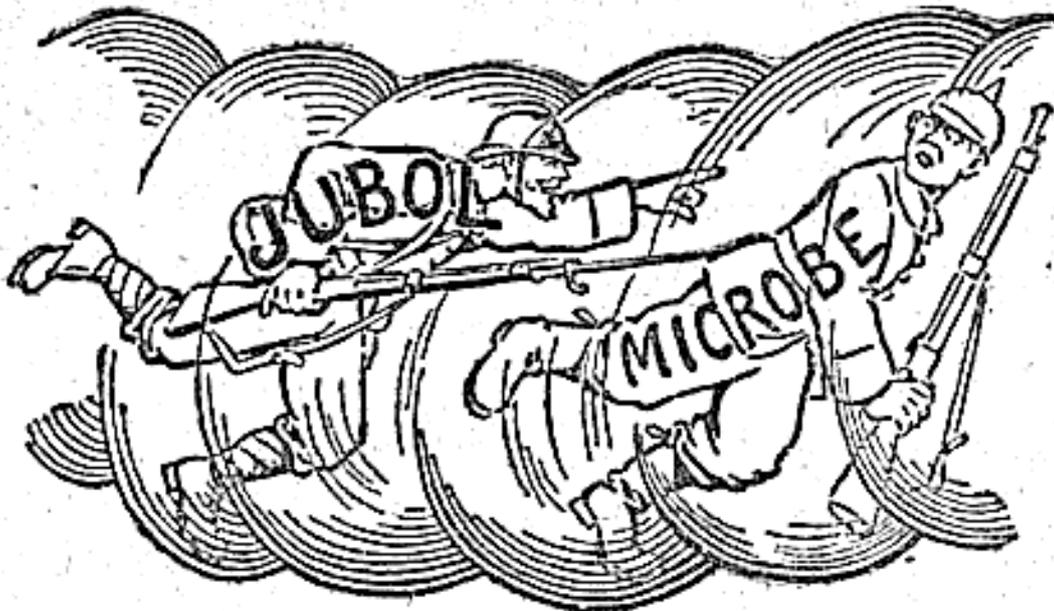
Établissements Chatelain, 2. rue
de Valenciennes. Paris et toutes
pharmacies.

La boîte, franco 5 fr. 80 ;
les quatre, franco 22 francs.

Illustration 3 : Publicité n°3 pour la Spécialité JUBOL®

JUBOL

nettoie l'intestin



De même que le poilu chasse les Boches des boyaux, de même JUBOL chasse les mauvais microbes de l'intestin

L'OPINION MEDICALE :

« Il suffit au malade d'avaler chaque soir sans les croquer de un à trois comprimés de *Jubol* pendant quelques semaines, pour se débarrasser rapidement de toute constipation. Pour un hémorroïdaire, la chose n'a pas de prix. D'ailleurs les hémorroïdes sont à ce point une affection fréquente, que parmi les médecins qui liront ces lignes, il n'en est pas un seul qui ne soit à même de vérifier par lui-même et maintes fois l'exactitude de ce qui précède chez ses malades. »

Prof^r Paul SUARD,
Ancien prof^r agrégé aux Ecoles de médecine navale.
Ancien médecin des hôpitaux.

Etat. Castelain, 2, Valenciennes, Paris, et toutes pharmacies. La boîte, 5 fr.

Illustration 4 : Publicité n°4 pour la Spécialité JUBOL®

Avez-vous la langue sale?

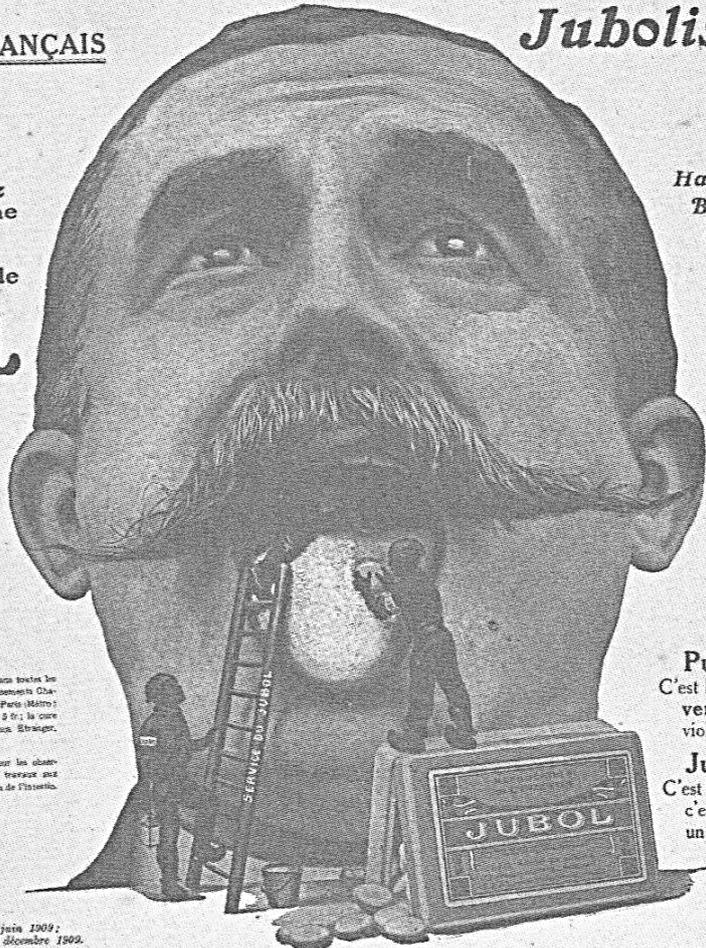
PRODUIT FRANÇAIS

**Jubolisez-
Vous!**

Si vous voulez
rester en bonne
santé prenez
chaque soir
un comprimé de

JUBOL

- Haleine mauvaise
- Boutons à la peau
- Étourdissements
- Sommeil agité
- Hémorroïdes
- Constipation
- Teint jaune
- Insomnies
- Migraines
- Aigreurs
- Entérite
- Vertiges
- Pituites
- Glaires
- Clous



N. B. — On trouve le JUBOL dans toutes les bonnes pharmacies et aux Établissements Charrelati, 2 All. rue de Valenciennes, Paris (Métro: Gare de l'Est). — La boîte, franco 2 fr.; la cure hebdomadaire de 7 boîtes, franco 12 francs. Étranger, franco 5 fr. 50 et 30 francs.

Seul le JUBOL a été utilisé pour les observations cliniques, citées dans les travaux par Société savante, sur la relaxation de l'intestin.

Communications :
Académie des Sciences, 28 juin 1909;
Académie de Médecine, 21 décembre 1909.

Le JUBOL nettoie tout le tube digestif dont la langue est le miroir, le périscope. Elle reflète bientôt un état de propreté parfaite de l'intestin, indispensable à la bonne santé. Il est nécessaire, même à ceux qui ne sont pas constipés, de se nettoyer fréquemment l'intestin, de se Juboliser.

Purger l'Intestin
C'est le passer au papier de verre : c'est une irritation violente.

Juboliser l'intestin
C'est le passer à l'éponge : c'est un nettoyage doux et un massage persuasif.

Le PÉRISCOPE

Si, pour connaître des phénomènes pathologiques, il était toujours nécessaire de les observer directement, le médecin se trouverait plus souvent qu'à son tour fort embarrassé. Il est même permis de se demander si la médecine interne ne serait pas encore à l'état d'enfance.

La plupart, en effet, de ces phénomènes s'accomplissent au sein des cavités impénétrables ou les symptômes qui les précédant sont invisibles à l'œil nu et échappent même à l'indication de la radiographie.

Heureusement, la physiologie a sa logique, qui appaie les divers organes et les solidarise de telle sorte que l'altération de l'un retentit de proche en proche sur tous les autres et finalement se manifeste jusqu'à l'extrémité de la chaîne par des indices apparents, d'une interprétation facile pour un regard expérimenté. De même, en un mot, que, sur la vue d'un segment de squelette, Cuvier pouvait reconstruire de cette façon l'existence complète d'un animal antédiluvien disparu depuis des myriades d'années et dont il ne restait pas d'autre vestige, de même un médecin sachant son métier peut, à certains signes extérieurs imperceptibles, diagnostiquer ce qui se passe dans les intimités profondes du corps humain et déjuger ainsi cer-

taines fois, certains troubles fonctionnels, dont rien, en dehors des maladies et des accidents consécutifs, ne semblerait pouvoir caractériser la genèse ou la nature.

Vous avez, par exemple, la langue sale, revêtue d'un enduit blanchâtre ou jaunâtre, sans lequel disparaît la belle couleur rose qui est celle de la santé. C'est ce que les médecins appellent, dans leur jargon, l'état saburral, et ils en arguent que l'estomac ou l'intestin, probablement même l'un et l'autre, fonctionnent mal.

Il n'est pas, d'ailleurs, de leur sans fumée. Il n'est pas davantage de ses sans suite. Plus même le tirage est défectueux, plus la fumée est abondante et noire, plus épais le dépôt de suie. Et ceci est vrai de tous les foyers et de toutes les combustions, jusques et y compris les combustions vitales, à telles enseignes que, si les fonctions gastro-intestinales laissent à désirer, le tube digestif, qui communique à la bouche, s'écrasse sur toute sa longueur. Point n'est besoin pour s'en rendre compte de faire l'autopsie du patient, il suffit de lui regarder la langue, comme qui dirait le miroir de son périscope.

Voilà pourquoi le premier devoir du malade quand il est en présence de son médecin, c'est de lui tirer la langue.

Point même n'est besoin qu'il dérange le médecin. Il n'a qu'à se regarder dans la glace. Et s'il aperçoit sur sa langue les dernières alluvions du flot de saie qui colmate, à coup sûr, tout le tuyau, même en l'absence de tout autre symptôme il-

cheux, il n'y a pas d'erreur, il est intoxiqué par des excréta qui n'ont pas été, comme il l'aurait fallu, régulièrement éliminés.

Autrefois, en pareil cas, l'on se purgeait, ce qui ne laissait pas d'être nocif, presque tous les purgatifs étant irritants, parfois même toxiques, au point que des maîtres, tels que Paracelse, ont pu en déduire l'abus comme « un danger social ». Aujourd'hui l'on se Jubolise.

À base d'agar-agar, dont le foisonnement fait éponge, le Jubol ne contient, en effet, à part cette gélatine végétale neutre, inégalement, et plutôt laxative, que les sucs organiques qui doivent normalement intervenir dans les phénomènes de l'arrière-digestion, à savoir les extraits biliaires et les sécrétions glandulaires. Il opère comme opéreraient la nature, et par les mêmes moyens. Il ne viole pas l'intestin ; il le réajuste, en réanversant son activité mécanique et chimique, et l'amène ainsi à procéder lui-même, *proprio motu*, à l'auto-nettoyage de l'ensemble de l'appareil digestif, dont il est l'extériorité mais auquel appartient également la langue, qui flotte à l'entrée comme un drapeau.

Cette façon de se nettoyer la langue en avalant des comprimés peut paraître paradoxale. Elle est pourtant rationnelle et infaillible. Et quand on a la langue propre, c'est la preuve qu'on se porte bien.

D. J. L. S. BOTAL.

Soyez bon pour votre Intestin : JUBOLISEZ-LE!

Illustration 5 : Publicité n°5 pour la Spécialité JUBOL®

GLOBÉOL

reconstitue la substance nerveuse
et fait un
CERVEAU
NEUF

ANÉMIE CÉRÉBRALE
ÉPUISEMENT NERVEUX
INSOMNIES
PARALYSIES
TABÈS
MALADIES NERVEUSES
NEURASTHÉNIE



A. Ehrmann

La Cure de "GLOBÉOL"
augmente la force nerveuse et
rend aux ne fs rajeunis toute
leur énergie, leur souplesse et
:: :: leur vigueur :: ::

Illustration 6 : Publicité n°1 pour la Spécialité GLOBEOL®

GLOBÉOL

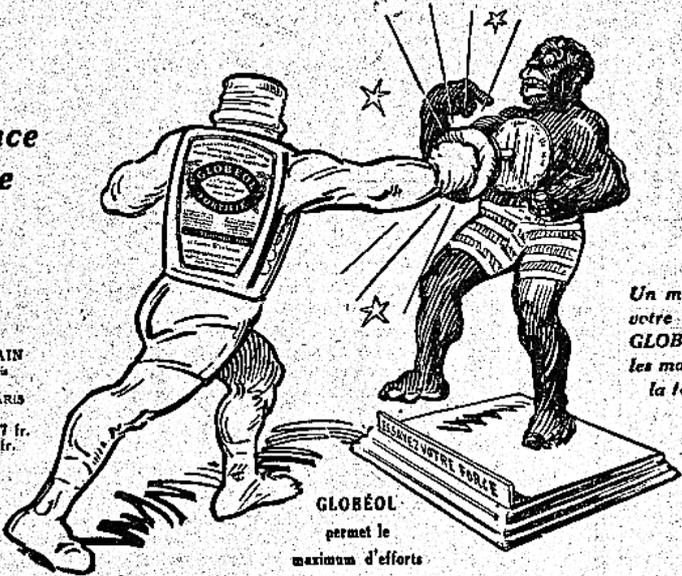
donne de la force

**Convalescence
Surmenage
Anémie**

Etablissements CHATELAIN
Fournisseurs des Hôpitaux de Paris
15 GRANDS PRIX
2 et 2 bis, rue de Valenciennes, PARIS
et toutes Pharmacies.

Liquide, le flac. 15 fr., 1^{er} 17 fr.
Pilules, le flac. 5.50, 1^{er} 6 fr.





GLOBÉOL
permet le
maximum d'efforts

*Un mois de maladie abrège
votre vie d'une année. Le
GLOBÉOL permet d'éviter
les maladies en augmentant
la force de résistance de
l'organisme.*

Communication
Académie de médecine
7 juin 1910

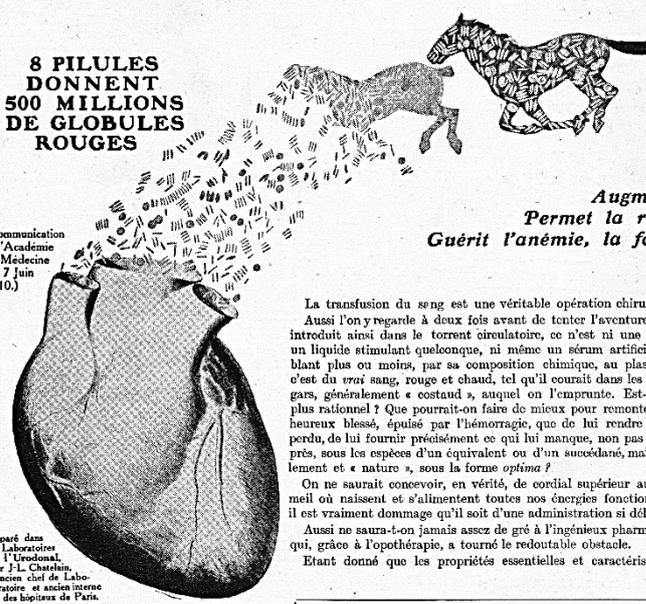
Illustration 8 : Publicité n°2 pour la Spécialité GLOBEOL®

GLOBÉOL réalise

la transfusion sanguine

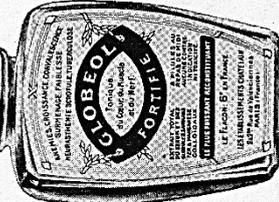
**8 PILULES
DONNENT
500 MILLIONS
DE GLOBULES
ROUGES**

(Communication
à l'Académie
de Médecine
le 7 juin
1910.)



Préparé dans
les Laboratoires
de l'Uniolel,
par J.-L. Chatelein,
ancien chef de Laboratoire,
et ancien interne
des hôpitaux de Paris.

"Un homme globéolisé en vaut deux."



**Abrège les Convalescences
Augmente la force de vivre
Permet la résistance aux maladies
Guérit l'anémie, la faiblesse, l'épuisement, le surmenage.**

La transfusion du sang est une véritable opération chirurgicale. Aussi l'on y regarde à deux fois avant de tenter l'expérience. Ce qu'on introduit ainsi dans le torrent circulatoire, ce n'est ni une drogue, ni un liquide stimulant quelconque, ni même un sérum artificiel ressemblant plus ou moins, par sa composition chimique, au plasma vital : c'est du vrai sang, rouge et chaud, tel qu'il coule dans les artères du sang, généralement « costaud », auquel on emprunte. Est-il rien de plus rationnel ? Que pourrait-on faire de mieux pour remonter un malheureux blessé, épuisé par l'hémorragie, que de lui rendre ce qu'il a perdu, de lui fournir précisément ce qui lui manque, non pas par à peu près, sous les espèces d'un équivalent ou d'un succédané, mais intégralement et « nature », sous la forme *optima* ?

On ne saurait concevoir, en vérité, de cordial supérieur au flot vermeil où naissent et s'alimentent toutes nos énergies fonctionnelles, et il est vraiment dommage qu'il soit d'une administration si délicate.

Aussi ne saura-t-on jamais assez de gré à l'ingénieur pharmacologiste qui, grâce à l'opothérapie, a tourné le redoutable obstacle.

Etant donné que les propriétés essentielles et caractéristiques du sang résident dans les globules rouges, où se condense effectivement le secret de la vie, il est évident que, si l'on pouvait prendre ces globules, les concentrer sous un petit volume avec tout ce qu'ils contiennent, sans les altérer, la transfusion sanguine deviendrait un jeu d'enfant. Or, le Globéol n'est autre chose que de la quintessence, mise en pilules, de globules rouges, extraits du sang de jeunes chevaux, sains et reposés, et contenant l'hémoglobine à l'état naissant, les hormones, les stimulines, les catalases, les oxydases et les anticorps, constituant ainsi un reconstituant puissant, le meilleur des toniques.

Plus donc n'est besoin de se faire ouvrir les artères, pour galvaniser un blessé saigné à blanc : il suffit de déboucher un flacon. Chaque comprimé de Globéol ne représente-t-il pas plus de soixante millions de globules rouges, immédiatement assimilables ?

La voilà, la transfusion sanguine de l'avenir. Elle est singulièrement plus simple que l'autre, — et tout aussi féconde.

Docteur J.-L.S. BOTAL.

N.B. — On trouve le Globéol dans toutes les bonnes pharmacies et aux Etablissements Chatelein, 2 bis, rue de Valenciennes, Paris (Métro : gare de l'Est). Le flacon, franco 6 fr. 50 ; les 4 flacons (cours complet) franco 24 fr. Pays neutres : franco 7 et 26 francs.

Le Tonique qui doit être pris par tous, chaque jour.

Illustration 7 : Publicité n°3 pour la Spécialité GLOBEOL®

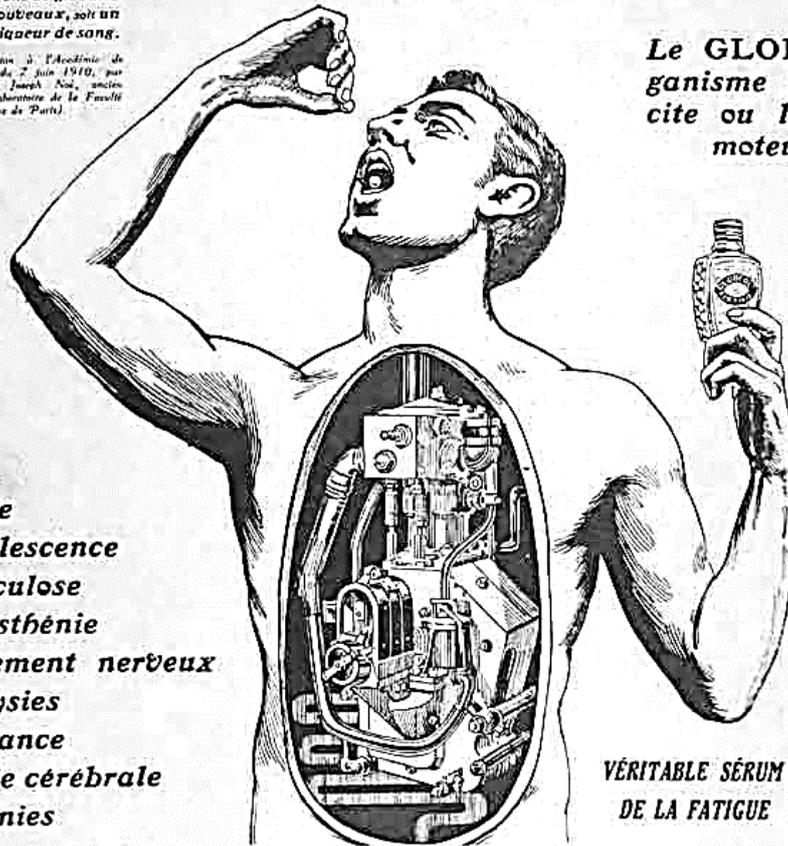
Le GLOBÉOL

est le Combustible idéal du Moteur humain

8 pilules de GLOBÉOL
par jour donnent à l'organisme
500 millions de globules
rouges nouveaux, soit un
verre à liqueur de sang.

(Communication à l'Académie de
Médecine, le 7 Juin 1910, par
le docteur Joseph Nè, ancien
chef de laboratoire de la Faculté
de Médecine de Paris)

- Anémie
- Convalescence
- Tuberculose
- Neurasthénie
- Épuisement nerveux
- Paralysies
- Croissance
- Anémie cérébrale
- Insomnies



Le GLOBÉOL est à l'organisme ce que l'anthracite ou le pétrole sont au moteur mécanique.

Le GLOBÉOL est beaucoup plus actif que la viande crue, la Kola, la liqueur de Fowler, l'hémoglobine commerciale, les ferrugineux et tous les toniques.

Le GLOBÉOL est le plus puissant régénérateur du sang. Extraît du sang séché, il augmente le nombre des globules rouges et leur richesse en hémoglobine, en même et en fermeté. Sous son action l'appétit revient aussitôt et les couleurs s'éclaircissent. Le GLOBÉOL rend le sommeil et restaure très vite les forces. Un usage régulier et continu s'élève bientôt dans tout le corps et rétablit les organes malades ou usés.

Le GLOBÉOL cicatrise les lésions pulmonaires et constitue un tonique énergique pour les nerfs. Les épileptiques, les neurasthéniques sont guéris radicalement par son usage de GLOBÉOL.

Le GLOBÉOL forme le lit sur lequel se fait un traitement très complet de l'anémie. Il donne très rapidement des forces, abaisse la consistance, lève un sentiment de fièvre, de sécheresse et de soif. Spécifique de l'épuisement nerveux, le GLOBÉOL régénère et nourrit les nerfs, recrée la substance grise du cerveau, rend l'esprit lucide, intensifie le puissance du travail intellectuel et élève le potentiel nerveux. Il augmente la force de vivre.

Sans aucune accoutumance, sans toxicité, le GLOBÉOL est le tonique idéal du cœur, du muscle et du nerf. Il dépense la résistance de l'organisme et prolonge la vie. Il se peut dire que très utile et très profitable d'un grand usage pour comme un fermet d'un véritable aliment.

VÉRITABLE SÉRUM
DE LA FATIGUE

LE TONIQUE IDEAL

De tout temps, depuis que le monde est monde, l'homme est en quête du tonique idéal, c'est-à-dire de la substance assimilable, alimentaire ou médicamenteuse, contenant le maximum d'énergie sous le minimum de volume, et susceptible de rendre à l'organisme tourmenté, à tout de faire, le ressort nécessaire pour tenir encore bon.

Simultanément au tour à tour, on a dénudé le lien qui est indispensable au confort et à la santé, au sucre, à la kola, à la kola, aux glycyrrhizolates, au jus de viande crue, etc. D'où la fabrication toujours de ces sels, ces mélanges, de ces composés artificiels, de ces pilules ou gélules respectivement, de ces biscuits suppuratifs qui se dissolvent le foyers des intestins.

Il n'y a pas de doute, car le projet de ces préparations ont une valeur réelle, à quoi il n'aurait de rendre bon usage. Il ne faut pourtant pas leur demander plus qu'elles peuvent donner. De plus en plus, en général, donner un coup de force. L'excitation qu'elles déterminent sur le feu de paille, dont la flamme, si ardente et vive qu'elle puisse être, est forcément éteinte. Ce sont des excitants ; ce ne sont pas, à proprement parler, des toniques.

La vérité est que c'est dans l'organisme lui-même, et non pas en dehors de lui, qu'il faut chercher de quoi puiser à

son épuiement, de quoi puiser ses réserves. Chacun de nous, par le fait, possède en lui son propre tonique, sous la coupe du sang, d'où proviennent toutes les énergies vitales, quelle qu'elle soient. L'énergie musculaire comme l'énergie nerveuse et l'énergie morale elle-même, puisque tous les organes y contribuent le cerveau, le cœur, le foie, le rein, et s'y alimentent.

Savoir que le sang est propre au sale, riche en protéine, l'un est ou l'on n'est pas en forme, et la fatigue, la dépression, l'accablement, les défaillances sont sans doute fonction de son plus ou moins d'abondance, de chaleur et de pureté.

La preuve en est dans ce fait que le repos, le séjour dans une atmosphère saine, une alimentation copieuse et rationnelle soulèvent le plus souvent à parties et nous à compenser le plus souvent. Auquel cas, c'est la nature elle-même qui se charge de faire le frais de la réparation, à la faveur du phénomène connu sous le nom d'"hémopoïèse", et qui n'est autre chose que l'autogénération continuelle du sang.

Pourquoi n'imiterait-on pas les procédés de la nature, qui est encore — sans vouloir manquer de respect à la Faculté — le meilleur des médecins, le plus habile et le plus honnête ? Pourquoi n'essaierait-on pas, pour remonter nous qui, suivant une formule un peu triviale mais singulièrement expressive, n'en pouvons plus, de leur administrer du sang, de son sang, de préférence à des drogues ou à des pilules toujours quelque peu sujetes à caution ?

Précisément l'opération est en fait le moyen, à priori, que l'on nous a appris à nous-même à l'état pilulaire nous

ce qui constitue la quinquina — et aussi le sulfate — des globules rouges. Elle s'appelle le GLOBÉOL : quelle que soient les graves préoccupations qui, depuis ces temps, nous assaillent, nous le nos lecteurs n'ont pas dû l'oublier. Cela se trouve dans toutes les pharmacies. Cela peut se prendre sans peine et sans mise en doute, à l'importe quel et à l'importe où, lui se trouve dans les pharmacies et dans le feu de l'ouragan. Cela se présente sous la forme d'une quinquina, c'est celle de l'énergie organique assimilable, telle qu'elle existe normalement dans l'organisme, vigoureuse, résistante, plus de vivre et résistante en soi, — en un mot tout ce que l'extreme fatigue avait fait perdre.

Ajouter, au moment psychologique, quelques pilules de GLOBÉOL, et se redresser, sans l'aide d'une métaphore, une jante de sang frais, et augmenter la force de résistance de l'organisme, se donner de la force, de l'énergie, du courage.

Et ce dramatique tourment d'histoire, ou, sans même parler des larmes qui sont à son front et dans le monde doit, bon gré mal gré, en notre faveur, la garder en sa déposition sans rempart, et l'histoire en parole de son succès.

Dr J.-L. S. FERRIS.

M. B. — On trouve le GLOBÉOL dans toutes les bonnes pharmacies et dans les Pharmacies Central, à Paris, rue de Valenciennes (entre Gare St-Lazare et Gare St-Martin) et dans les pharmacies de France, 24, rue de Valenciennes, Paris. On trouve aussi le GLOBÉOL dans les pharmacies de France, 24, rue de Valenciennes, Paris. On trouve aussi le GLOBÉOL dans les pharmacies de France, 24, rue de Valenciennes, Paris.

UN HOMME GLOBÉOLISÉ EN VAUT DEUX

Illustration 9 : Publicité n°4 pour la Spécialité GLOBÉOL®

NEDA 14

NOTICE
SUR LES GRAINS
DE SANTÉ
DU DOCTEUR FRANCK.

Jusqu'ici on ne s'est occupé que de méthodes curatives pour les maladies de longue durée ; un mode préservatif est bien préférable. Les Grains de Santé ont la propriété de remédier aux maux d'estomac et à la pituite, de chasser les vents et la migraine, de rétablir le cours des règles, de purifier le sang et de dissiper la mélancolie. Ils entraînent, surtout par leur qualité purgative, les humeurs qui séjournent dans les viscères du bas-ventre, de quelque nature qu'elles soient. C'est le meilleur de tous les purgatifs qu'on appelle ordinairement de précaution, puisqu'il s'oppose à la saburre bilieuse et glaireuse des premières voies, et qu'il restitue le coloris et l'embonpoint. Il rétablit l'appétit, favorise la lenteur des digestions, guérit les hydropisies commençantes et les engorgemens du foie et de la rate. En le donnant aux enfans, il détruit les vers et s'oppose aux convulsions. Il n'a aucun mauvais goût ; on le prend dans une cuillerée de soupe au dîner, et le lendemain matin il produit son effet. FRANCK, professeur de médecine a remarqué que ceux à qui il l'a prescrit ont vécu très-long-temps et ont été exempts de fièvres intermittentes, putrides et malignes. Il a transmis sa recette à M. A. Rouvière, médecin, qui donnera par écrit la manière de s'en servir. Ces pilules sont couvertes d'une feuille d'argent.

40 à 50 grains dissous dans l'eau chaude, et pris dans un lavement, ont opéré des effets merveilleux dans plusieurs maladies aiguës et chroniques.

S'adresser rue Neuve-des-Petits-Champs, n^o. 54, près la rue d'Antin, et chez M. Barbet, apothicaire, rue St. Honoré

A PARIS.

Le Dépôt, dans les Départemens, est chez les principaux Directeurs de la poste.

Illustration 10 : Prospectus publicitaire de la spécialité Grains de santé du Dr Franck® (première partie)

EXTRAIT DU JOURNAL DE PARIS.

Du 22 fructidor an 8.

REYNES, *médecin et président du comité de bienfaisance,*
à M. MAREST, *médecin, rue de la Loi.*

Vous me demandez, mon cher confrère, quelles sont les propriétés des GRAINS DE SANTÉ du docteur FRANCK, et dans quel cas on peut les administrer avec efficacité, et s'ils sont spécifiques dans toute espèce de maladies. Je vous dirai avec ma franchise accoutumée, qu'il n'y a point de spécifique dans la nature. Pringle, médecin anglais, l'a prouvé par des faits et des observations incontestables. Le quinquina, le mercure, l'opium, substances auxquelles on a jadis donné ce nom, ne le méritent point, puisque les fièvres intermittentes résistent souvent au quinquina, que le mercure ne guérit pas toujours les maladies vénériennes, et que l'opium n'a pas, dans tous les cas, une vertu narcotique. Quoi qu'il en soit, l'action des Grains de santé se borne sur les viscères abdominaux, sur-tout lorsqu'il y a beaucoup de saburre et de glaires à évacuer; ils ont l'avantage alors de ne pas occasionner des épreintes ni des déjections douloureuses. Ils sont infiniment préférables au séné combiné avec la manne et les sels neutres. Il ne faut pas se dissimuler que ces *médecines*, le matin à jeun, ne fassent une impression agaçante sur les membranes veloutées de l'estomac, et que les boissons chaudes, prises pour aider l'action de ces purgatifs, n'affoiblissent ce viscère si nécessaire à la digestion, et centre de sympathie de l'économie animale. D'ailleurs, tout le monde sait combien les purgations liquides et noires sont désagréables au goût et à l'odorat. Les Grains de santé n'ont pas cet inconvénient, qui est majeur, sur-tout pour le sexe et l'enfance, ils n'ont aucun mauvais goût ni odeur, et ils procurent une purgation dont l'effet est le plus doux et le moins fatigant. J'en ai constamment éprouvé les meilleurs effets, soit à mon égard, soit pour ceux à qui je les ai prescrits; c'est un moyen curatif dans les empâtemens du foie et les engorgemens du bas ventre. En chassant les vers, ils désobstruent les glandes du mésentère des enfans. J'ai vu plusieurs dépôts laiteux résister aux remèdes indiqués, même à l'anti-laiteux de Weisse, et être guéris par leur usage. A petite dose, ils donnent toujours de l'appétit, remédient aux digestions lentes et laborieuses, expulsent les vents, dissipent la mélancolie et la migraine. Toutes ces propriétés les rendent très-recommandables, et doivent les placer au nombre des meilleurs médicamens. Je sais qu'un des premiers magistrats (1) de la République a fait usage des Grains de santé avec le plus grand succès, et qu'il s'en est parfaitement bien trouvé dans une maladie chronique bilieuse.

Salut et dévouement,

REYNES, *rue des Gravilliers, n.° 10.*

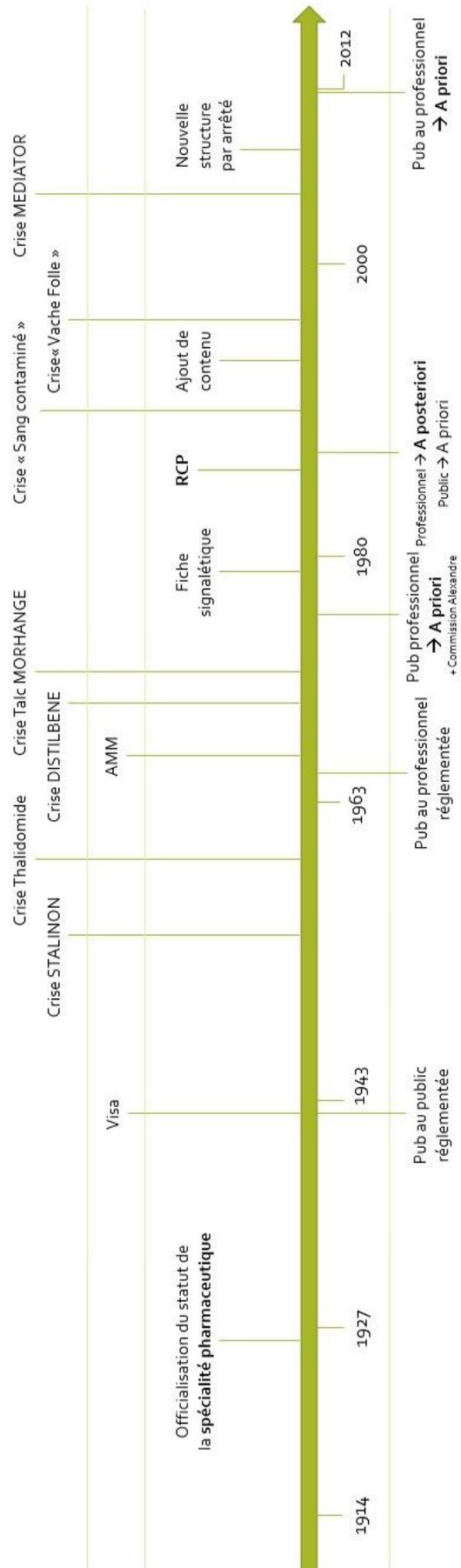
Illustration 11 : Prospectus publicitaire en faveur de la spécialité Grains de santé du Dr Franck® (deuxième partie)

Annexe 4.

Chronologie des événements majeurs de 1914 à 2014

De haut en bas du schéma sont énumérés :

- Les événements sanitaires
- Les procédures de mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques
- Les informations à fournir aux professionnel de santé (RCP)
- Les années des monographies issues du Dictionnaire VIDAL® étudiées dans la thèse
- La réglementation de la publicité



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Olivier NAVES

L'évolution dans l'exigence de sécurité sanitaire au travers de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et par sa traduction dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) au cours du temps

Résumé :

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est aujourd'hui un outil de travail indispensable pour prescrire, délivrer ou utiliser une spécialité pharmaceutique.

L'objectif de ce travail est de montrer les constants efforts mis en œuvre par les Pouvoirs Publics visant à établir dans du temps une réglementation relative au médicament en général, prenant également en compte les conditions nécessaires pour son bon usage, ainsi que les limites fixées pour sa promotion auprès du public et des professionnels de santé.

En effet, les dispositions en vigueur seront de plus en plus contraignantes au cours des décennies, même si certaines d'entre elles sont prises sous la pression engendrée par des crises sanitaires, comme les « affaires » dites du Thalidomide, du STALINON® ou plus récemment du MEDIATOR®.

Les monographies disponibles dans différentes éditions du Dictionnaire VIDAL® des spécialités constituent un observatoire pérenne pour analyser, sur un siècle, le passage de la notion de « remède » à celle de « médicament » dans son approche la plus courante que sont les spécialités pharmaceutiques.

Les évolutions sur cette période, conséquences tant de l'approche scientifique et technique mais aussi réglementaire, seront appréciées par l'étude de certains médicaments « traceurs » au sens de ce travail, répartis en trois groupes représentatifs chacun du contexte thérapeutique et sociétal du moment où ils sont mis sur le marché.

Mots-clés : Résumé des caractéristiques du Produit, spécialité pharmaceutique, autorisation de mise sur le marché, sécurité sanitaire, Dictionnaire VIDAL®, publicité pharmaceutique.

The change in the requirement of safety through the authorization procedure on the market and its translation in the summaries of the characteristics of product over time.

Abstract :

The "Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)" which is the French version of the "summaries of the characteristics of product" is nowadays a necessary tool which permits to deliver or use a pharmaceutical product.

The goal of this study is to emphasize the constant efforts from the french government in order to establish the regulations related to medicines, including the needed conditions for it and its limitations when it comes to advertisement to the public and the health enterprises.

Indeed, the current regulations are more and more drastic in the last decades, even if some of them are under pression of the mediatic events such as the "issues" of the Thalidomide, of the STALINON® or more recently the MEDIATOR®.

The available monographs within different editions of the french medical dictionary VIDAL® develop a permanent observatory in order to analyse, within one century, the transition from the concept of cure to the concept of medicine in its most common approach that are the medicinals.

Within that period of time, evolution of the pharmaceutical specification as consequence of the scientific improvements and the laws can be traced by specific medicine so called tracking medicine. That study, lists this medicine in 3 representative groups depending on the health and society context, at the time they were introduced in the market.

Keywords : Summaries of characteristics of the product, medicinal, authorization on the market, safety, VIDAL® dictionary, pharmaceutical advertising.

Discipline : Pharmacie

Université de LIMOGES, Faculté de Pharmacie
2 rue du Docteur Marcland 87025 LIMOGES CEDEX