

**UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE**

ANNÉE 2008

Thèse n°47

**MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS**

Soutenu devant le Jury interrégional
le 17 OCTOBRE 2008

par Melle **LEBRETON Anne**

Conformément aux dispositions de l'arrêté
du 06 Mai 1987 tient lieu de :

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

ANALYSE PHARMACOLOGIQUE D'ORDONNANCES « PROBLÉMATIQUES » EN MÉDECINE GÉNÉRALE : ÉTUDE "HOMAGE"
--

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie – Nantes

Membres du jury :

Mme Pascale JOLLIET, Professeur en Pharmacologie – Nantes

Mme Gwénola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique – Rennes

Melle Christelle AUDEVAL, Pharmacien Praticien – Centre Régional de Lutte
Contre le Cancer René Gauducheau – Saint Herblain

Melle Cécile LOUVIGNE, Pharmacien Assistante Hospitalo-Universitaire – Nantes

M. Jean-Yves GUILLET, Médecin Généraliste – Saint Sébastien sur Loire

SOMMAIRE

SOMMAIRE.....	2
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION.....	9
PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS.....	10
I. LE MÉDICAMENT.....	10
A. Définitions.....	10
B. Recherche et Développement d'un médicament	11
1) La recherche.....	11
(a) Caractéristiques de la Recherche	11
(b) Les différentes voies de recherche	14
2) Le développement pré-clinique.....	15
(a) Les études chez l'Animal.....	15
(b) Le développement galénique	17
3) Les études cliniques phase I, II, II	17
(a) Réglementation	18
(b) Les différents acteurs d'un essai clinique	19
(c) Les phases I, II, III	20
4) L'Autorisation de Mise sur le Marché	23
(a) Le dossier d'enregistrement	23
(b) Le principe de l'évaluation	23
(c) Les procédures de demande d'AMM.....	24
5) Cas particuliers.....	29
C. La vie du médicament post-AMM	30
1) Le circuit administratif en France	30
(a) Rôle de la HAS	31
(b) Rôle du CEPS et de l'UNCAM	34
2) Évaluation et réévaluation.....	35
(a) Études de phase IV.....	35
(b) Les Plans de gestion de Risques	37
(c) Notion d'intérêt de Santé Publique (ISP).....	38
(d) La Pharmacovigilance.....	39
(e) Réévaluation	43
3) Contrôle de la publicité du médicament : réglementation	44
II. LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE EN MÉDECINE GÉNÉRALE	47
A. Réglementation	47
1) Le Code de Déontologie	47
2) Le Code de la Sécurité Sociale	48
3) Le Code de la Santé Publique	48
B. Facteurs influençant la prescription.....	50
1) Le patient : attentes et préoccupations	51
2) Le prescripteur	52

3) Sources d'information.....	53
(a) La visite médicale	53
(b) La presse médicale	54
(c) Les référentiels.....	55
III. ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES.....	57
A. Contexte historique et réglementaire.....	57
1) Historique de la FMC en France.....	57
2) Législation et organisation de la FMC.....	59
(a) Une formation obligatoire.....	59
(b) L'organisation	60
(c) Le financement.....	61
3) La loi du 13 août 2004	62
(a) L'obligation de l'EPP	62
(b) Mise en œuvre pratique de l'obligation FMC-EPP.....	63
B. La mise en œuvre en médecine générale.....	66
1) Organisation.....	66
2) Démarche	67
3) Validation.....	67
C. Les changements annoncés	68
DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE " HOMAGE "	70
I. CONTEXTE	70
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	71
A. Présentation du protocole HOMAGE.....	71
B. Objectifs.....	71
C. Les acteurs de l'étude	71
D. Méthodologie	72
1) L'analyse pharmacologique des ordonnances problématiques.....	72
(a) Transmission des ordonnances	72
(b) Phase d'élaboration des supports	73
(c) Réalisation proprement dite de l'analyse pharmacologique	87
(d) Restitution des résultats	87
2) Comparaison à un groupe témoin	88
(a) Critères des ordonnances témoins.....	88
(b) Transmission des ordonnances témoins.....	88
III. RÉSULTATS.....	88
A. Profil des prescripteurs.....	88
B. Ordonnances problématiques	89
1) Profil des ordonnances.....	89
(a) Description de la population	89
(b) Description des médicaments prescrits	90
2) Résultats de l'analyse pharmacologique	94
C. Comparaison au groupe témoin.....	105
TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS.....	110
I. ORIGINALITÉS ET LIMITES DE L'ÉTUDE "HOMAGE"	110
A. Originalité de l'étude.....	110
1) Critère choisi.....	110
2) Démarche volontaire	110
3) Outil pédagogique.....	111

B. <i>Limites de l'étude</i>	112
II. CARACTÉRISTIQUES DES ORDONNANCES «PROBLÉMATIQUES»	112
A. <i>Caractéristiques pharmacologiques</i>	112
1) Nombre important de médicaments par ordonnance	112
2) Nombre important d'interactions médicamenteuses.....	113
3) Classes de médicaments prescrits les plus souvent répertoriées.....	113
4) Imprécisions de prescription	116
B. <i>Caractéristiques concernant les patients</i>	116
1) Surconsommations liées au vieillissement.....	116
2) Manque de données chez le sujet âgé	117
3) Chronicité des pathologies	117
III. ANALYSE ET PRÉVENTION DU PRINCIPAL RISQUE RÉPERTORIÉ, LA IATROGÉNIE LIÉE A LA POLYMÉDICATION	118
A. <i>Définition de la iatrogénie médicamenteuse</i>	118
B. <i>Facteurs de risque de la iatrogénie médicamenteuse</i>	119
1) Le vieillissement	119
2) L'automédication	119
3) Une mauvaise observance.....	120
C. <i>Risques d'une polymédication générant des effets iatrogènes</i>	120
D. <i>Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en médecine libérale</i>	120
1) Contexte réglementaire	120
2) Aides concrètes	121
CONCLUSION	122
BIBLIOGRAPHIE	124
ANNEXES	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes de développement d'un médicament (www.montrealinternational.com/sciences/medicament/etapes.html),	12
Figure 2 : Production pharmaceutiques des premiers pays producteurs européens, en millions d'euros (http://www.leem.org/hm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=101&id_article=394), consultée le 26/06/2008	12
Figure 3 : Les principaux acteurs d'un essai clinique.....	20
Figure 4 : Procédures d'AMM et Responsabilité (source : Les Ateliers - Topos du MEDEC- Dr A. CASTOT- 14/03/2006).....	29
Figure 5 : Etat des lieux études post-inscription demandées par la CT ou le CEPS (source : présentation orale intitulée- « les études post-inscription des médicaments, contexte et état de lieux » - journée EUDIPHARM 29 mars 2007)	37
Figure 6 : Organisation de la pharmacovigilance française	42
Figure 7 : Circuit administratif du médicament et acteurs concernés (source : présentation orale intitulée- « les études post-inscription des médicaments, contexte et état de lieux » - journée EUDIPHARM 29 mars 2007).....	46
Figure 8 : Facteurs influant sur l'utilisation des médicaments	50
Figure 9 : La validation de l'obligation FMC-EPP.....	65
Figure 10 : Extrait du Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps, version de juillet 2008	80
Figure 11 : Extrait du RCP de la spécialité MODAMIDE® (amiloride), section Interactions Médicamenteuses, Vidal Hoptimal 2007, copiée le 18 /06/2008	82
Figure 12 : Présentation des questions envoyées au médecin généraliste	86
Figure 13: Répartition des 18 patients par tranche d'âge	90
Figure 14 : Nombre moyen de médicaments par ordonnance problématique	91
Figure 15 : Répartition des spécialités en fonction de leur voie d'administration.....	91
Figure 16 : Classes ATC les plus prescrites pour les ordonnances problématiques.....	93
Figure 17 : Répartition des médicaments au sein de la classe ATC N « Système nerveux »..	93
Figure 18 : Répartition des médicaments à index thérapeutique étroit.....	98

Figure 19 : Interactions médicamenteuses des ordonnances problématiques.....	103
Figure 20 : Comparaison nombre moyen de spécialités et de principes actifs prescrits entre ordonnances témoins et ordonnances problématiques.....	106
Figure 21 : Classes ATC les plus prescrites sur les ordonnances témoins	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Modifications apportées à la loi Huriet-Sérusclat	19
Tableau II : Nombres de dossier d'AMM pris en charge par la France en procédure centralisée	25
Tableau III : Nombres de dossier d'AMM pris en charge par la France en procédure nationale	26
Tableau IV : Les différents niveaux d'ASMR.....	32
Tableau V : Modalités de prescription des médicaments selon leur classification.....	49
Tableau VI : Les différents grades des recommandations de bonnes pratiques	56
Tableau VII : Barème commun aux CNFMC (JO 183 du 9 août 2006).....	64
Tableau VIII : Répartition des âges au sein du groupe de l'AFS	70
Tableau IX : Présentation des items du support d'analyse pharmacologique	76
Tableau X : Présentation des quatre niveaux de contrainte	81
Tableau XI : Répartition des âges des 13 médecins ayant transmis leurs ordonnances	89
Tableau XII : Les différents groupes anatomiques du 1er niveau du code ATC.....	92
Tableau XIII : Les différents dosages disponibles des spécialités FORLAX®, KENZEN® et NATISPRAY®, selon le RCP du Vidal 2008.	95
Tableau XIV : Temps 1/2 et adaptations posologiques à réaliser selon l'AMM, pour les anxiolytiques prescrits	99
Tableau XV : Temps 1/2 et adaptations posologiques à réaliser selon l'AMM, pour les hypnotiques prescrits	101
Tableau XVI : Résultats du test de Mann Whitney effectué pour les classes ATC de type A, C et N.....	108
Tableau XVII : Comparaison du nombre total des interactions et de leur gravité sur chaque niveau d'interaction	108

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Afssaps = Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ALD = Affection de Longue Durée

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ATC = Anatomical Therapeutic Classification

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPC = Bonnes Pratiques Cliniques

BZD = Benzodiazépines

CCPPRB = Comité Consultatif de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale

CNHIM = Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

CSP = Code de la Santé Publique

CPP = Comité de Protection des Personnes

CRPV = Centre Régional de Pharmacovigilance

DCI = Dénomination Commune Internationale

EPP = Évaluation des Pratiques Professionnelles

FMC = Formation Médicale Continue

HAS = Haute Autorité de Santé

ICH = International Conference on Harmonisation

IM = Interactions Médicamenteuses

ISP = Intérêt de Santé Publique

LEEM = LEs Entreprises du Médicament

PGR = Plan de Gestion des Risques

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

SNC = Système Nerveux Central

URCAM = Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie

URML = Union Régionale des Médecins Libéraux

INTRODUCTION

En décembre 2007 des médecins généralistes, appartenant à une association de formation médicale continue (FMC) de Loire Atlantique, ont proposé une collaboration au Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes que dirige le Professeur Pascale JOLLIET. Cette proposition fait suite à une réunion de FMC, organisée en octobre, sur le thème : « ces ordonnances qui nous posent problème, dont nous ne sommes pas fiers ». Cette collaboration vise à pouvoir identifier les problèmes rencontrés sur ces ordonnances afin que les médecins puissent améliorer et harmoniser leurs prescriptions. Pour le Service de Pharmacologie Clinique, une telle collaboration avec des médecins généralistes sur ce type de problématique est une première.

Pour ces médecins, le Service de Pharmacologie Clinique était le service le plus à même de pouvoir collaborer. En effet l'OMS définit cette discipline comme l'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'Homme ainsi qu'à leur usage. Elle regroupe ainsi la pharmacodynamie humaine, les essais cliniques, la pharmacocinétique, la pharmacovigilance, la pharmacodépendance, la phamacoéconomie, la pharmacoépidémiologie, la pharmacogénétique, la pharmacologie sociale et l'aide à la prescription et aux informations sur le Bon Usage du Médicament ¹.

Ce travail de thèse a donc consisté à réaliser une analyse pharmacologique de chacune des ordonnances « problématiques » fournies par les généralistes du groupe, afin de déterminer si des problèmes d'ordre pharmacologique pouvaient être mis en évidence, ceci dans le but d'améliorer la qualité de leurs prescriptions.

Après une première partie présentant la vie du médicament et les modalités de sa prescription, nous exposerons les matériels et méthodes mis en œuvre pour l'analyse pharmacologique de chaque ordonnance et une synthèse des résultats obtenus. Puis nous discuterons ces résultats dans une troisième partie.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

I. LE MÉDICAMENT

A. Définitions

Le médicament répond à une définition précise, donnée dans l'article L.511 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 tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Cette définition est européenne. En effet elle est issue de l'ordonnance n°67-287 du 23 septembre 1967, visant à transposer en droit français la directive n° 65/65/CEE du 26 janvier 1965.

Parmi les différentes catégories de médicaments, la principale est constituée des spécialités pharmaceutiques, définies à l'article L.511-1 du Code de la Santé Publique : « tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale »

Les entreprises du médicament (LEEM) présentent celui-ci comme un produit de consommation particulier aux caractéristiques spécifiques suivantes ² :

- ❑ Il a une **vocation de santé publique** : c'est un produit réglementé qui n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante.
- ❑ Il a un **mode de financement spécifique** : dans le cadre de la solidarité collective, les organismes de protection sociale peuvent prendre en charge une partie ou la totalité de la dépense pharmaceutique.
- ❑ C'est un **produit actif nécessaire à la santé**, mais qui peut comporter des **risques** : c'est pourquoi la totalité du cycle du médicament est très étroitement encadrée et confiée à la responsabilité de pharmaciens.

- ❑ C'est un **bien industriel** : il est fabriqué par des entreprises dont la rentabilité doit assumer une recherche de haut niveau et coûteuse.

Des contraintes réglementaires régissent donc la mise à disposition de ces biens de santé, afin d'assurer leur qualité, leur efficacité et leur innocuité.

B. Recherche et Développement d'un médicament

La Recherche et le Développement (R&D) de médicaments couvrent l'ensemble des étapes, depuis l'isolement de la molécule jusqu'au stade du médicament autorisé et commercialisé.

1) La recherche

(a) Caractéristiques de la Recherche

➤ Aujourd'hui l'innovation est devenue longue : sur 10000 molécules identifiées comme nouveaux médicaments potentiels, 100 seront testées chez l'Animal, 10 feront l'objet d'un dépôt de brevet et d'études cliniques chez l'Homme, et seule une parviendra à l'ultime étape de mise sur le marché ³. Ainsi, comme le montre la figure 1 ci-dessous, la genèse d'un médicament est un long processus constitué de plusieurs phases, se déroulant sur une période moyenne de 7 à 12 ans.

➤ La mise au point d'une nouvelle molécule est également coûteuse. En effet elle représente un investissement d'environ 800 millions d'euros ; ce coût ayant été multiplié par 10 en 20 ans. La recherche nécessite donc des efforts renouvelés d'investissement.

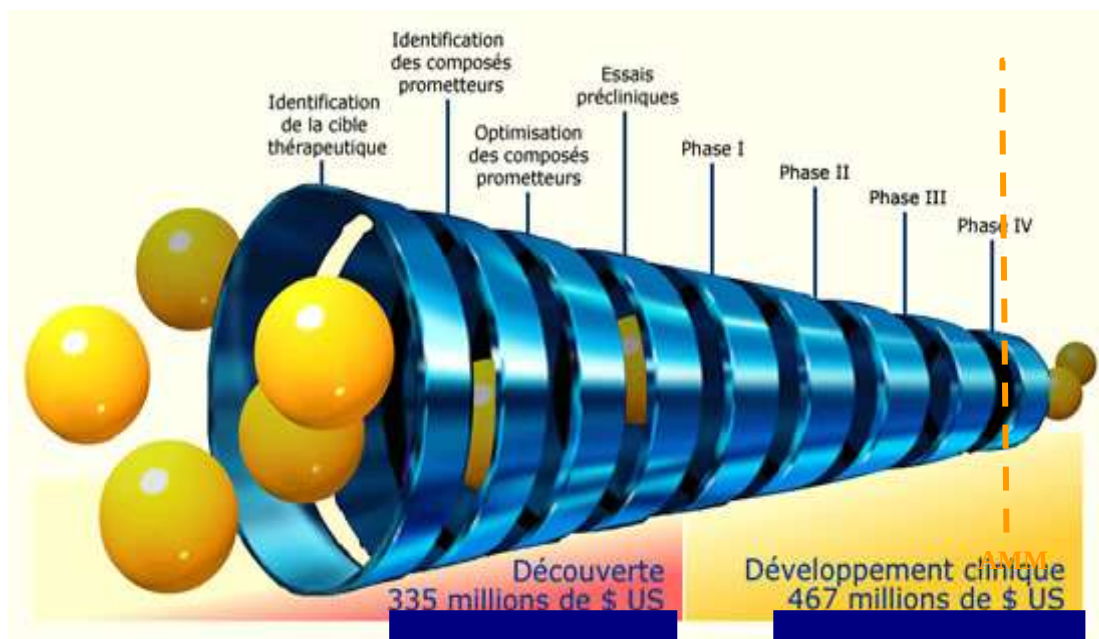


Figure 1 : Etapes de développement d'un médicament
(www.montrealinternational.com/sciences/medicament/etapes.html),
consultée et modifiée le 17 juillet 2008.

Comme nous le montre la figure 2, depuis 1995 l'industrie pharmaceutique opérant en France, est le premier producteur européen de médicament ⁴.

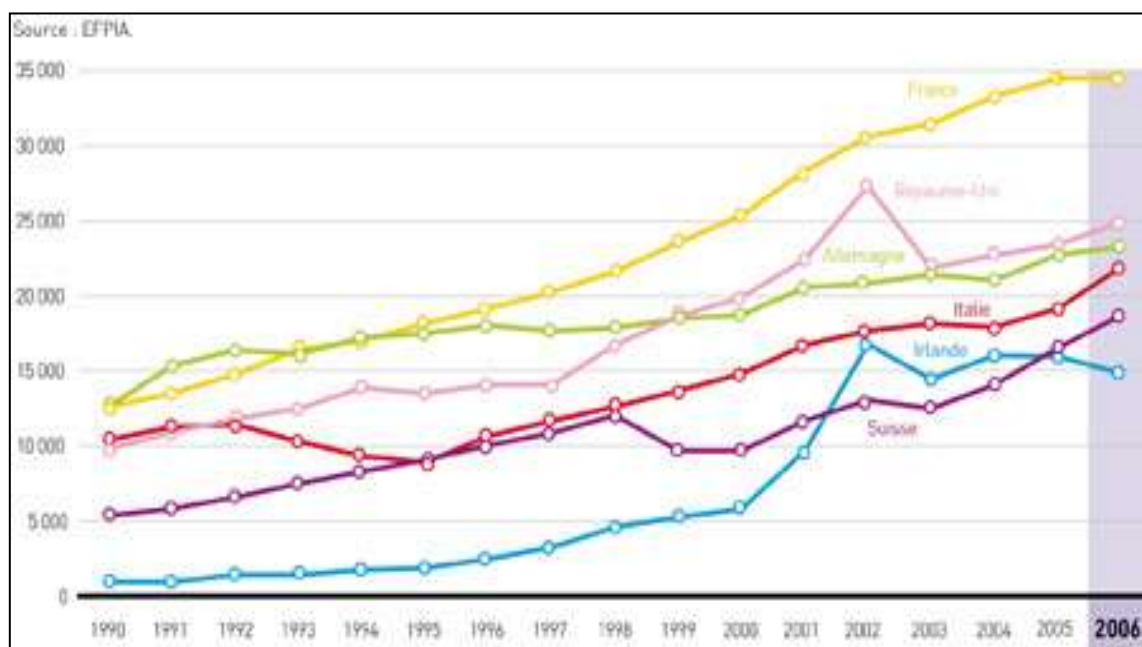


Figure 2 : Production pharmaceutiques des premiers pays producteurs européens, en millions d'euros
(http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=101&id_article=394), consultée le 26/06/2008

Pour se pérenniser sur le marché mondial, l'industrie pharmaceutique doit donc faire un effort énorme de recherche. Selon les entreprises du médicament cette recherche est autofinancée à hauteur de 99% par les entreprises privées et représente en moyenne 11% de leur chiffre d'affaire.

➤ La recherche biomédicale publique française est dispersée entre différents organismes de recherche : l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), le CNRS (Centre national de la recherche scientifique), certains départements de l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) et les programmes de recherche clinique (PHRC) des centres hospitalo-universitaires (CHU).

Une analyse sur la position biomédicale publique française en Europe, montre que la France se situe, dans la période 1994-2004 au troisième rang (après le Royaume Uni et l'Allemagne et devant l'Italie) pour le nombre d'articles scientifiques les plus cités; le différentiel entre ces pays est resté sensiblement constant et les performances de l'Allemagne, de la France et de l'Italie sont très proches, nettement inférieures à celles du Royaume Uni. On ne peut donc pas parler de déclin mais de maintien d'une position qui n'est pas celle de leader. Un déclin très net concerne par contre le nombre de brevets et d'essais cliniques réalisés en France; la part de marché de la France dans les essais cliniques est passée de 28% à 13% des essais réalisés en Europe de 1996 à 2003. L'ensemble des études disponibles soulignent cependant la faiblesse des investissements, comparés à ceux des pays Anglo-Saxons et d'Europe du Nord : schématiquement, en rapportant les dépenses au nombre d'habitants, la France dépense au moins cinq fois moins dans le domaine biomédical que les USA ⁵.

Les pouvoirs publics, conscients de ces enjeux, ont créé en septembre 2004, le Conseil Stratégique pour les Industries de Santé. Le Conseil a pris une série de mesures destinées à améliorer l'attractivité de la France pour la recherche et la production pharmaceutique, le soutien à la recherche technologique en santé, et la réalisation des études et essais cliniques.

(b) Les différentes voies de recherche

Le lancement d'un nouveau médicament va débiter au préalable par une étude de marché et des besoins médicaux. Il s'agit d'essayer de prévoir le marché du médicament 7 à 12 ans plus tard afin de prévoir l'intérêt et la place du futur médicament à cette période.

Une recherche de financement et l'élaboration d'un planning de développement constituent également deux étapes à réaliser avant de débiter la recherche proprement dite.

Il existe plusieurs voies de recherche d'une nouvelle molécule ² :

- ❑ L'extraction d'une substance à partir de produits naturels de différentes origines : végétale, animale ou minérale.
- ❑ La synthèse chimique à partir de radicaux dont on connaît ou suppose les propriétés thérapeutiques
- ❑ La création et production de substances biologiques par génie génétique.
Ces nouvelles voies de recherche encore appelées biotechnologies sont représentées par les thérapies géniques et cellulaires et bénéficient d'un cadre juridique spécifique.
- ❑ La modélisation de molécules thérapeutiquement actives. Cette nouvelle démarche s'appuie sur le concept que c'est l'union de la molécule médicament avec une macromolécule de l'organisme (une protéine en général) qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique et donc de la réponse thérapeutique. Une des premières étapes consiste donc à connaître la structure tridimensionnelle de la cible à atteindre dans l'organisme pour prévoir les structures que devront présenter les molécules thérapeutiques pour pouvoir s'unir à elle. Cependant une telle démarche nécessite de connaître au départ la cible pertinente et donc d'avoir validée au préalable une hypothèse physiopathologique et d'avoir su isoler la protéine en cause.

A l'issue de cette étape de recherche, environ 10000 molécules actives sont ainsi identifiées. Elles vont ensuite être analysées et screenées pharmacologiquement pour ne retenir que les molécules les plus actives, une centaine environ.

Un dépôt de brevet devra être effectué par la firme pharmaceutique dans le but de protéger les molécules identifiées et de sauvegarder ainsi une exclusivité. Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande. Mais toute nouvelle molécule fera l'objet de recherches, de mise au point et d'essais pendant une dizaine d'années avant d'obtenir son autorisation de mise sur le marché. Le médicament ne dispose donc que d'une dizaine d'années de commercialisation sans concurrence, à moins de bénéficier d'un Certificat Complémentaire de Protection qui prolonge la durée du brevet de 5 ans. Une **copie du produit original, dénommée médicament générique** peut ensuite être développée et commercialisée par un autre laboratoire.

2) Le développement pré-clinique

Les molécules retenues vont faire l'objet d'études dites pré-cliniques. Le développement pré-clinique de chaque molécule est constitué d'une part des résultats de son étude chez l'Animal, et d'autre part de l'ensemble de sa mise au point galénique.

(a) Les études chez l'Animal

Les études sur l'Animal ont pour but d'étudier la sécurité et l'efficacité des molécules à travers des études de pharmacodynamique, de pharmacocinétique et de toxicologie :

- Les études pharmacodynamiques fixent les conditions d'efficacité. Elles visent à définir l'incidence thérapeutique de la molécule liée à ses propriétés thérapeutiques : dose efficace, durée de l'effet sur l'organe isolé ou dans différentes espèces animales. Ces essais menés *in vitro*, sur des cultures cellulaires, et *in vivo*, permettent également de préciser le mécanisme d'action de la molécule, ses effets secondaires et des interactions médicamenteuses.

Le choix des animaux est important car le modèle choisi doit être représentatif de la maladie.

- Les études de pharmacocinétique déterminent les conditions d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination de la molécule dans l'espèce concernée. Elles supposent une méthode d'analyse fiable, sensible et reproductible. Pour cela, il existe différents guidelines dédiés et mis à disposition des industriels afin de développer une telle méthode.

Un des plus connu est le " Q2 (R1) « **VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY** », élaboré par des experts de l'International Conference on harmonisation (ICH).

- Les études de toxicologie consistent en une évaluation de la sécurité de la molécule. Plusieurs types d'études définissent ces études de toxicologie ⁶ :

- Les études **de toxicité**, qui visent à déterminer les doses toxiques chez l'Animal et les effets indésirables pouvant apparaître à l'administration de la molécule.

Ces études sont pratiquées sur deux espèces de mammifères, dont l'une n'est pas celle des rongeurs. Il est préférable de choisir une espèce ayant un métabolisme de la molécule étudiée proche du métabolisme prévisible chez l'Homme.

Elles sont séquencées :

→ en études de **toxicité aiguë** : divers lots d'animaux reçoivent en administration unique des doses de la molécule étudiée et sont surveillés durant environ 14 jours. Deux voies d'administration, dont l'une est identique à la voie qui sera préconisée en thérapeutique humaine sont confrontées. Jusqu'en 2001 il était déterminé la Dose Létale 50 (DL 50) c'est-à-dire la dose de substance nécessaire pour tuer 50% des animaux d'un lot, exprimée en unités de masse de substance par masse corporelle. Cette DL 50 était l'indicateur quantitatif de toxicité et permettait d'établir des classes de toxicité. Depuis, d'autres méthodes ont été approuvées afin de réduire la souffrance animale : la dose maximale tolérée et la dose à laquelle apparaissent les premiers signes de toxicité sont ainsi déterminées sans que des animaux ne soient sacrifiés ⁷.

→ en études de **toxicité en administration répétée** : dans chaque espèce quatre lots d'animaux sont individualisés, trois d'entre eux reçoivent des doses différentes de la molécule étudiée et un lot sert de témoin. Les doses sont déterminées en fonction des données de la toxicité aiguë. La voie d'administration est la voie prévue pour l'emploi thérapeutique. L'administration est poursuivie chaque jour durant 3 mois (toxicité subaiguë), 6 mois ou plus (toxicité chronique). Une surveillance clinique, biologique et à terme anatomique est réalisée. Tous les animaux sont sacrifiés et tous les organes sont pesés et étudiés en histologie, ceci afin de déterminer les organes et les fonctions souffrant en cas de toxicité.

- Les études de **reproduction** : elles comportent une étude de fertilité qui consistent à administrer la molécule étudiée à des mâles et femelles avant l'accouplement. Chez les mâles, il est réalisé une analyse histologique des cellules de la lignée germinale et chez les femelles ce sont les ovules qui sont surveillés. Une étude de tératogenèse avec administration de la molécule à des lots de femelles en gestation et surveillance de la descendance, ainsi qu'une étude de périnatalité sont également effectuées.
- Les études de **mutagenèse**, qui recherchent les modifications éventuelles du matériel génétique (mutations géniques et chromosomiques) induites par le médicament.
- Les études de **cancérogenèse**, qui consistent à surveiller l'apparition de tumeurs sur des lots d'animaux.

(b) Le développement galénique

Parallèlement débutent des études de mise en forme galénique. Cette étape consiste en l'élaboration d'une forme pharmaceutique pour les essais cliniques chez l'Homme. Pour ce faire le laboratoire de recherche analytique va travailler sur l'étude des propriétés de la molécule : solubilité, structure moléculaire, pureté, physico-chimie. Il élaborera des méthodes analytiques adaptées à la nouvelle molécule. Des essais de conservation seront aussi réalisés.

Lors de ces études pré-cliniques, beaucoup de molécules sont encore rejetées : sur environ 100 molécules testées, seulement 10 sont retenues pour la recherche. Le passage à l'Homme est décidé lorsque, au terme des études toxicologiques, pharmacologiques, pharmacocinétiques, galéniques, il est possible d'espérer, pour le produit, un effet thérapeutique, une sécurité d'emploi et un développement commercial intéressant.

3) Les études cliniques phase I, II, II

Les études cliniques, aussi dénommées essais cliniques, ont pour objectifs de vérifier l'efficacité et l'innocuité d'une molécule chez l'Homme.

Les études sur l'Homme comportent 4 étapes appelées « phases » : les trois premières (phases I, II, III) sont obligatoires dans la procédure d'Autorisation Mise sur le Marché (AMM) d'une nouvelle molécule. En effet, avant de proposer de nouveaux traitements aux patients, il faut s'assurer qu'ils sont efficaces et bien tolérés.

(a) Réglementation

La mise en œuvre des essais cliniques a été encadrée en France depuis 1988 par la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale, dite loi Huriot-Sérusclat ⁸. Cette loi instaure, dans chaque région, des Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale (CCPPRB). Ces comités ont pour mission notamment, la protection des personnes, l'appréciation du rapport bénéfice/risque et la nécessité du consentement des personnes après avoir reçu une information loyale et complète sur la nature des essais. Chaque sujet est libre à tout moment de refuser ou de se retirer de l'essai clinique.

La loi relative à la politique de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004 comporte un chapitre concernant les essais cliniques et modifie la loi Huriot-Sérusclat par transposition en droit français de la directive européenne n°2001/20/CE du 04 avril 2001 ⁹. Les dispositions de cette loi sont entrées en vigueur en France à partir d'août 2006 :

➤ L'objectif de cette directive européenne est notamment d'harmoniser les règles de vigilance des essais cliniques entre les différents Etats membres de l'Union Européenne et de créer une base de données européenne des effets indésirables graves inattendus « Eudravigilance ». En Europe les essais doivent obéir aux règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), élaborées par l'agence européenne du médicament en 2002, pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ¹⁰. Ceci afin d'assurer une fiabilité et une reproductibilité des données issues des essais cliniques et d'assurer la protection des personnes participant à ces essais.

➤ Cette loi confirme également les modalités d'information des patients et de recueil du consentement.

Dans le tableau I sont mentionnées les principales modifications apportées à la loi Huriet-Sérusclat.

loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988	loi du n°2004-806 du 9 août 2004
Comités Consultatifs de Protection des Personnes qui se prêtent à la Recherche Biomédicale = CCPPRB	Comité de Protection des Personnes = CPP
distinction entre les recherches avec ou sans bénéfice individuel direct	seul critère d'évaluation : la balance bénéfice/risque pour le volontaire
Tout projet devait faire l'objet d'une déclaration à l'Afssaps après avis favorable du CCPPRB	Tout projet d'essai clinique doit dorénavant être soumis à l'avis de l'un <u>des CPP</u> et à l'avis de l'Afssaps.

Tableau I : Modifications apportées à la loi Huriet-Sérusclat

(b) Les différents acteurs d'un essai clinique

La figure 3 ci-après présente les différents acteurs d'un essai clinique.

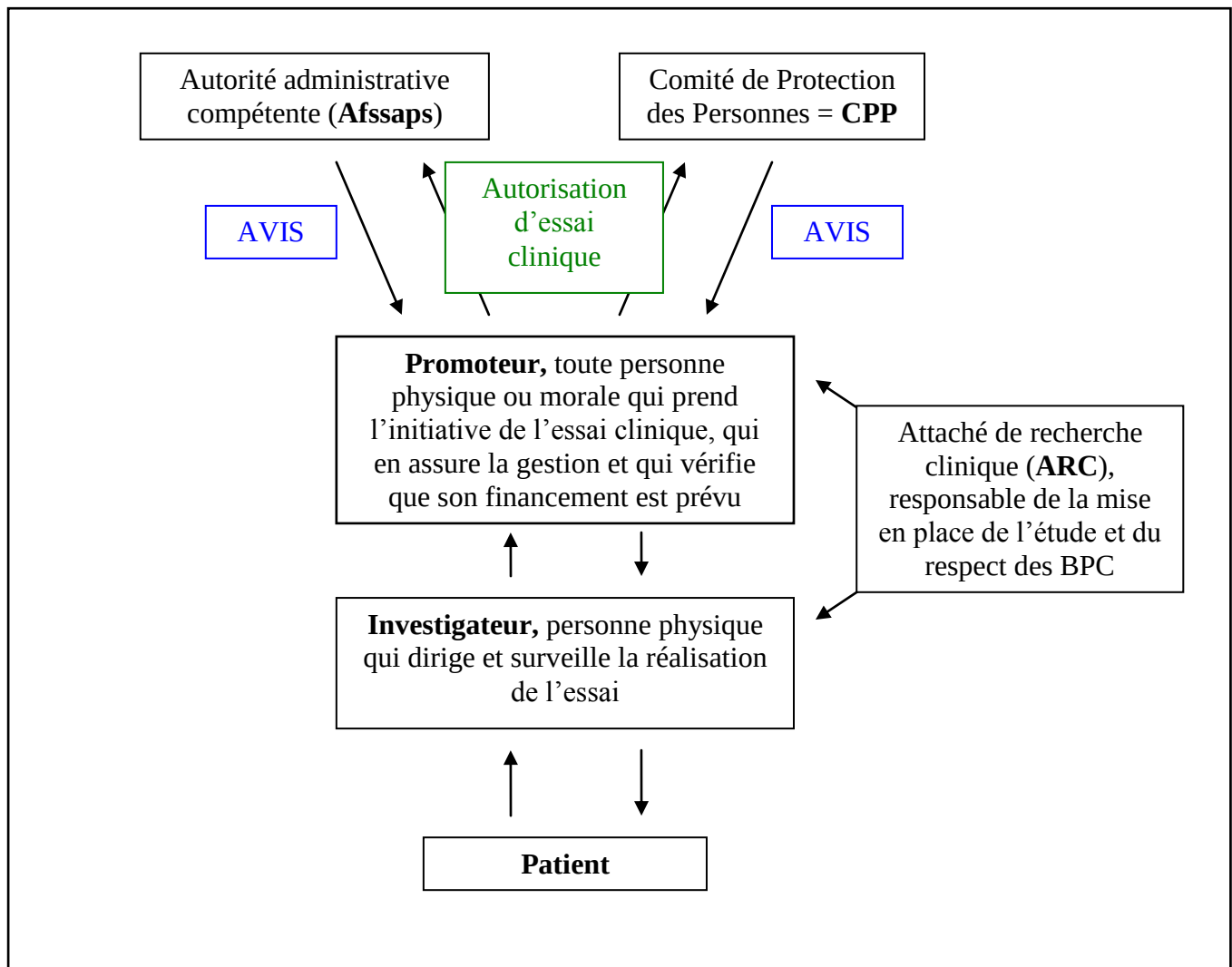


Figure 3 : Les principaux acteurs d'un essai clinique

(c) Les phases I, II, III

Menées par des médecins ou des équipes hospitalières, les études cliniques sont réalisées en 3 phases successives ⁶:

Phase I : « tolérance et innocuité » :

Typologie des sujets: **Volontaires sains et consentants**, en nombre restreint, sous surveillance médicale en milieu hospitalier.

En oncologie, les essais de phase I sont menés d'emblée chez des malades.

Objectifs :

- ❑ Déterminer les doses maximales tolérées (doses uniques puis doses répétées) par administration en quantité croissante de la nouvelle molécule.
Le choix de la voie d'administration et de la première dose administrée est basé sur les résultats de l'expérimentation animale. La première dose initiale choisie est généralement comprise entre 1/100 et 1/20 de la dose maximale tolérée chez l'animal, exprimée en mg/kg.
- ❑ Evaluer une éventuelle toxicité qualitative et quantitative en fonction de la dose administrée. Les premiers effets indésirables sont ainsi précisés.
- ❑ Définir les différents paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule chez l'Homme (doses uniques puis doses répétées).

Certaines molécules ne sont ainsi jamais évaluées au delà de la phase I car elles se révèlent avoir une trop faible activité et/ou une trop forte toxicité, ou alors elles présentent un index thérapeutique inacceptable ; l'index thérapeutique est le rapport de la dose toxique sur la dose efficace.

Phase II : « étude chez l'Homme malade »

Typologie des sujets : Groupe homogène de **sujets sélectionnés de taille réduite** (une centaine de personnes) et **souffrant de la maladie à traiter** (patients).

Objectifs :

- ❑ Vérifier l'activité pharmacologique de la nouvelle molécule chez l'Homme malade en terme d'efficacité et de sécurité d'emploi.
- ❑ Etudier les propriétés pharmacodynamiques : recherche de la posologie efficace et du mode d'administration optimal en fonction de l'effet recherché. Celui-ci doit être un paramètre précis, stable, de mesure reproductible et ayant une signification médicale.
- ❑ Etudier les effets indésirables.
- ❑ Préciser les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule chez le sujet malade. Ces données sont précisées en administration unique et en administration répétée et peuvent être étendues à certains types de malades : sujets âgés, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques.

Selon les résultats obtenus de cette phase, le laboratoire décidera de la poursuite du développement d'une seule molécule. Les conditions optimales de prescription, les effets indésirables, les critères cliniques d'efficacité sont ainsi connus pour la phase III.

Phase III : « étude à grande échelle »

Typologie des sujets : Groupe homogène de **sujets sélectionnés souffrant de la maladie à traiter** (patients) et **en nombre plus important** que ceux des phases précédentes (plusieurs centaines à quelques milliers de personnes).

Objectifs :

- ❑ Préciser l'efficacité de la molécule dans les différentes indications revendiquées et en apprécier la tolérance.

L'effet thérapeutique est mesuré sur un paramètre précis appelé le critère de jugement principal. Il est étudié de manière comparative à un groupe identique de patient (dit groupe témoin) recevant soit un placebo, soit un produit de référence (médicament reconnu actif dans l'indication étudiée). Le but de l'étude est la recherche d'une différence entre l'évolution des deux groupes traités. Le nombre de patients à inclure est calculé au préalable par un statisticien en tenant compte de la variabilité du critère de jugement, la différence attendue dans les deux groupes et les risques statistiques consentis.

- ❑ Mettre en évidence les effets indésirables et les interactions médicamenteuses les plus fréquents.

Au terme de ces trois phases, les données et les résultats des essais pré-cliniques et cliniques du nouveau médicament sont rassemblés pour constituer un dossier d'enregistrement qui va être présenté aux autorités de santé afin de recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

4) L'Autorisation de Mise sur le Marché

(a) Le dossier d'enregistrement

Il réunit toutes les données concernant le nouveau médicament et notamment tous les rapports d'études permettant son évaluation globale et l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

Le dossier d'enregistrement français possède le format du **Common Technical Document (CTD)**. Ce CTD est un format de dossier commun aux autorités de santé en Europe, au Japon et aux Etats-Unis permettant ainsi de standardiser la soumission d'un dossier de demande d'AMM. Son format est très précis et permet le repérage, par tout spécialiste de l'évaluation, des informations qu'il souhaite trouver.

Le format CTD se compose de plusieurs modules ⁶:

- ❑ module M1 : information administrative, ne faisant pas partie du CTD car non spécifique
- ❑ module M2 : résumé et documentation
- ❑ module M3 : documentation chimique (procédés de fabrication de la substance active et du produit fini, pharmaceutique et biologique)
- ❑ module M4 : concerne la sécurité avec l'ensemble des études toxicologiques
- ❑ module M5 : concerne l'efficacité avec l'ensemble des études cliniques

En 1990 a été lancée l'International Conference on Harmonisation (ICH), une initiative tripartite à vocation scientifique. Elle rassemble les autorités chargées de l'enregistrement et des représentants de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis, afin d'élaborer un processus d'harmonisation de la réglementation régissant le développement et l'enregistrement des médicaments. Le CTD est géré par l'ICH. Il existe aujourd'hui l'e-CTD.

L'ICH tente également d'harmoniser les règles de bonne pratique cliniques.

(b) Le principe de l'évaluation

Tout dossier d'enregistrement de demande d'AMM sera évalué selon des critères scientifiques de **qualité pharmaceutique**, **d'efficacité** et de **sécurité**.

Mais ces critères peuvent sembler difficiles à apprécier, notamment pour le critère de sécurité. En effet, les données cliniques sont issues des essais cliniques réalisés sur un nombre

restreint de patients et une durée relativement courte ; un effet rare mais grave peut ne pas avoir été mis en évidence au cours des ces essais cliniques. De plus en situation réelle d'utilisation les patients peuvent être porteurs de plusieurs pathologies, recevoir plusieurs traitements simultanément, présenter des modifications de leurs capacités de biotransformation, notamment du fait de leur âge. Ainsi, les données de sécurité clinique sont donc toujours insuffisantes lors de l'examen d'un dossier d'enregistrement ; c'est pourquoi les études post-AMM sont indispensables afin de déterminer le profil de sécurité d'un médicament.

De même, les critères de qualité des produits d'origine biologique ou des produits de biotechnologie peuvent sembler difficiles à affirmer (risque contagieux lié aux agents transmissibles non conventionnels) ⁶.

(c) Les procédures de demande d'AMM

La directive n° 65/65/CE du 26 janvier 1965 marque un début d'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament. Depuis, ce travail d'harmonisation sur les législations pharmaceutiques des différents pays de l'Union Européenne a été poursuivi et jusqu'en 2003 deux textes principaux formaient le cadre législatif du médicament :

- a Directive 2001/83/CE, instituant le code communautaire du médicament à usage humain
- le règlement n° 2309/93 du 22 juillet 1993, établissant les procédures communautaires d'octroi d'AMM et imposant l'institution d'une Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (EMA = European Medicines Agency)

L'EMA a été créée en 1995 et est située à Londres. Une commission d'experts dénommée « Committee for Human Medicinal Products » (CHMP) oeuvre à l'évaluation européenne du médicament.

De 1998 à 2003 :

Un laboratoire pharmaceutique désirant enregistrer un médicament dans plusieurs états de l'UE devait obligatoirement suivre une de ces deux procédures (définies dans le règlement 2309/93) :

❑ **la procédure centralisée** : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'EMA. L'AMM va reposer sur l'évaluation scientifique du dossier par des experts nationaux désignés par l'EMA et qualifiés de rapporteur et co-rapporteur. Les deux états rapporteur et co-rapporteur possèdent environ six semaines pour examiner le dossier d'enregistrement et apporter un avis. La procédure aboutit à une seule autorisation de mise sur le marché avec un résumé des caractéristiques du produit, une notice et un étiquetage harmonisés. Cette autorisation est délivrée par la Commission européenne après avis final du CHMP et valable pour l'ensemble des Etats de la Communauté européenne.

Pour cette procédure la France prend en charge environ 20% des dossiers en qualité de rapporteur ou co-rapporteur, ce qui la place selon les années entre le 2^{ème} et le 4^{ème} rang ¹¹. Le tableau suivant est tiré du rapport annuel 2007 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et rapporte le nombre de dossiers d'AMM pris en charge par la France de 1995 à 2007 concernant les AMM en procédure centralisée.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nombre total de dossiers de nouvelles demandes soumis	32	29	70	67	64	62	67	31	55	50	40	78	90
France rapporteur ou co-rapporteur	10 31%	6 20%	13 18%	14 21%	11 17%	7 11%	8 12%	12 39%	11 20%	10 20%	8 20%	16 21%	10 11%
France destinataire (non rapporteur ni co-rapporteur)	22	23	57	53	53	55	59	19	44	40	32	62	80

Tableau II : Nombres de dossier d'AMM pris en charge par la France en procédure centralisée

❑ **la procédure dite de reconnaissance mutuelle** : le laboratoire dépose le dossier d'enregistrement dans l'un des Etats membres, appelé « Etat de référence ». La procédure de reconnaissance mutuelle est fondée, comme son nom l'indique, sur la reconnaissance par les autorités nationales d'autres Etats membres de la Communauté européenne désignés par le titulaire d'une première AMM déjà existante dans l'Etat de référence. Dans le cadre de cette procédure, les AMM sont délivrées par les autorités nationales compétentes avec élaboration de Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP)

nationaux mais identiques ; la dénomination du médicament, la notice et l'étiquetage pouvant être différents. En cas de litige, un arbitrage est proposé par le CHMP. En 2006, la France occupait le 7ème rang comme Etat de référence parmi les 25 Etats membres.

Les laboratoires pharmaceutiques peuvent commercialiser leurs produits hors de l'Union Européenne. Ils doivent alors déposer le dossier d'enregistrement auprès des autorités nationales des pays concernés. Il s'agit de la Food and Drug Administration (FDA) pour les Etats-Unis et du Kosheisho pour le Japon.

□ Par ailleurs il existe également **une procédure dite nationale** destinée aux demandes de mise sur le marché limitées au territoire national. Pour la France le dossier est alors déposé auprès de l'Afssaps.

Cette Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé est un établissement public de l'Etat crée par la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1999 et qui se substitue en mars 1999 à l'Agence du médicament Elle a pour mission d'instituer un dispositif de veille et de sécurité sanitaire pour mieux répondre à la diversification et la complexité croissante des problématiques de Santé publique, aux interrogations des professionnels et aux demandes des citoyens dans le domaine des produits de santé. Pour cela plus de 2000 experts apportent leurs compétences au sein de commissions et de groupes de travail ¹¹.

La commission d'AMM siège auprès de l'Afssaps et a pour rôle d'évaluer toute demande d'AMM selon le rapport bénéfice/risque des molécules. Elle donne ensuite son avis au directeur général de l'Afssaps chargé de donner l'avis final. Si l'avis est favorable une AMM, valable 5 ans, est ensuite publiée au Journal Officiel et un numéro d'enregistrement d'AMM est ensuite attribué reporté sur le conditionnement du médicament.

Le tableau suivant est tiré du rapport annuel 2007 de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et rapporte le nombre de dossiers d'AMM pris en charge par la France de 1995 à 2007 concernant les AMM en procédure nationale.

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Nouvelles demandes d'AMM déposées	760	860	1185	847	950	982	1005	897	1460	1096	1324	1365	1345
Octrois	732	754	812	806	782	683	632	559	644	596	828	890	704

Tableau III : Nombres de dossier d'AMM pris en charge par la France en procédure nationale

En avril 2004

Deux textes modifiant le cadre législatif européen du médicament sont apparus, la Directive 2004/27/CE et le règlement n° 726/2004. Ces nouveaux textes remplaçant la Directive de 2001 et le règlement de 1993 modifient le contexte de l'AMM, renforcent les conditions de surveillance des médicaments et imposent de nouvelles obligations en matière de transparence des processus d'évaluation et de décision ¹². Ces nouvelles applications sont les suivantes:

- ❑ Le champ d'application de la procédure centralisée, qui était auparavant obligatoire seulement pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques, s'élargit. A compter du 20 novembre 2005 cette procédure est devenue obligatoire pour les médicaments désignés comme orphelins, les médicaments innovants contenant une substance active et dont l'indication thérapeutique est le traitement de certaines affections : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète, et à compter du 20 mai 2008 les maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires et les maladies virales. Pour les autres affections, cette procédure reste optionnelle pour tout médicament présentant une innovation significative au plan thérapeutique ou technique.
- ❑ Une **nouvelle procédure dite décentralisée** est entrée en vigueur en novembre 2005 suite à la nouvelle Directive. Elle ne s'applique qu'aux médicaments qui ne sont pas autorisés dans la Communauté européenne et qui n'entrent pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée. La procédure d'évaluation débute simultanément dans tous les Etats membres désignés par le demandeur d'AMM qui choisit un Etat membre de référence pour conduire l'évaluation. A l'issue de la procédure, en cas d'avis positif, une AMM avec un résumé des caractéristiques du produit, une notice et un étiquetage harmonisés entre tous les Etats impliqués dans cette procédure, est délivrée par les autorités nationales compétentes.
Cette procédure d'enregistrement est plus rapide et moins contraignante que la reconnaissance mutuelle et semble une alternative intéressante à la procédure centralisée.

- ❑ Le délai de 210 jours à respecter pour l'examen d'une demande d'AMM est maintenu aussi bien pour la procédure centralisée que pour la procédure nationale.
En 2006 des efforts entrepris ont permis un gain important dans la réduction des délais de notification des AMM en procédure nationale et de passer ainsi à un délai moyen inférieur à 200 jours pour les produits princeps et à 130 jours pour les génériques.
- ❑ L'Agence européenne du médicament doit rendre accessibles au public les raisons des retraits de demandes d'AMM et les refus d'AMM européenne centralisée.
- ❑ La réévaluation obligatoire au bout de 5 ans dénommée le renouvellement quinquennal, reste également maintenue. La Directive et le règlement 2004 stipulent que l'AMM « *est valable pendant cinq ans* » et qu'elle « *peut être renouvelée au terme des cinq ans, sur la base d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque effectuée par l'autorité compétente* ». Les nouveaux textes stipulent la possibilité d'une seconde réévaluation sinon « *une fois renouvelée, l'autorisation (...) est valable pour une durée illimitée* ». Il semble cependant nécessaire de veiller à ce que les agences ne transforment pas cette réévaluation en simple formalité administrative.
- ❑ Une harmonisation de la notice et de l'étiquetage pour les AMM issues de la procédure de reconnaissance mutuelle devient obligatoire.

La figure 4 représente la synthèse des différentes procédures d'AMM ainsi que les autorités responsables de l'autorisation et de l'évaluation.

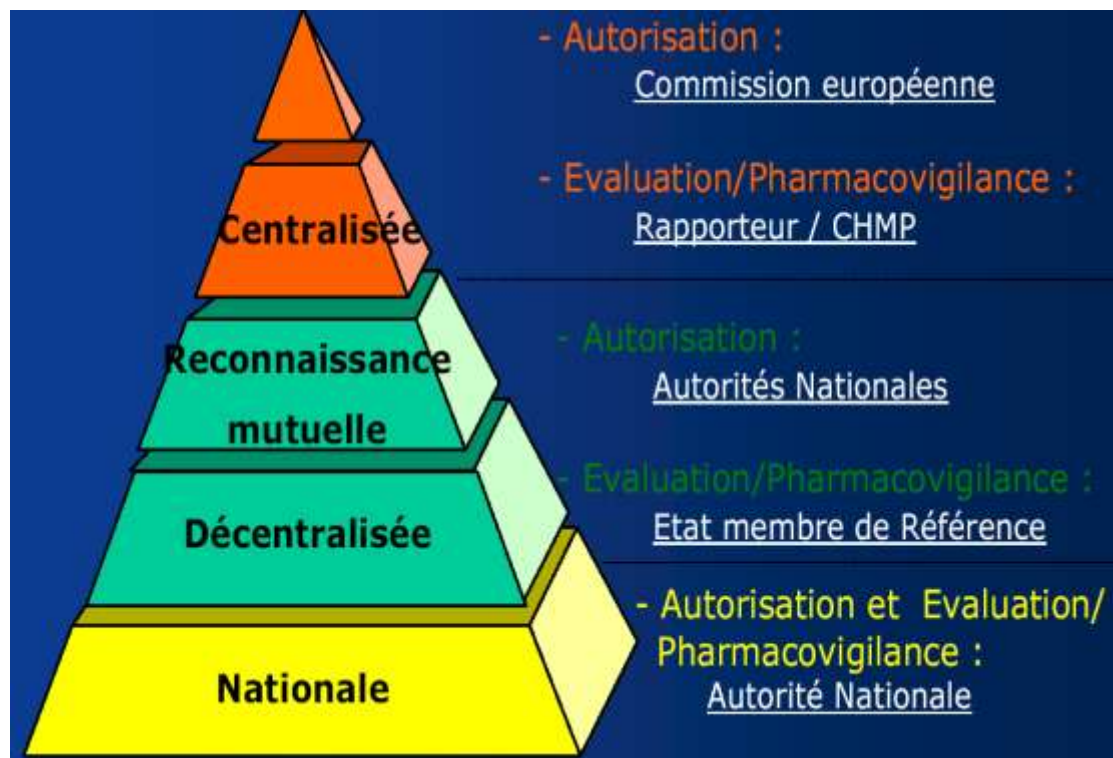


Figure 4 : Procédures d'AMM et Responsabilité (source : Les Ateliers - Topos du MEDEC- Dr A. CASTOT- 14/03/2006)

5) Cas particuliers

Il existe différents cas particuliers. On distingue ainsi :

- les médicaments génériques : une définition légale a été introduite dans le Code de la Santé Publique depuis 1996 (article L.5121-1 CSP) : on entend par spécialité générique, une spécialité **qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.** Le dossier requis par l'Afssaps pour l'enregistrement de cette copie est substantiellement facilité par rapport à celui du produit original car les laboratoires sont dispensés de la réalisation des études pharmaco-toxico-cliniques. L'Afssaps attribue une AMM et garantit l'équivalence en principe actif comme en biodisponibilité : 1300 sont inscrites au « répertoire des génériques », périodiquement mis à jour au Journal Officiel ¹³.

- les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) : certains médicaments peuvent être autorisés avant commercialisation. Il s'agit alors d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (nominative ou de cohorte) délivrée par l'Afssaps. Elles permettent l'utilisation à titre exceptionnel de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, lorsqu'il n'existe pas de traitement commercialisé approprié. Les autorisations sont alors délivrées pour une durée limitée dans les conditions prévues aux articles R.5142-20 à 29 du CSP.

- les médicaments orphelins : il s'agit de produits d'utilisation rare dont la fabrication ou la commercialisation ne peut être que déficitaire au plan économique, limitant d'autant leur développement dans les conditions normales du marché pharmaceutique. Ces produits concernent essentiellement des maladies rares (taux de fréquence inférieur à cinq pour 10.000 personnes). Les médicaments orphelins sont rendus disponibles dans des délais bien plus longs et des conditions d'accès bien plus difficiles que les autres médicaments. L'accès aux médicaments orphelins est fortement variable d'un pays de l'Union à l'autre. A l'initiative de la France, un règlement sur les médicaments orphelins a été adopté par le Parlement européen et le Conseil des ministres, le 16 décembre 1999 (CE N° 141/2000). Ce règlement vise à inciter l'industrie pharmaceutique et biotechnologique à développer et à commercialiser des médicaments orphelins. Opérationnel depuis le 27 avril 2000, le règlement retient les principes suivants : enregistrement communautaire, diminution voire suppression des droits d'enregistrement, collaboration technique au cours du développement et de l'enregistrement, droit exclusif d'exploitation du produit pour cette indication pendant 10 ans.

C. La vie du médicament post-AMM

1) Le circuit administratif en France

Pour qu'un médicament autorisé soit ensuite pris en charge par le système de protection sociale, il doit être inscrit sur une liste fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé (article L.5123-2 du CSP). Avant d'obtenir cette inscription, le médicament passe par une série d'étapes faisant intervenir différentes instances : la Haute Autorité de santé (HAS), le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

(a) Rôle de la HAS

En premier lieu, si le laboratoire qui commercialise le nouveau médicament souhaite qu'il soit remboursable par la Sécurité Sociale ou disponible à l'hôpital, il dépose une demande à la **Haute Autorité de Santé (HAS)** en vue d'un examen par la **Commission de Transparence (CT)**.

La HAS, dont les missions ont été définies par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie, a été créée par un décret du 26 octobre 2005 ¹⁴. C'est une instance consultative publique, indépendante, unique, à caractère scientifique et qui regroupe des experts dont l'une des missions consiste, à évaluer l'utilité médicale de l'ensemble des actes, prestations et produits de santé pris en charge par l'assurance maladie. La HAS a repris notamment les missions de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) et de la Commission d'Evaluation des Produits et Prestations (CEPP). Elle a également accueilli en son sein la Commission de la Transparence, rattachée auparavant à l'Afssaps ¹⁵.

Définie par l'article R-163-2 et suivants du Code de la Sécurité Sociale, la Commission de Transparence est une instance scientifique composée de 20 membres titulaires et 6 suppléants, tous professionnels de santé (médecins, pharmaciens, spécialistes en épidémiologie et en méthodologie). Elle donne au Ministre chargé de la Santé des avis sur le rapport coût/utilité des médicaments et sur la modalité de leur remboursement ¹³. Ces avis interviennent après octroi de l'AMM et résument l'évaluation du progrès thérapeutique apporté par la nouvelle molécule en fonction des moyens thérapeutiques déjà disponibles. Les avis de la Commission de Transparence comportent :

l'appréciation du Service Médical Rendu

L'appréciation du **Service Médical Rendu (SMR)**, établie pour chaque indication, est un critère composite qui prend en compte d'une part, la gravité de la pathologie dans laquelle le médicament est indiqué, d'autre part des données propres au médicament dans l'indication considérée : efficacité, sécurité, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection et intérêt en terme de santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important,
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement,
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité

Le SMR ne compare pas le médicament par rapport aux autres produits. Il permet une évaluation, dans l'absolu, de l'intérêt médical d'une spécialité en vue d'un éventuel remboursement. Il est aussi utilisé pour fixer le taux de prise en charge par l'assurance maladie d'un produit.

l'appréciation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

L'appréciation de l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** apportée par un médicament par rapport aux autres médicaments déjà commercialisés dans la même classe médicamenteuse est très utile pour le prescripteur. Le niveau d'ASMR figure sur les avis de la Commission de la Transparence qui doivent notamment être remis par les visiteurs médicaux lors de toute présentation verbale d'un médicament. (Décret du 16 juin 1996 - article R.5047-3 du Code de la Santé publique). Il est également utilisé par le CEPS pour fixer le prix d'une spécialité.

Comme nous précise le tableau suivant, l'ASMR est chiffrée en 5 niveaux en terme d'amélioration de l'efficacité, de la tolérance et/ou de la commodité d'emploi.

niveaux d'ASMR	niveaux d'amélioration
I	Amélioration majeure
II	Amélioration importante
III	Amélioration modeste
IV	Amélioration mineure
V	Aucune amélioration

Tableau IV : Les différents niveaux d'ASMR

Une ASMR VI représente un avis défavorable à l'inscription avec refus de prise en charge de remboursement par la Sécurité Sociale. Cependant le médicament peut être commercialisé par le laboratoire sans bénéficier de remboursement. Le produit peut obtenir des ASMR de niveaux différents en fonction de ses indications et une seule peut être reconnue comme remboursable.

l'inscription et taux de remboursement

La Commission de Transparence après évaluation du SMR donne ainsi au ministre de la Santé un avis favorable ou non sur :

- l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques dans le cadre d'un médicament devant être commercialisé à l'hôpital.
- l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et les conditions de prise lorsque le médicament est prescrit en ville. Actuellement le médicament est en moyenne remboursé par le régime général à 76,8%.

Depuis le 1er février 2006, il existe 4 taux de remboursement en vigueur pour les médicaments dans le Régime Général de Sécurité sociale :

- ❑ **100%** pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux (vignette blanche barrée),
- ❑ **65%** pour les autres médicaments dont le SMR est important et la pathologie grave (vignette blanche),
- ❑ **35%** pour les médicaments principalement destinés au traitement des troubles et affections sans caractère habituel de gravité et dont le Service Médical Rendu n'a été reconnu ni majeur ni important (vignette bleue),
- ❑ **15%** pour les veinotoniques dont le Service Médical Rendu a été jugé insuffisant. **Ce taux, instauré à partir du 1er février 2006, n'existe plus depuis le 1er janvier 2008** : les produits vignettés à ce taux ont été déremboursés.

L'inscription est accordée pour une durée limitée à 5 ans au terme de laquelle la Commission de la Transparence procède à une réévaluation du SMR. Le renouvellement de l'inscription doit être demandé par indication et doit tenir compte de la réévaluation du SMR ainsi que des autres médicaments ou thérapies devenues disponibles dès lors.

Franchise par boîte

L'article L 322-2 du CSP prévoit les modalités de participation des assurés aux frais engagés au titre de l'assurance maladie. La loi de financement de la Sécurité Sociale pour

2008 vient de compléter cet article en créant entre autres, une franchise sur les médicaments dispensés sur ordonnance : le décret du 26 décembre 2007 est venu fixer à 50 centimes par boîte de médicament le montant de la franchise applicable depuis le début de l'année 2008 ¹⁶. Ce décret s'applique à tous les médicaments prescrits et remboursés mais ne concerne pas les dispositifs médicaux de la Liste des Produits et Prestations. De plus trois cas d'exonérations sont prévus : les bénéficiaires de la CMU complémentaire, les enfants et jeunes de moins de 18 ans et les femmes enceintes à partir du 1^{er} jour du 6^{ème} mois de grossesse et jusqu'à 12 jours après l'accouchement.

(b) Rôle du CEPS et de l'UNCAM

Une fois les niveaux d'ASMR et de SMR définis par la Commission de Transparence, l'avis de la HAS est transmis au **CEPS** pour fixer le prix du médicament et à l'**UNCAM** pour déterminer le taux de remboursement.

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) s'est substitué au précédent Comité économique des médicaments en 2000. Il a pour mission de fixer le prix des médicaments remboursables au niveau le plus avantageux possible pour la collectivité des assurés sociaux. Cette fixation du prix par le CEPS doit, en principe découler **du niveau d'ASMR à l'issue d'une négociation entre cette instance et le laboratoire pharmaceutique**. Toutefois, depuis la loi de financement de la sécurité sociale pour 2003 et l'accord-cadre du 13 juin 2003, passé entre le CEPS et les entreprises du médicament, un système encadré s'applique pour les médicaments innovants avec la mise en place d'une procédure de dépôt de prix pour les produits d'ASMR I, II et III ¹⁷.

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) est une nouvelle instance créée par la loi de réforme de l'Assurance Maladie d'août 2004 qui regroupe les trois principaux régimes d'assurance maladie : le régime général, le régime agricole (MSA) et le Régime social des indépendants (RSI). Elle a notamment pour rôle de fixer le **taux de remboursement du médicament en fonction du SMR** évalué par la HAS.

2) Évaluation et réévaluation

Une prise de conscience de la nécessité d'une évaluation et d'une surveillance post commercialisation du médicament s'est fait sentir ces dernières années en France. En effet, **seule une observation du médicament en conditions réelles d'utilisation permet de connaître l'impact réel d'un médicament sur la santé des populations.**

La France connaît un retard dans ce domaine car cette notion est déjà bien implantée dans d'autres pays européens. Plusieurs pays d'Europe du Nord ont développé des bases de données renseignant sur l'utilisation des médicaments et leur impact sur une maladie donnée ; c'est le cas du Royaume-Uni avec la base de données de la General Practitioner Research Database (GPRD), de la Suède ou des Pays-Bas. L'Italie et l'Espagne se sont dotées elles de structures d'évaluation pharmaco-épidémiologique indépendante. La France se trouve dépassée par beaucoup de pays européens. Ceci est d'autant plus curieux qu'il existe en France un système d'Assurance Maladie particulièrement propice au développement d'études et de bases de données.

Les outils d'évaluation et de réévaluation ont donc été renforcés en France au cours de ces dernières années afin de rattraper ce retard.

(a) Études de phase IV

Après l'accord de l'AMM, débutent les études dites de phase IV des médicaments. Ces études cherchent à évaluer et quantifier sur de grandes populations, en situation réelle, l'efficacité, les risques et l'usage des médicaments : il s'agit d'études qualifiées **de pharmacoépidémiologiques.**

Les caractéristiques méthodologiques des études de phase IV sont différentes de celles des essais cliniques : grand nombre de patients, durée d'étude longue, critères d'inclusion/exclusions moins sélectifs.

Ces études peuvent être menées :

➔ selon l'initiative propre des laboratoires. Il faut alors, dans ce cas, considérer que la dimension promotionnelle de l'initiative peut primer sur la qualité des études.

➔ après demande par la CT au moment de l'octroi de l'AMM ou par le CEPS au moment de l'évaluation pharmaco-économique du médicament.

L'accord-cadre du 13 juin 2003 ¹⁷, entre le CEPS et les entreprises du médicament, a été le premier texte à apporter des précisions sur les conditions pratiques de réalisation de ces études. Dès le premier chapitre concernant les échanges d'informations, les entreprises s'engagent à mettre à disposition les informations dont elles disposent sur les conditions réelles d'utilisation des médicaments dans les différentes indications de l'AMM. Le chapitre III (Amélioration de l'efficience des dépenses des médicaments) et plus particulièrement l'article 6 intitulé « Suivi des nouveaux médicaments en pratique médicale réelle - Perspectives de santé publique » précisent que des études pourront être demandées sur les médicaments disposant d'une ASMR I, II ou III relevant des catégories suivantes :

- médicaments pouvant être utilisés par une large population ;
- médicaments pour lesquels il existe une forte probabilité d'utilisation hors des indications qui exposerait la population ainsi traitée à un risque non évalué ;
- médicaments susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'organisation du système de santé.

On peut ainsi citer plusieurs types d'études post-AMM :

❑ des études observationnelles : études cas-contrôle (études rétrospectives qui permettent d'évaluer le risque relatif d'effet indésirable), études de cohorte

Ces études vont étudier l'efficacité du médicament en observant l'évolution de critères cliniques ayant une forte signification médicale (mortalité, morbidité). Elles peuvent aussi chercher à identifier des effets indésirables rares.

❑ des études d'évaluation médico-économique : études coût - efficacité ou coût - bénéfice

❑ des études d'évaluation de la qualité de la vie qui consistent à étudier l'effet des médicaments sur la qualité de vie des patients et leur santé en général.

❑ des méta - analyses : la méta - analyse est une synthèse exhaustive et quantifiée des résultats des essais thérapeutiques menés sur un sujet donné. Elle se base sur des calculs statistiques. La méta-analyse permet entre autres d'augmenter la puissance statistique et la précision de l'estimation de la taille de l'effet du traitement.

Le recours à de telles études suscite un véritable intérêt de la part des autorités sanitaires qui les considèrent comme un axe central d'une nouvelle politique de gestion des risques. Les laboratoires pharmaceutiques partagent cette analyse et reconnaissent la nécessité d'apprécier les médicaments en aval de l'AMM.

Cependant, comme nous montre la figure 5 suivante, à l'heure actuelle en France, il apparaît peu de visibilité sur les résultats des études demandées par la CT ou le CEPS et sur leur impact en termes de santé publique.

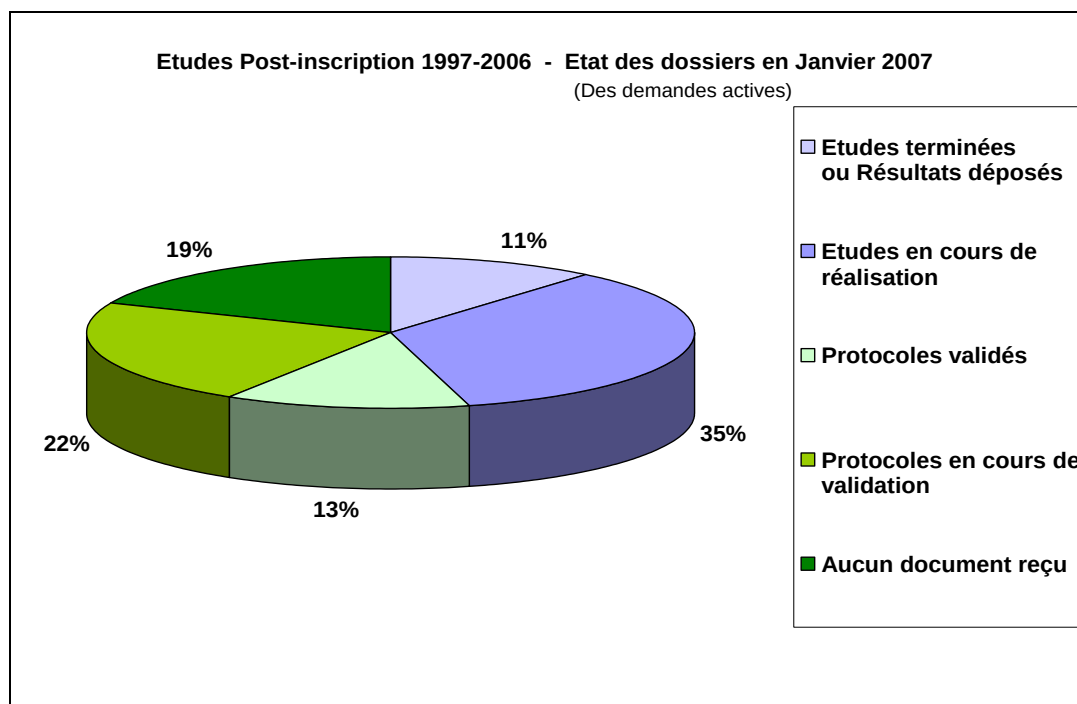


Figure 5 : Etat des lieux études post-inscription demandées par la CT ou le CEPS
(source : présentation orale intitulée- « les études post-inscription des médicaments, contexte et état de lieux » - journée EUDIPHARM 29 mars 2007)

(b) Les Plans de gestion de Risques

Dans la nouvelle optique de développer une politique de gestion des risques, l'Afssaps s'est dotée en 2005 d'un outil de surveillance supplémentaire : **les Plans de Gestion des Risques (PGR)**. Ces plans nationaux ou européens sont déterminés, en accord, par les firmes pharmaceutiques, l'Afssaps et les CRPV au moment du dépôt du dossier d'AMM et concernent certaines catégories de médicaments notamment :

- les médicaments nouveaux (contenant une substance active nouvelle)
- les médicaments génériques lorsqu'un problème de sécurité a déjà été identifié avec le médicament princeps,
- les médicaments déjà commercialisés mais dont une demande d'extension de l'AMM entraîne des changements significatifs des conditions d'emploi du produit.

Les PGR visent donc, dès la mise sur le marché, à mieux connaître le profil de sécurité pour entreprendre les actions permettant de maîtriser le risque. Ceci consiste, par exemple, à identifier précocement les populations à risque ou les pratiques non conformes au bon usage du médicament, dans les conditions réelles d'utilisation ¹⁸.

(c) Notion d'intérêt de Santé Publique (ISP)

Un nouveau critère d'évaluation, spécifiquement français a été introduit dans le décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le Code de la Santé Publique : **l'Intérêt de Santé Publique (ISP)** .

En mai 2004 il a été créé, au sein de la CT, un groupe de travail ISP. Celui-ci est chargé : - de vérifier la faisabilité scientifique et économique des études post-AMM demandées et d'engager avec le laboratoire une concertation afin de définir les objectifs et les limites de l'étude.

- d'éclairer la CT sur toute question relative à l'impact de santé publique des médicaments faisant l'objet d'un avis ou d'une action d'information de la part de la commission.

Un médicament a un ISP s'il permet d'améliorer, directement ou indirectement, l'état de santé de la population. L'évaluation de l'ISP cherche donc à quantifier l'importance du service qu'un médicament peut rendre à une population donnée, compte tenu des autres thérapies disponibles dans cette population

L'impact d'un médicament sur la santé d'une population doit être mesuré sur des critères de santé publique qui peuvent être, selon les cas, des critères de morbi-mortalité et/ou qualité de la vie. Peu de médicaments comprennent d'emblée dans leur dossier d'enregistrement des données portant sur ces critères et la réalisation des études de morbi-mortalité est longue et coûteuse.

Ainsi les données contenues dans le dossier de transparence sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer l'ISP. Il est suggéré que le concept et les méthodes soient diffusées et expliquées plus largement y compris au niveau international ¹⁹.

(d) La Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est un outil de surveillance des médicaments en post-AMM qui s'avère être indispensable pour compléter les données des essais cliniques et déceler notamment les effets indésirables rares et les risques non apparus dans les essais de phase III qui comportent un nombre limité de patients.

Définition

Elle est définie par l'«ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable, des médicaments ou produits mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit, que ce risque soit potentiel ou avéré. La pharmacovigilance englobe la prévention, l'identification, l'évaluation et la correction du risque médicamenteux potentiel ou avéré (iatrogénie médicamenteuse). Elle s'attache notamment à évaluer les facteurs évitables du risque médicamenteux »²⁰.

Le décret N° 2004-99 du 29 janvier 2004 transpose en droit français les dispositions de la directive européenne 2001/83/CE relatives à la pharmacovigilance et précise les définitions essentielles de pharmacovigilance.

Organisation

L'organisation du système français national de pharmacovigilance, tel qu'il résulte des articles R. 5144-1 à R.5144-22 du CSP est organisée sur trois niveaux :

- au plan **local**, le dispositif fait intervenir **les professionnels de santé** qui, selon l'article R-5144-19, doivent notifier à une structure de pharmacovigilance, le plus rapidement possible, toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments. Ils peuvent être amenés à coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre de réalisation d'enquêtes particulières.
- au plan **régional**, il existe un réseau de **31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)** répartis sur l'ensemble du territoire afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé et dont l'activité est coordonnée par l'Afssaps. Ils sont chargés de

recueillir les effets indésirables graves ou inattendus des médicaments notifiés par les professionnels de santé.

Chaque cas de déclaration d'effet indésirable est documenté et analysé à l'aide d'une méthode d'imputabilité commune permettant ainsi une standardisation du recueil des données ²¹. Cette méthode permet de réaliser une analyse individuelle du lien existant entre l'utilisation de chaque médicament et la survenue d'un effet indésirable selon des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques. Les cas sont enregistrés ensuite dans un système informatique national appelé Banque Nationale de Pharmacovigilance.

Les CRPV constituent également des centres de renseignement sur le médicament, au bénéfice des professionnels de santé.

Enfin l'activité des CRPV se développe désormais dans le cadre de la pharmacologie épidémiologique avec la réalisation d'enquêtes et d'expertises à la demande de l'Afssaps afin de préciser par exemple les facteurs favorisant la survenue des effets indésirables : âge, rôle de l'environnement, type de population concernée ²².

▪ au plan **national**, la **Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV)** assure la centralisation et l'évaluation de l'ensemble des informations.

Cette instance officielle travaille en lien avec l'unité pharmacovigilance de l'Afssaps et a notamment pour missions d'évaluer après la mise sur le marché :

- ❑ les notifications spontanées recueillies par les CRPV ;
- ❑ les déclarations des laboratoires pharmaceutiques : en effet, une obligation est faite aux fabricants de produits de santé de transmettre à l'Afssaps les observations qui leur sont rapportées. Une synthèse de l'ensemble des observations recueillies dans le monde entier pour un médicament donné est produite tous les 6 mois par le laboratoire : il s'agit des Periodic Safety Reports (PSUR) ;
- ❑ les données de la littérature ;
- ❑ les études pharmacoépidémiologiques ;
- ❑ les Demandes de Modification d'Information (DMI) émises par les laboratoires et qui consistent à modifier l'information contenue dans le RCP des produits. Ces DMI sont prises en charge au niveau des CRPV et l'avis final est émis par le directeur de l'Afssaps.

Les travaux de la CNPV sont préparés par un **Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)** qui comprend un représentant de chacun des CRPV et cinq membres de la CNPV.

Sur proposition du CTPV, de la CNPV ou à la demande de la Direction Générale de la Santé (DGS), l'ouverture d'une enquête peut être décidée par le directeur général de l'Afssaps pour prévenir, réduire ou supprimer un risque médicamenteux. L'ouverture d'une enquête peut également faire partie d'une coopération européenne.

L'ensemble de ces évaluations et des travaux préparés par le CTPV permet à la CNPV de donner un avis au directeur général de l'Afssaps sur l'arrêt ou la poursuite de la commercialisation des médicaments, sur la restriction des indications mais aussi sur les mesures à prendre. Ces évaluations permettent également d'informer sur le risque de survenue d'effets indésirables et le rapport bénéfice/risque des médicaments. La CNPV, au vu de ces évaluations, émettra également un avis lors des demandes d'extension d'AMM faites par les laboratoires.

La figure 6 suivante représente l'organisation schématique de la pharmacovigilance française.

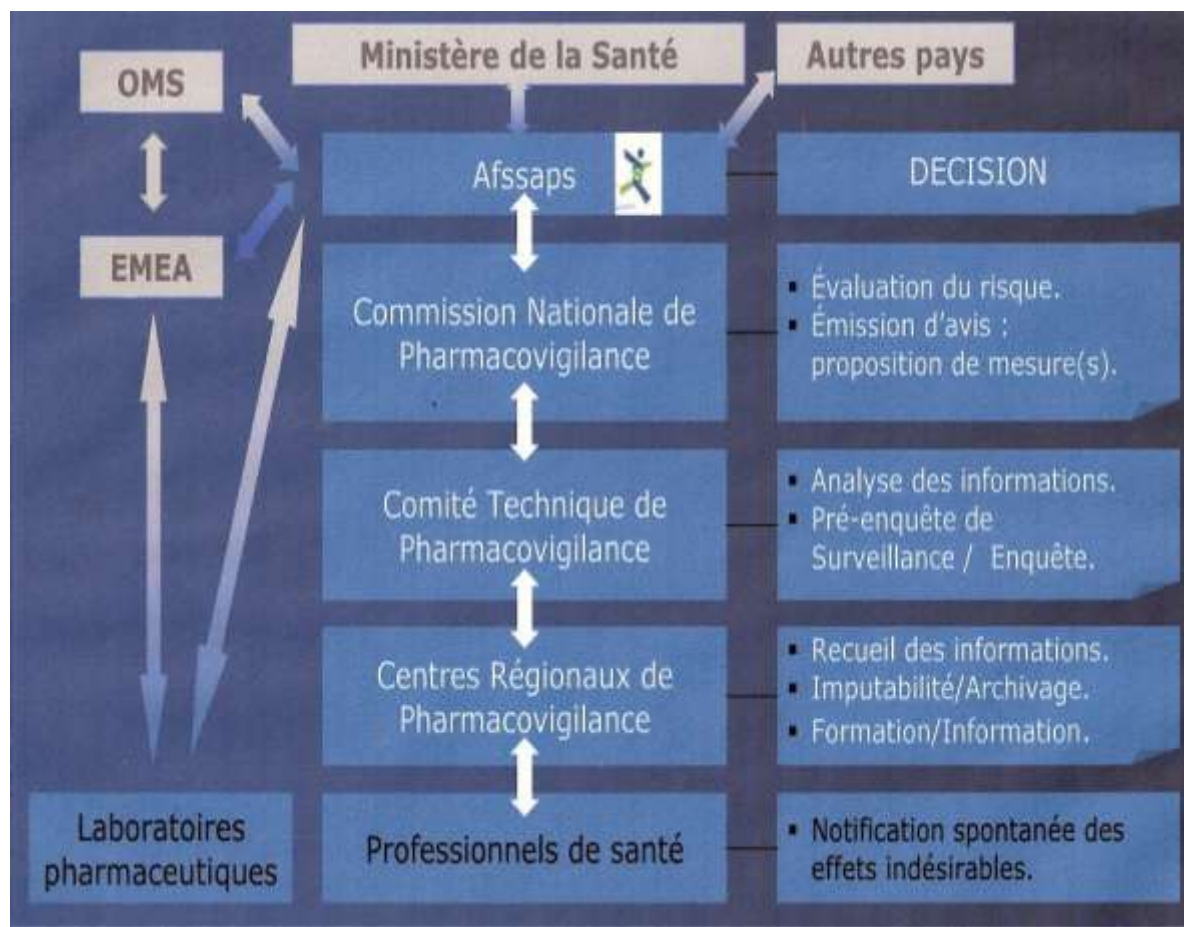


Figure 6 : Organisation de la pharmacovigilance française
(source :-Les Ateliers - Topos du MEDEC - Dr A. CASTOT- 14/03/2006)

Domaines d'application

□ La pharmacovigilance s'implique également fortement dans la gestion de la iatrogénie médicamenteuse, en prenant en compte l'ensemble des risques médicamenteux tant dans le cadre de l'utilisation normale du médicament que dans celui du mésusage ou de l'abus de médicament. Un réseau national d'évaluation de pharmacodépendance a par ailleurs été mis en place depuis 1990 en France, afin de recueillir ces cas et de les évaluer. Il a pour objet la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout médicament ou autre produit en contenant à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac. Et comme pour les effets indésirables, et en vertu de l'article R.5132-99 du CSP, tout médecin, pharmacien, chirurgien, dentiste ou sage-femme doit obligatoirement déclarer les

cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) sur le territoire duquel ces cas ont été constatés.

□ La pharmacovigilance a désormais **une dimension européenne**. Le système européen de pharmacovigilance a évolué vers un système permettant l'évaluation et la gestion d'un problème de pharmacovigilance survenant sur le territoire communautaire. Une collaboration internationale est par ailleurs établie avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et d'autres autorités de santé (Etats-Unis, Japon,...).

Ainsi le champ de la pharmacovigilance s'élargit actuellement. Il passe de la seule détection des alertes à une prévision, une gestion et une surveillance orientée du risque dès la mise sur le marché, puis tout au long de la vie du médicament.

(e) Réévaluation

Remboursement

Depuis la loi de financement de la Sécurité Sociale de 1999, une mission de réévaluation du SMR des spécialités pharmaceutiques remboursables en ville a été confiée à la CT par le ministre de l'Emploi et le secrétaire d'Etat à la Santé. Il s'agit d'apprécier pour chaque médicament le bien fondé de son maintien au remboursement. En effet, l'évolution des connaissances sur les pathologies et les effets des médicaments inscrits doit conduire à réévaluer périodiquement l'intérêt de la prise en charge des médicaments remboursés. La pratique clinique et les données bibliographiques (recommandations de bonne pratique, conférence de consensus, ...) servent aussi à la CT dans ce travail de réévaluation. L'avis définitif de la CT peut avoir comme conséquence une diminution du taux de remboursement, voire un déremboursement. Ceci explique les vagues de déremboursement régulières qui se produisent depuis quelques années.

AMM

L'AMM est accordée après évaluation du bénéfice/risque, par indication, au moment où le laboratoire dépose sa demande. Mais celle-ci peut être réévaluée, modifiée ou retirée à tout moment si de nouvelles données laissent penser que le rapport bénéfice/risque n'est plus en faveur du médicament. Ce peut être le cas si la pharmacovigilance rapporte des effets

indésirables nouveaux ou graves par rapport à ce qui était attendu. Ce peut être également dans le cadre d'une politique de santé publique où les pouvoirs publics cherchent à réorienter les médecins et les patients vers des produits plus efficaces et/ou mieux tolérés.

3) Contrôle de la publicité du médicament : réglementation

L'article L.5122-1 du CSP définit la publicité d'un médicament comme «...toute forme d'information (...) qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de médicaments... ». Selon le CSP la publicité doit présenter le médicament de façon objective, favoriser son bon usage et respecter les dispositions de l'AMM.

Cette publicité fait ainsi l'objet d'un **contrôle *a posteriori*** pour les publicités destinées aux **professionnels de la santé, et *a priori*** pour les publicités destinées au **grand public**. Cette dernière n'est d'ailleurs autorisée que pour les médicaments disponibles sans ordonnance, non remboursés par l'assurance maladie et ne comportant pas dans l'AMM de restriction à la publicité, ainsi que pour les vaccins et les médicaments de sevrage tabagique, en raison de leur intérêt particulier pour la santé publique. Ce contrôle est effectué par l'Afssaps après avis de la Commission chargée du contrôle de la Publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament. Cette Commission vérifie en premier lieu que le contenu de la publicité est conforme au RCP ²³.

L'activité de contrôle génère différents niveaux de sanction ¹¹ :

- mise en demeure avec proposition de rectification du document dans un délai de 1 mois suivi d'un nouveau passage en Commission
- interdiction de diffusion de la publicité
- interdiction de diffusion de la publicité avec diffusion obligatoire d'un rectificatif

En complément, l'Afssaps élabore des recommandations à destination des industriels, pour leur permettre d'élaborer des messages publicitaires qui soient conformes aux exigences en matière de bon usage du médicament. Ces recommandations sont émises par la Commission en charge de la publicité selon l'article R.5054-6 du CSP et rendues publiques par le directeur de l'Afssaps.

Les visiteurs médicaux, par la promotion de leurs médicaments, ont une influence non négligeable en terme d'information auprès des prescripteurs.

La publicité possède un impact important pour faire passer un message de santé publique, cependant son contrôle est essentiel pour favoriser le bon usage des médicaments.

La figure 7 reprend succinctement le circuit administratif du médicament avec l'ensemble des acteurs intervenant sur ce circuit.

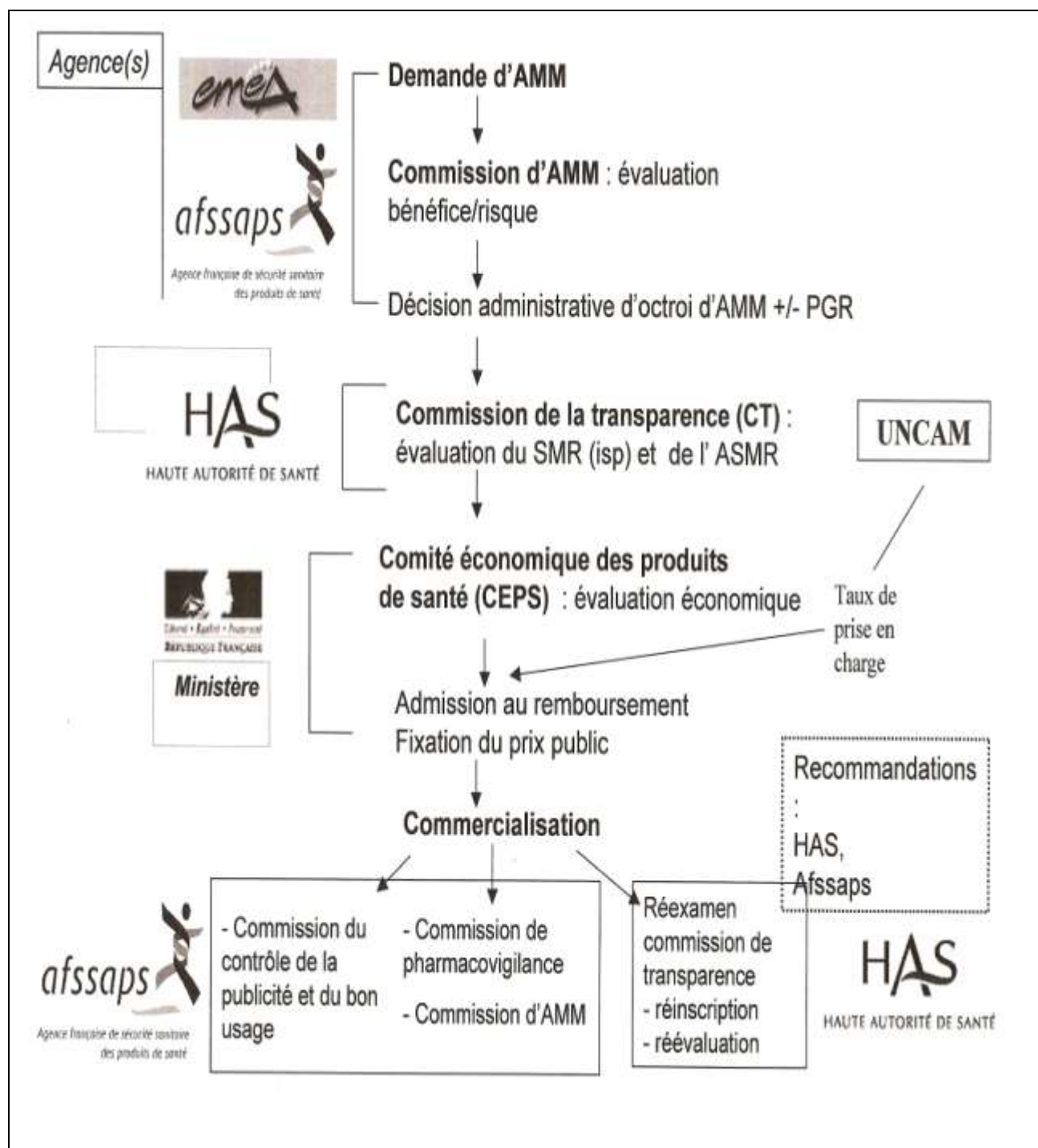


Figure 7 : Circuit administratif du médicament et acteurs concernés (source : présentation orale intitulée- « les études post-inscription des médicaments, contexte et état de lieux » - journée EUDIPHARM 29 mars 2007)

II. LA PRESCRIPTION MEDICAMENTEUSE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Nous nous sommes limités au cas des prescriptions médicamenteuses, sans aborder la prescription de soins ou de matériel. De même, nous n'aborderons que les prescriptions des médecins, en rappelant que d'autres professionnels de santé ont le droit de prescrire, mais de manière plus limitée : chirurgien-dentiste, directeur de laboratoire d'analyses médicales, sage-femme, pédicure-podologue, infirmière, vétérinaire.

A. Réglementation

La prescription médicamenteuse en médecine générale est un acte médical réalisé par le médecin généraliste en situation normale d'exercice (inscrit au tableau de l'Ordre des médecins). Il consiste à prescrire un traitement sur un document appelé « ordonnance ». Elle permet de renseigner le malade, de façon détaillée, sur les mesures curatives à prendre. Elle représente aussi la condition de délivrance par le pharmacien des médicaments listés ou la condition d'administration d'un traitement à un patient par une Infirmière Diplômée de l'Etat. Elle doit toujours faire suite à une consultation médicale et vise le soin ou la prévention. La prescription médicale engage la responsabilité du médecin généraliste. Pour encadrer cet acte, trois codes le régissent principalement et imposent ainsi aux médecins, les grands principes de prescription.

1) Le Code de Déontologie

Les dispositions du présent code ²⁴ imposent une déontologie centrée sur l'intérêt du malade et soulignent :

➔ **un choix libre mais raisonné des prescriptions** : s'il reste libre de ses prescriptions, le médecin est tenu de faire profiter son malade des thérapeutiques adéquates à sa situation, comme le rappelle l'article 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. ».*

➔ **la prise en compte de la balance bénéfice/risque**, mentionnée à l'article 40 :

« Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié. »

➔ **la nécessité d'entretenir ses compétences** et l'obligation de se tenir au courant des progrès thérapeutiques. En effet l'article 11 lui impose d'*«entretenir et perfectionner ses connaissances ; il doit prendre toutes dispositions nécessaires pour participer à des actions de formation continue. Tout médecin participe à l'évaluation des pratiques professionnelles. »*. Le médecin généraliste a donc une obligation de compétence et doit *« s'engager à assurer personnellement 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 compétents.»* comme il est notifié dans l'article 32.

2) Le Code de la Sécurité Sociale

Le Code de la Sécurité Sociale ²⁵ rajoute la prise en compte de l'aspect économique et exige **le respect de la balance bénéfice/coût** en imposant au médecin généraliste une prescription efficace au moindre coût, comme le souligne l'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 »* (22). Par ailleurs le médecin généraliste peut prescrire en dehors des indications thérapeutiques ayant obtenues l'AMM mais cela expose l'assuré social à ne pas être remboursé (article L.162-4).

3) Le Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique, dans quantités d'articles, forme un ensemble complexe de lois, fixant plus particulièrement les bonnes pratiques de rédaction des ordonnances. Ainsi dans son article R.5132-3, le CSP stipule : *« La prescription de médicaments ou produits destinés à la médecine humaine mentionnés à la présente section est rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance et indique lisiblement : le nom, la qualité et le cas échéant, la qualification ou le titre ou la spécialité du prescripteur telle que définie à l'article R.5121-9, son identifiant quand il existe, son adresse, sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée [...] Lorsqu'elle est destinée à la médecine humaine ; le nom et prénoms, le sexe et l'âge du malade et, si nécessaire, sa taille et son*

poids (enfants).... ». L'article R5123-1 du même code précise en outre que, pour qu'un médicament soit remboursé par un organisme de sécurité sociale, il doit être inscrit, sur l'ordonnance, « ...la posologie,...soit la durée du traitement, soit, lorsque la prescription comporte la dénomination du médicament au sens de l'article R. 5121-2, le nombre d'unités de conditionnement ». Enfin, les articles R.5125-55, R5132-21, R5132-27 et R5132-30 du CSP précisent quant à eux, les indications rédactionnelles obligatoires concernant les médicaments génériques, les médicaments des listes I et II et enfin les stupéfiants. Le code de la santé publique donne une indication supplémentaire, il stipule dans l'article R4127-34 du CSP (ancien article 34 du code de déontologie médicale) :« Le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leurs compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution ».

Le tableau V présente la classification des médicaments et leurs modalités de rédaction de leur prescription :

classification	listes et catégories	définitions	modalités de rédaction des prescriptions
Médicaments inscrits sur une liste de substances vénéneuses	Liste I	Médicaments dits toxiques, qui présentent les risques les plus élevés. Prescription non renouvelable sauf mention inverse.	L'auteur de la prescription est tenu de mentionner : -l'identification du patient (nom, prénom, sexe et âge, poids pour un enfant) -la dénomination du médicament -les modalités d'utilisation : forme galénique,
	Liste II	Médicaments dits dangereux, dont les risques sont moindres. Prescription renouvelable.	Posologie en chiffres ou en lettres par prise et par 24 heures, durée du traitement ou qualité prescrite ou nombre de renouvellements. Il doit signer sa prescription.
	Liste des psychotropes	Médicaments qui contiennent une substance psychotrope, ils sont inscrits sur les listes I et II. Leur durée de prescription peut être réduite.	La durée de traitement d'un psychotrope est réglementairement réduite : 12 semaines pour les anxiolytiques, 4 semaines pour les hypnotiques sauf pour le flunitrazépam (ROHYPNOL®) réduit à 2 14 jours.
	Liste des stupéfiants	Médicaments contenant une substance susceptible de provoquer une accoutumance et une toxicomanie	La prescription se fait sur une ordonnance dite sécurisée; Il s'agit d'un papier filigrané, comportant les mentions suivantes : identification du prescripteur pré imprimée, numéro d'identification du lot d'ordonnance et un carré dans lequel comporte le nombre de médicaments prescrits.
Médicaments hors liste	Produits grand public ou produits conseils	Hors liste, non remboursables	Aucune
	Spécialités avec vignettes	Achat possible sans prescription mais dans ce cas non remboursés	Aucune

Tableau V : Modalités de prescription des médicaments selon leur classification

B. Facteurs influençant la prescription

En France la prescription médicamenteuse est la conclusion la plus fréquente des consultations médicales. Une étude menée aux Pays-Bas met en évidence que **moins d'une consultation sur deux (43,2%) se termine par une ordonnance aux Pays-Bas**. La différence avec la France est de taille : **90% des consultations se concluent par une ordonnance de médicaments**. Cette proportion massive en France de la consultation avec ordonnance est aussi nettement supérieure à celle de ses autres voisins, de l'Espagne (83,1%), et plus encore de l'Allemagne (72,3%) ²⁶.

K. Holloway et T.Green présentent dans un guide pratique sur les comités pharmaceutiques et thérapeutiques, publié par l'OMS en 2005, quelques facteurs influant sur l'utilisation des médicaments (figure 8) ²⁷.

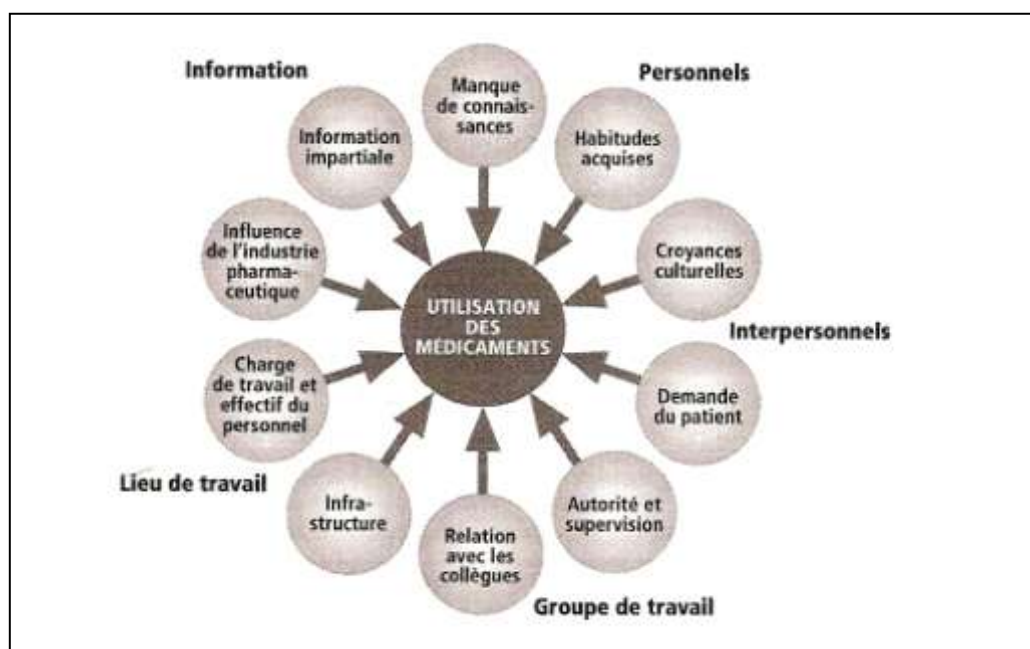


Figure 8 : Facteurs influant sur l'utilisation des médicaments

En dehors des données scientifiques, la décision de prescrire ou non semble donc dépendre de facteurs en relation avec **le patient**, **le prescripteur** et dépend également d'**influences extérieures**.

1) Le patient : attentes et préoccupations

Gallois et ses collaborateurs (2007) citent comme facteurs intervenants lors de la prescription médicamenteuse, la perception des attentes du patient ²⁸.

Les médecins français ressentent une attente, voire une demande, de médicaments à l'issue de la consultation qui les amène à adapter leur comportement : 46% d'entre eux déclarent faire l'objet de pressions de la part de leurs patients. C'est le cas de 36% des médecins en Allemagne ou en Espagne, et de seulement 20% aux Pays-Bas (données ISPSOS Santé pour la CNAMTS, février 2005). Cette influence qu'exercent les patients sur les médecins a également été mise en évidence dans une étude américaine menée en 2005 : les auteurs concluent que les demandes des patients peuvent modifier les décisions que prennent les cliniciens dans les cas de dépressions graves et de troubles d'adaptation. En effet, cette étude a montré que la majorité des personnes semblant présenter un trouble d'adaptation et demandant du Paxil ® (nom commercial américain de la paroxétine) recevaient une prescription sinon de ce produit (37%), du moins d'un antidépresseur (55%), même si elles n'en avaient théoriquement pas besoin ; chez les sujets qui n'ont rien réclamé, seulement 10 % ont reçu un antidépresseur et aucun, du Paxil® ²⁹.

Mais plusieurs rapports ont montré que bien souvent, lors de la consultation médicale, les attentes des patients sont mal estimées par les médecins : 58 % des médecins français ressentent une attente de prescription lors de rhinites alors qu'une prescription n'est estimée nécessaire que pour 24 % des patients seulement. De même 92% des médecins indiquent une attente de prescription dans la situation de troubles du sommeil alors que les patients sont 27% à juger la prescription nécessaire (données ISPSOS Santé pour la CNAMTS, février 2005). Une étude française réalisée en 1993 dans 16 cabinets de médecine générale avait comparé sur 1262 consultations les attentes du malade et ce qu'en percevait le médecin à propos de divers items de la consultation (motifs, prescription, écoute...). Pour la prescription, l'auteur notait que l'attente du malade était méconnue par le médecin dans 12,6% des cas et perçue à tort dans 18,3% ³⁰.

La pression du patient semble donc présente mais plus forte dans la pensée du médecin que dans la réalité du patient, et peut conduire à des décisions inappropriées qui pourront avoir comme conséquence une non observance du traitement. Le patient, devant une prescription ne répondant pas à ses attentes réelles, sera plus sceptique sur la prise des médicaments.

Des raisons sont invoquées dans l'article de Gallois et al. pour expliquer que l'attente du patient est souvent mal estimée : d'une part la volonté de ne pas altérer la relation médecin-patient, d'autre part le manque de temps de ne pouvoir mieux écouter et comprendre les attentes de leurs patients.

Lemasson et son équipe ³¹, au travers d'une étude qualitative menée en soins primaires en Aquitaine avec 21 médecins généralistes, arrivent à une conclusion similaire concernant les préoccupations des patients. Les préoccupations du patient sont souvent complexes et liées à différents facteurs : âge, culture, compréhension de la maladie et des traitements prescrits. Appréhender les véritables préoccupations du patient au cours de la consultation est apparu difficile à tous les médecins interrogés. L'importance quantitative de l'activité médicale et la limitation du temps de consultation qui en résulte, apparaissent souvent comme limitant cette prise en compte. Le manque d'un « savoir communiquer » efficace au cours de leur formation semble également intervenir dans la relation médecin patient. Une autre difficulté, à savoir le manque de remise en question dans le suivi des patients atteints de pathologie chronique, a aussi été évoquée.

La prescription médicamenteuse doit donc être une décision partagée entre la demande de soins, à laquelle le médecin se doit déontologiquement de répondre, et sa volonté de prendre en compte les attentes et préoccupations du patient.

2) Le prescripteur

Certains facteurs sont liés au médecin : le prescripteur décide du traitement médicamenteux en fonction de sa formation initiale, de son expérience et de sa formation continue.

L'entourage professionnel du médecin généraliste est un facteur pouvant influencer sur ses choix de prescription. Si le médecin généraliste exerce dans un cabinet médical, regroupant d'autres confrères, ou s'il a su développer un réseau professionnel, notamment avec des hospitaliers, le médecin pourra plus facilement discuter de ses choix ou demander un avis thérapeutique ; cette concertation professionnelle influence sa prescription médicamenteuse.

La prescription varie donc selon les médecins et selon leurs raisonnements face aux différentes sources d'information.

3) Sources d'information

Plusieurs sources d'information sont à la disposition des médecins généralistes et constituent ainsi des outils de formation continue.

(a) La visite médicale

La visite médicale est un outil de communication et d'information sur les médicaments déployé par l'industrie pharmaceutique. Ce dispositif représente une part importante dans le budget des dépenses des laboratoires pharmaceutiques. En 2007, l'industrie pharmaceutique comptait plus de 21900 visiteurs médicaux ³². Les visiteurs médicaux sont reçus au cabinet médical et ont pour objectifs de promouvoir l'utilisation des médicaments de la firme pour laquelle ils travaillent. L'information délivrée par le visiteur médical, s'inscrivant donc dans une perspective commerciale, peut ainsi être affectée de biais (sur valorisation des produits promus). Les médecins sont conscients de ces biais et aujourd'hui ils accordent à la visite médicale un certain discrédit avec une image plus commerciale qu'informative. Certains vont même jusqu'à refuser la venue des visiteurs médicaux dans leur cabinet.

Majoritairement les médecins généralistes restent tout de même attachés à ce mode d'information pratique et convivial, adapté à leurs besoins et gratuit ³³. Et malgré le recul critique des médecins, la visite médicale affecte le contenu de leurs prescriptions. Par rapport aux 20% de médecins généralistes qui reçoivent les moins de visiteurs médicaux, les 20% qui en reçoivent le plus voient en moyenne plus de patients (+20%), prescrivent des produits plus diversifiés (+20%), plus récents et plus chers (+10%) ³².

Les visiteurs sont censés diffuser une information de qualité et renforcer et le bon usage des médicaments. Deux textes récents l'imposent :

- le décret n°96-531 du 14 juin 1996 relatif à la publicité pour les médicaments et certains produits à usage humain qui précise que l'avis le plus récemment rendu par la CT doit être remis lors de toute présentation verbale d'un médicament. Les visiteurs médicaux sont donc tenus de remettre ces avis aux professionnels de santé prescripteurs dans le cas :

- de la commercialisation d'un nouveau médicament contenant un nouveau principe actif ;
- d'un médicament faisant l'objet d'une nouvelle appréciation d'un ASMR ;
- d'un médicament essentiellement similaire à une autre spécialité (générique)

- la Charte de la visite médicale, signée le 22 décembre 2004 entre le LEEM et le CEPS³². Cette Charte précise notamment que désormais : « *le délégué médical n'a pas à proposer au médecin de cadeaux en nature ou en espèces, ni à répondre à d'éventuelles sollicitations dans ce domaine émanant du professionnel de santé* ». La remise d'échantillons par le visiteur médical est aussi désormais interdite par cette charte.

En plus de la visite, le visiteur médical entretient des relations avec les médecins généralistes hors du cabinet en organisant des soirées de formations continues, financées par sa firme.

(b) La presse médicale

La presse médicale représente une autre source d'informations des médecins généralistes. C'est un moyen d'information privilégié du médecin. Ils ont ainsi à leur disposition des quotidiens, hebdomadaires ou bimensuels médicaux tels que *Le Quotidien du médecin*, *le Panorama du médecin* ou des revues de formation médicale continue (FMC) tels que *La Revue du Praticien*, *le Concours Médical*. **Mais l'efficacité de cette formation continue peut être remise en cause du fait notamment de la qualité de l'information transmise dans cette presse médicale** : le médecin français reçoit gratuitement, tous les jours et sans l'avoir demandé, une masse de journaux financés essentiellement par l'industrie pharmaceutique, qui peut donc en influencer le contenu. La qualité scientifique de ces journaux peut être ainsi discutée.

Depuis 1998 les médecins généralistes se sont peu à peu équipés de l'outil informatique. Cette informatisation est quasi générale et est extrêmement liée aux politiques engagées par l'Etat avec notamment le développement de la télétransmission des feuilles de soins électroniques. Une étude qualitative française a été menée pour analyser si l'informatisation a eu un impact sur les pratiques informatives des médecins généralistes³⁴. Il s'avère que sur 32 médecins généralistes participant à l'étude, 4 ne sont pas équipés d'ordinateur ; 28 sont équipés, mais ne l'utilisent que pour la gestion administrative, connaissant mal les informations disponibles sur le net, et 4 sont passionnés d'informatique mais ne maîtrisent pas pour autant la recherche d'information électronique. Pour des raisons d'habitude, de confidentialité et de pertinence scientifique, les sources d'informations « papier » et la communication orale demeurent donc des outils d'information prépondérants par rapport à l'outil informatique. Ceci à la différence de l'information des médecins américains. Une

étude menée aux Etats-Unis a montré que pratiquement tous les médecins ont accès à Internet ; les média électroniques sont considérés comme une source importante d'information clinique, ce qui entraîne une diminution de l'usage des journaux « papier » et des séances locales de FMC ³⁵. Cependant se pose la question de l'origine et de la qualité de l'information diffusée.

(c) Les référentiels

Parallèlement aux informations diffusées par l'industrie pharmaceutique, des recommandations de bonnes pratiques professionnelles sont élaborées et diffusées par la HAS et l'Afssaps. Ces recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées selon une méthode explicite pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » ³⁶. L'objectif est d'aider les prescripteurs à définir la stratégie médicale optimale en fonction d'une situation clinique donnée et d'informer les patients et usagers du système de santé sur l'état des données acquises. Ceci s'explique par l'accroissement constant de données scientifiques publiées et la difficulté pour le médecin de les assimiler, par une augmentation croissante des dépenses de santé malgré des efforts constants de limitation et par la recherche permanente de qualité des soins.

Une méthodologie pour l'élaboration des recommandations est proposée par la HAS : après avoir rassemblé les données de la littérature scientifique sur le sujet, un groupe de travail analyse la littérature recueillie (niveau de preuve scientifique des études) et les pratiques professionnelles et propose des recommandations qui sont ensuite soumises à un groupe de lecture : après avis et validation de ce groupe de lecture, les recommandations peuvent être formalisées. Selon le niveau de preuve apportée la recommandation fait l'objet d'un grade de niveau A, B ou C. Le tableau VI présente ces différents grades :

GRADE A	Niveau de preuve apporté par de grands essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, et/ou par méta- analyses d'essais contrôlés randomisés. Preuve scientifique établie.
GRADE B	Niveau de preuve apporté par des essais comparatifs randomisés de faible puissance, par des essais comparatifs non randomisés bien conduits, par étude de cohorte. Présomption scientifique.
GRADE C	Niveau de preuve, à partir d'études cas -témoins, de séries de cas. Faible niveau de preuve scientifique. Accord professionnel fort, en l'absence de preuve mise en évidence.

Tableau VI : Les différents grades des recommandations de bonnes pratiques

Le rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) de septembre 2007³³ concernant l'information des médecins généralistes sur le médicament souligne que les deux agences bénéficient d'une bonne crédibilité auprès des médecins mais l'existence de deux émetteurs publics de même nature crée un sentiment de confusion ressenti par les médecins.

S'agissant des médicaments qu'ils sont amenés à prescrire à leurs patients, les médecins doivent bénéficier d'une information impartiale et de qualité.

L'industrie pharmaceutique a une influence notable sur la prescription des médecins généralistes par le biais notamment des visiteurs médicaux, des sponsorisations de revues et d'actions de FMC, et du financement de certaines études cliniques....

Adopter une analyse critique de l'information en séparant information promotionnelle et information scientifique paraît être le moyen d'éviter cette influence. Les référentiels récents élaborés doivent aider les médecins généralistes dans cette démarche et ont permis la construction d'une évaluation des pratiques professionnelles.

III. ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

En France la formation initiale des médecins généralistes dure actuellement 9 ans. Mais la constatation suivante est souvent annoncée : 50% des connaissances semblent obsolètes au bout de 7 ans.

Il s'avère donc indispensable que les médecins généralistes adoptent une **Formation Médicale Continue (FMC)** post-universitaire afin de préserver ou d'améliorer les connaissances acquises au cours de leur formation initiale et d'acquérir de nouvelles connaissances, issues des perpétuels progrès de la médecine humaine. La FMC regroupe ainsi toutes les sources d'information et de formation à disposition du médecin. Nous n'aborderons dans ce chapitre que la formation collective; les autres sources d'information ayant été développées précédemment.

L'acquisition de connaissances n'implique pas systématiquement la maîtrise de leur utilisation dans la pratique professionnelle, c'est pourquoi en 2004 un nouvel outil pédagogique a également vu le jour : **l'Evaluation des Pratiques Professionnelles**.

Ainsi FMC et EPP empruntent des voies complémentaires pour une même finalité d'amélioration de la qualité des soins et du service rendu au patient.

A. Contexte historique et réglementaire

1) Historique de la FMC en France

Les Entretiens de Bichat furent en France une des premières organisations d'enseignement post-universitaire (EPU) qui fut fondée en 1947 par deux professeurs de médecine de la faculté de Paris, et chefs de service à l'hôpital Bichat. C'est en revenant d'un séjour aux Etats-Unis où il avait pris connaissance d'un dispositif de formation post-universitaire que le Professeur JUTIN-BESANCON voulut mettre sur pied un équivalent en France. A cette époque les médecins, spécialistes et généralistes, confrontés à une évolution rapide de la science et des techniques, ne disposaient que de la presse spécialisée pour enrichir leurs connaissances après leur sortie de l'université. Commencés avec de faibles moyens, dans les locaux de Bichat, les premiers entretiens rassemblèrent des médecins du quartier, puis devant le succès, une organisation plus formelle se mit en place et prit une dimension nationale³⁷. D'autres initiatives plus locales ont aussi vu le jour et le changement

de sigle EPU en FMC a traduit la volonté de favoriser la formation des professionnels en privilégiant l'adaptation des compétences plutôt que l'acquisition des compétences ³⁸.

En 1973 se créent deux associations :

- l'ASFORMED (ASsociation pour la FORmation continue des MEDecins), visant à réunir syndicats et professionnels et créer un Fonds d'Assurance Formation (FAF) chargé de collecter et de gérer les fonds destinés à la formation permanente, à l'image des fonds de formation créés par les salariés par la loi de 1971.
- le GOFIMEC (Groupement des Organismes de Formation et d'Information Médicale Continue), regroupe des associations d'initiative locale et centrées sur la qualité des soins et le service rendu à la collectivité et au malade. Ce groupement défend l'autonomie des associations et s'oppose à l'ingérence syndicale dans la FMC.

En 1978, le Ministre de la santé de l'époque, Madame Simone VEIL, accepte d'investir dans la FMC à condition de n'avoir qu'un seul interlocuteur : les deux associations vont alors fusionner et créer l'UNAFORMEC (l'Union Nationale des Associations de FORMation Médicale Continue), qui se voit confier la mission de formation continue scientifique.

Dans ce contexte, en juillet 1981 est proposée une définition consensuelle des objectifs généraux de FMC ³⁸ :

- *« Entretenir, actualiser, améliorer les connaissances et les comportements.*
- *Permettre l'adaptation des praticiens à tout objectif particulier du système de santé (prévention, épidémiologie, éducation sanitaire...).*
- *Participer à l'élaboration et à l'évaluation des connaissances et des filières de soins (recherches cliniques, recherches épidémiologiques...).*
- *Former le praticien à l'exercice de ses responsabilités individuelles et collectives (par exemple dans l'enseignement et l'auto-évaluation des connaissances et des comportements ».*

L'UNAFORMEC est la plus ancienne et la plus importante structure nationale de Formation Médicale Continue (F.M.C.) qui regroupe aujourd'hui 1200 associations locales elles-mêmes associées en 30 fédérations régionales, et compte 37680 adhérents, dont 65 % de médecins généralistes ³⁹.

Mais l'UNAFORMEC n'est pas la seule dans le paysage de la FMC. D'autres regroupements d'associations ont vu le jour et la FMC s'agrémente ainsi d'une certaine concurrence entre les diverses associations. C'est ainsi que la SFTG (Société de Formation Thérapeutique du Généraliste) a été créée en 1977. Cette société, qui avait pour objectif

principal la formation continue du généraliste en matière de thérapeutique, a rapidement pris son essor et acquis le statut de Société Nationale de Formation Médicale Continue.

La S.F.T.G. est constituée de groupes locaux qui se réunissent régulièrement et organisent de très nombreuses actions de formation régionales. Ses séminaires sont conçus par des généralistes, pour des généralistes. Elle puise son dynamisme, sa créativité, son énergie, dans la pratique quotidienne du médecin de famille ⁴⁰.

2) Législation et organisation de la FMC

(a) Une formation obligatoire

Jusqu'en 1996 la FMC a évolué dans le cadre du code de déontologie médicale, dont l'article 11 prévoit l'obligation de formation continue pour tous les médecins.

L'obligation légale a été introduite par l'ordonnance « de Juppé » n°96-345 du 24 avril 1996, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins. Le chapitre 2 de cette ordonnance est consacré à la formation médicale continue :

-concernant les dispositions générales, l'article L 367-2 mentionne que : « *l'entretien et le perfectionnement de ses connaissances constituent pour chaque médecin un devoir professionnel. Tout médecin, qu'il exerce à titre libéral ou dans un établissement de santé public ou privé participant au service public hospitalier, doit justifier du respect de cette obligation soit auprès du conseil régional de la formation médicale continue mentionné à l'article L. 367-5, soit auprès de la commission médicale d'établissement mentionnée à l'article L. 714-16 ou à l'article L. 715-8* ».

-concernant les dispositions relatives à l'organisation de la formation médicale continue des médecins exerçant à titre libéral, l'article L 367-3 précise qu'« *il est institué un Conseil national de la formation médicale continue doté de la personnalité morale. Ce conseil est chargé :*

- 1. d'élaborer à l'échelon national la politique de formation médicale continue des médecins exerçant à titre libéral; le conseil national arrête notamment la liste des thèmes nationaux prioritaires et recense les moyens de formation disponibles;*
- 2. de répartir les ressources affectées à la formation médicale continue des médecins exerçant à titre libéral entre les actions à caractère national et les actions à caractère régional;*
- 3. de valider, en fonction de leur valeur scientifique et pédagogique, les projets de formation médicale continue qui lui sont adressés, dans le respect des priorités nationales, par le fonds*

d'assurance formation des médecins exerçant à titre libéral visé à l'article L. 367-7, à l'issue des appels d'offre gérés par cet organisme; la liste des actions validées est portée à la connaissance du fonds d'assurance formation susmentionné par le conseil national ».

L'article 367-5 rajoute qu'« il est institué dans chaque région sanitaire un conseil régional de la formation médicale continue doté de la personnalité morale. Ce conseil est chargé :

- 1. d'élaborer une politique régionale de formation médicale continue des médecins exerçant à titre libéral tenant compte des thèmes nationaux ; à cet effet, les conseils régionaux arrêtent notamment la liste des thèmes régionaux prioritaires et recensent l'ensemble des moyens de formation disponibles dans la région;*
- 2. de valider, en fonction de leur valeur scientifique et pédagogique, les projets de formation médicale continue à caractère régional qui lui sont adressés par le fonds d'assurance formation à l'issue des appels d'offres gérés par cet organisme ; la liste des actions validées est portée à la connaissance du fonds d'assurance formation par le conseil régional ;*
- 3. de délivrer une attestation aux médecins qui ont satisfait à l'obligation de formation médicale continue;*
- 4. d'évaluer, en liaison avec les unions des médecins exerçant à titre libéral, l'impact sur l'évolution des pratiques professionnelles des actions de formation validées ».*

Cette obligation de FMC a été réaffirmée par la loi Kouchner n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé : « La formation médicale continue a pour objectif l'entretien et le perfectionnement des connaissances, y compris dans le domaine des droits de la personne ainsi que l'amélioration de la prise en charge des priorités de santé publique. Elle constitue une obligation pour tout médecin tenu pour exercer sa pratique de s'inscrire à l'ordre des médecins [...] » (article 59 de la loi).

(b) L'organisation

La loi du 04 mars 2002 prévoyait la création de 3 conseils nationaux de formation continue (CNFMC des médecins libéraux, CNFMC des médecins salariés non hospitaliers et CNFMC des médecins biologistes, odontologistes et pharmaciens exerçant dans les établissements publics de santé, dans les hôpitaux des Armées et dans les établissements de santé privés participant au service public hospitalier) et des conseils régionaux de formation médicale continue (CRFMC).

Les CNFMC

Le décret n° 2003-1077 du 14 novembre 2003 relatif aux conseils nationaux et au comité de coordination de la formation médicale continue prévus aux articles L. 4133-3 et L. 6155-2 du CSP, crée un Comité de coordination de la formation médicale continue et les trois CNFMC. Les CNFMC sont nommés pour 5 ans. Le décret du 14 novembre 2003 leur attribue formellement quatre missions :

- la définition des orientations nationales de la FMC ;
- l’agrément des organismes organisant des actions de FMC ;
- l’évaluation de la mise en œuvre du dispositif de FMC ;
- l’établissement du bilan annuel des actions de FMC suivies par les praticiens.

Ces CNFMC ont été installés en février 2004 et ont établi des relations avec la HAS.

Les CRFMC

Ces CRFMC avaient pour but de valider les obligations quinquennales de FMC et d’EPP. La mise en place de ces CRFMC devait être réalisée à la fin du deuxième trimestre 2007 avec la nomination de 288 médecins devant composer les CRFMC ⁴¹.

Il ne manquait plus que la publication du décret, instaurant l’obligation de suivre une FMC et de faire évaluer ses pratiques professionnelles, et la date d’installation des 24 CRFMC.

Mais ce décret attendu depuis juillet 2007 n’a jamais vu le jour.

(c) Le financement

Les praticiens hospitaliers et les médecins salariés bénéficient des financements prévus par les textes en matière de FMC.

Pour les médecins libéraux, selon le dernier rapport de l’IGAS de janvier 2006 ⁴², le financement de la FMC, repose aujourd’hui pour l’essentiel sur trois sources d’importance très inégale : l’industrie pharmaceutique, l’assurance maladie dans le cadre conventionnel, et plus marginalement le Fonds d’Assurance Formation de la Profession Médicale (FAF-PM) créé en 1974. Ce dernier, alimenté par la cotisation des médecins libéraux (47 euros par an), représentait en 2006 5 millions d’euros. Le financement conventionnel par l’assurance

maladie avait alors atteint environ 70 millions d'euros. La participation de l'industrie pharmaceutique, elle, était estimée entre 300 et 600 millions d'euros.

Pour organiser l'intervention de l'industrie pharmaceutique dans la FMC, un code de bonnes pratiques FMC a été signé le 22 novembre 2006 entre le ministre de la santé et le LEEM. Par ce code les entreprises qui participent aux actions de FMC garantissent l'indépendance scientifique et pédagogique des organismes, la transparence de leur financement et le principe d'une évaluation externe du dispositif de formation.

3) La loi du 13 août 2004

(a) L'obligation de l'EPP

La loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie est venue bouleverser ce nouveau paysage. En effet elle soumet tous les médecins, quelles que soient leurs modalités d'exercice, à une obligation d'évaluation de leurs pratiques professionnelles, appelée **EPP**. Cette obligation est reprise et définie par le décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 (article D 4133-0-1) : *« L'évaluation des pratiques professionnelles mentionnée à l'article L. 4133-1-1 a pour but l'amélioration continue de la qualité des soins et du service rendu aux patients par les professionnels de santé. Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention et plus généralement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques. Elle consiste en l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de santé et inclut la mise en oeuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques. L'évaluation des pratiques professionnelles, avec le perfectionnement des connaissances, fait partie intégrante de la formation médicale continue »* ;

L'EPP s'inscrit donc dans une démarche coordonnée avec la FMC. Si la FMC concerne l'acquisition et le perfectionnement des connaissances, l'EPP démontre que l'application de ces connaissances est effective dans la pratique. Il convient donc d'envisager la FMC et l'EPP en synergie, comme deux dispositifs complémentaires d'une même obligation, garante d'une véritable amélioration des pratiques et de la qualité des soins.

L'obligation de FMC comprend donc désormais deux parties :

- une partie « perfectionnement des connaissances », qui correspond au champ classique et initial de la FMC, validée au moyen d'un barème qui attribuera un nombre de crédits aux actions de formation continue suivies par les praticiens;
- une partie « EPP », validée selon les modalités du décret du 14 avril 2005.

(b) Mise en œuvre pratique de l'obligation
FMC-EPP

Cette nouvelle organisation a été confiée à la HAS. Elle devient ainsi chargée d'agréer des organismes compétents pour évaluer les pratiques professionnelles. Elle formera aussi les commissions médicales d'établissement et les médecins des Unions Régionales des Médecins Libéraux (URML) à la mise en œuvre des EPP.

L'agrément de ces organismes sera soumis au préalable aux CNFMC, et les CRFMC se voient ainsi confier le soin de valider le respect des obligations de FMC et d'EPP.

Le barème

Le médecin doit choisir de s'engager dans une ou plusieurs démarches de ses pratiques professionnelles en rapport direct avec son activité et susceptibles de permettre, notamment par leur contenu et leur durée, une amélioration de la qualité des soins et du service rendu aux patients. Ainsi à chaque action de FMC (perfectionnement des connaissances ou EPP) effectuée, correspond un nombre de crédits, préalablement déterminé par chaque CNFMC (tableau VII).

Les actions de perfectionnement des connaissances sont regroupées en trois groupes, selon leur nature :

- – formations présentielles ;
- – formations individuelles ;
- – investissements collectifs professionnels.

Catégorie 1 Formations présentielles	Séminaires, congrès sessions FMC, EPU, DU, DIU etc... par organismes agréés publics et privés.	*	- 8 crédits par journée, - 4 crédits par 1/2 journée ou soirée.
Catégorie 2 Formations individuelles et à distance	- Abonnement périodiques médicaux, - Acquisition d'ouvrages médicaux, - Divers multimédias et sites Web médicaux agréés.	*	- Abonnement- livre : 2 crédits par an, (max 10 pour 5 ans) ; - 4 crédits si critères qualité (max 40 pour 5 ans).
Catégorie 3 Situation professionnelle formatrice (4 groupes)	- Formation professionnelle des salariés (hôpital ou non) et staffs protocolisés, - Mission d'intérêt général (qualité, organisation des soins et prévention) dans structures organisées, - Activité formateur (et jurys), - Recherche et publications personnelles.	*	Crédits au prorata du temps passé (idem catégorie 1). Max de 50 crédits par groupe.
Catégorie 4 E.P.P.	Par organisme agréé (et/ou CME pour les hospitaliers).	100 crédits (forfait)	Obligatoire : 1 action ponctuelle + 1 programme continu.

Tableau VII : Barème commun aux CNFMC (JO 183 du 9 août 2006)

La validation

Les actions d'EPP seront validées avec les actions de « perfectionnement des connaissances ». Toutefois, elles doivent correspondre à 100 crédits obligatoires. Les trois CNFMC ont fixé que chaque praticien a pour obligation d'obtenir 150 crédits, en « perfectionnement des connaissances » et 100 crédits pour l'EPP, **soit au total 250 crédits sur 5 ans.**

A chaque action de FMC ou d'EPP le praticien reçoit un justificatif à conserver pendant 5 ans. Simultanément il adresse une copie de ces justificatifs au CRFMC dont il dépend.

Au terme des 5 ans, si le dossier du médecin totalise 250 crédits, le CRFMC délivre une attestation au praticien et en informe l'Ordre professionnel dont la praticien dépend. Si les 250 crédits ne sont pas atteints, le CRFMC programme avec le praticien un plan de rattrapage permettant de compenser le retard pris sur la FMC ou l'EPP. En cas d'absence de production de justificatifs demandés ou en cas de refus d'effectuer un plan de « rattrapage », le CRFMC en informe l'Ordre professionnel dont dépend le praticien ⁴³.

La figure 9 reprend schématiquement cette validation :

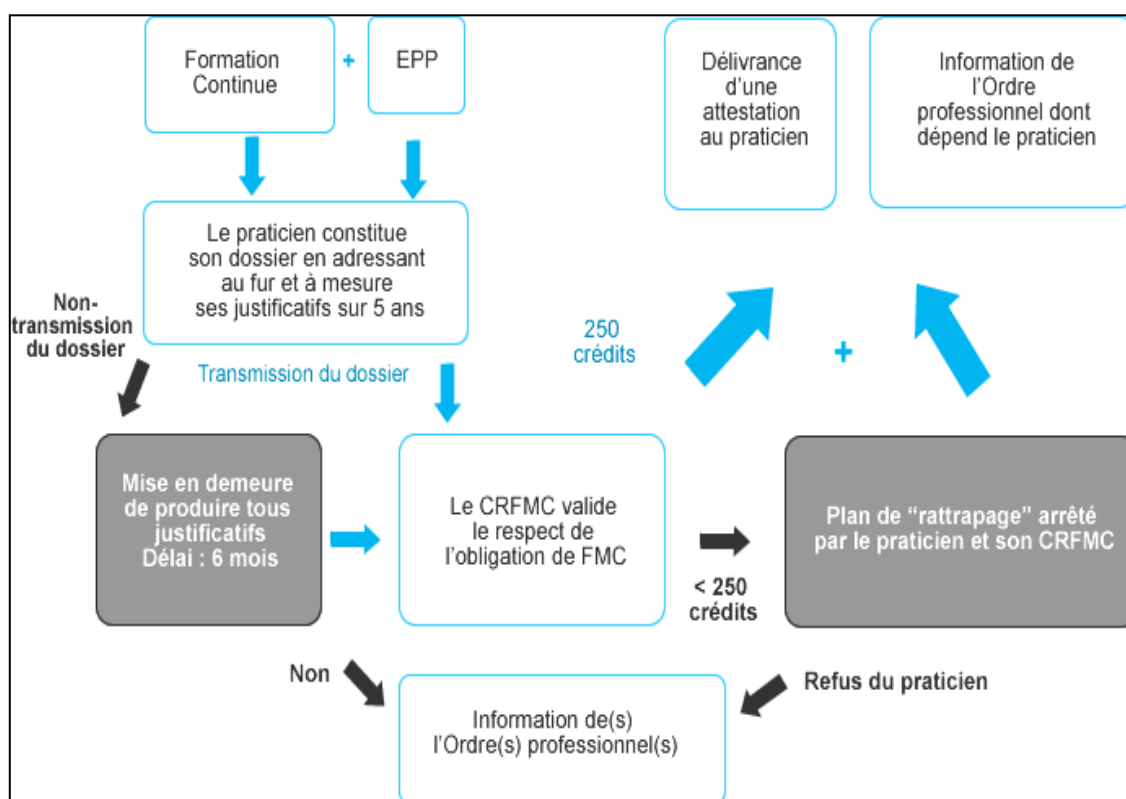


Figure 9 : La validation de l'obligation FMC-EPP

Les modalités de l'EPP

La HAS incite les professionnels à favoriser des modalités d'exercice comportant un volet d'évaluation, mais ne recommande pas une méthode spécifique. Ainsi l'EPP pourra revêtir des modalités diverses : groupes d'analyse de pratiques entre pairs, réunions de concertation pluridisciplinaire, réseaux de soins, revues de morbi-mortalité utilisant le cas échéant des méthodes telles que l'audit clinique, le suivi des indicateurs ⁴⁴.

Le médecin doit choisir de s'engager dans une ou plusieurs démarches de ses pratiques professionnelles en rapport direct avec son activité et susceptibles de permettre, notamment par leur contenu et leur durée, une amélioration de la qualité des soins et du service rendu aux patients.

L'agrément des organismes

L'agrément des organismes de formation échoit aux CNFMC. Chaque organisme choisit le ou les Conseils correspondant à sa population cible et lui (leur) demande un agrément. Il rappelle dans son dossier de demande d'agrément, ses missions, son organisation, son mode

de fonctionnement, la réponse qu'il apporte à un besoin, ses méthodes pour permettre la meilleure acquisition des connaissances et ses évaluations pratiquées ⁴⁵. Il existe une procédure d'agrément des organismes pour l'EPP, disponible sur le site de la HAS ⁴⁶.

Ainsi, les organismes agréés pour l'EPP, les médecins habilités, les médecins experts extérieurs et toutes les instances compétentes pour délivrer les certificats aux médecins doivent s'assurer que les programmes d'évaluation des pratiques professionnelles respectent des caractéristiques précises mentionnées dans l'annexe 1 de la décision N° 2007.10.035/EPP du 7 novembre 2007 de la Haute Autorité de santé relative aux modalités de mise en œuvre de l'Évaluation des pratiques professionnelles : « Caractéristiques auxquelles doivent répondre les programmes d'Evaluation des Pratiques Professionnelles ».

B. La mise en œuvre en médecine générale

Les groupes d'analyse de pratique entre pairs constituent une des modalités privilégiées de l'EPP en médecine générale ⁴⁷.

1) Organisation

Un groupe d'analyse de pratiques entre pairs :

- ❑ rassemble plusieurs médecins d'une même spécialité (idéalement entre 6 et 10) dans une unité géographique définie,
- ❑ se réunit à un rythme régulier, de l'ordre 6 à 10 fois par an,
- ❑ fonde les analyses de pratiques sur les données référencées (recommandations ou pratiques cliniques avec niveau de preuve) et peut faire appel, le cas échéant, à une expertise scientifique extérieure,
- ❑ permet à des médecins munis de leurs dossiers (sélection aléatoire) sur le(s) thème(s), de présenter à tour de rôle les problèmes soulevés lors de la prise en charge des patients,
- ❑ de plus, le choix préalable d'une ou plusieurs thématique(s) clinique(s) facilite la recherche et permet la mise à disposition des données référencées,
- ❑ chaque réunion dure environ 2 à 3 heures.

Les groupes d'analyse de pratiques entre pairs adoptent des modalités de fonctionnement variées (des thèmes imposés, l'animation par un animateur extérieur au groupe ou par un médecin participant volontaire,...). A l'issue de la réunion un compte rendu est rédigé résumant les problèmes posés et les réponses apportées par le groupe, les références, les prises de décisions consensuelles.

2) Démarche

Comme toutes les méthodes d'amélioration, la démarche d'un groupe d'analyse de pratiques entre pairs revient à comparer une pratique clinique à une démarche optimale, souvent résumée dans un référentiel de bonnes pratiques.

Plus généralement, la démarche du groupe d'analyse de pratiques entre pairs s'inscrit dans le modèle proposé par Deming dans les années soixante. Ce modèle, souvent appelé roue de Deming ou roue de la qualité, comprend 4 étapes distinctes qui se succèdent indéfiniment : **Planifier, Faire, Analyser et Améliorer** (en anglais Plan, do, Check et Act, d'où le modèle PDCA).

3) Validation

Le médecin qui participe régulièrement à un groupe de pairs tend à améliorer l'ensemble de ses prises de décisions. Cependant pour valider son EPP le médecin doit s'engager à :

- ❑ participer régulièrement aux réunions,
- ❑ sortir les dossiers correspondant au(x) thème(s), de façon aléatoire,
- ❑ soumettre à la discussion du groupe les problèmes identifiés au cours de la prise en charge de leurs patients,
- ❑ fonder ses pratiques sur les données référencées (recommandations, pratiques cliniques) et discutées au sein du groupe d'analyse de pratiques,
- ❑ évaluer périodiquement les résultats obtenus, en suivant, par exemple, plusieurs critères ou paramètres cliniques notés dans ses dossiers,
- ❑ le cas échéant, participer à la rédaction du compte rendu de réunion dans lequel sont proposées les améliorations des pratiques (en retenant quelques critères ou paramètres cliniques, en élaborant un protocole...).

Au cours des dernières années, diverses modalités de ces groupes d'analyse ont été développées par différentes organisations professionnelles. Toutes ont en commun de rompre l'isolement dans lequel les généralistes travaillent souvent, de favoriser l'analyse des pratiques cliniques et de rechercher une amélioration continue des conditions de prise en charge des malades.

Il en résulte le plus souvent une amélioration des prises en charge et une valorisation individuelle et professionnelle des médecins.

C. Les changements annoncés

Le premier changement entrepris par le ministre de la Santé fut l'annonce, fin décembre 2007, aux CNFMC, à la HAS et au conseil national de l'ordre que les CRFMC ne verraient jamais le jour ; ceci dans le but de simplifier l'organisation FMC-EPP. Si cette importante modification est confirmée, plusieurs dispositions réglementaires devront être revues, notamment la loi Kouchner du 04 mars 2002 qui prévoyait leurs créations. Du fait de cette suppression, la gestion de la validation de la FMC et de l'EPP devrait être confiée aux CNFMC. La solution la plus probable est celle de la création d'un portail informatique au niveau du site Internet du CNFMC. Une question reste en suspend : que vont devenir les 288 médecins choisis pour siéger aux CRFMC, structures qui n'existent plus ?

C'est lors de l'inauguration à Paris, le 27 mai dernier, de l'Hôpital Expo-Inter Médica que le ministre de la Santé a choisi d'annoncer le deuxième changement concernant ce dossier ⁴⁸ : « Il faut, dans le même esprit, repenser la formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles. **Je souhaite ainsi transformer l'obligation de formation médicale continue qui est aujourd'hui une obligation de moyens en obligation de résultat. Notre système de formation continue est, en effet, trop complexe, trop administratif.** Il ne produit pas nécessairement les résultats que les professionnels et les patients sont en droit d'attendre. Il faut en appeler davantage à la responsabilité de chacun. Des professionnels de santé de haut niveau n'ont pas besoin d'être surveillés comme des enfants que l'on vérifie, s'ils ont bien effectué telle ou telle démarche de formation. Des cadres supérieurs peuvent se former toute leur vie, en empruntant les voies qu'ils jugent les mieux adaptées à leurs pratiques. Ils peuvent ainsi, par exemple, juger plus efficace et utile de puiser leurs informations à des sources variées, comprenant les multimédias, plutôt que d'assister à tel ou tel congrès ».

Cette déclaration semble donc remettre en cause l'existence du dispositif de FMC au profit exclusif de l'évaluation des compétences, l'EPP.

Inquiets pour l'avenir de la FMC et du rôle qu'ils joueront dans le futur dispositif, les CNFMC vont suspendre les agréments des associations de formation dans l'attente d'une clarification gouvernementale. En effet, selon le ministre de la Santé il est prévu d'ajuster le dispositif de formation dans le cadre du projet de loi Patients Santé et Territoire. En attendant cette prochaine loi, définissant le nouveau paysage du dispositif FMC/EPP, le lancement de l'obligation quinquennale de formation et d'évaluation sera automatiquement repoussé au début de l'année 2009 ⁴⁹ et les médecins devront conserver tous leurs justificatifs qui seront validés le moment venu ⁵⁰.

DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

" HOMAGE "

I. CONTEXTE

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la SFTG est organisée en groupes locaux de médecins généralistes, qui se réunissent régulièrement et organisent de nombreuses actions de FMC loco-régionales.

Le groupe local nantais forme l'Association de Formation pour la Santé (AFS) région nantaise . Ce groupe est composé de 27 médecins généralistes, 18 femmes et 9 hommes, dont la répartition des âges est très hétérogène comme nous le montre le tableau VIII suivant.

	Hommes	Femmes	Total
< 30ans		1	1
30-35 ans		3	3
36-40 ans	1	3	4
41-45 ans		6	6
46-50 ans	1	1	2
51-55 ans	1	2	3
56-60 ans	5	2	7
> 60 ans	1		1
Total	9	18	27

Tableau VIII : Répartition des âges au sein du groupe de l'AFS

Une des particularités des médecins qui le composent est de ne recevoir aucun visiteur médical à leur cabinet.

Tous les ans chaque groupe local élabore son programme de FMC de l'année à venir en définissant le thème de chaque réunion mensuelle. Pour l'année 2007-2008 l'AFS avait organisé le 12 octobre 2007 une réunion sur le thème : « les ordonnances dont nous ne sommes pas fiers ». **13 médecins ont participé à cette réunion.** Chaque médecin généraliste participant devait apporter une ordonnance qui lui pose des problèmes, dont il

n'est pas fier et qu'il n'arrive pas à justifier. Une première discussion a eu lieu autour de ces ordonnances entre les médecins. Puis à l'issue de cette réunion il a été décidé que toutes les ordonnances soient transmises au Service de Pharmacologie Clinique du Professeur Pascale JOLLIET, situé à l'hôpital Hôtel Dieu du CHU de Nantes, afin qu'une analyse pharmacologique de ces ordonnances soit réalisée.

L'objectif de cette démarche était donc de voir si « leurs problèmes » ressentis de manière subjective pouvaient être pharmacologiquement identifiés.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Présentation du protocole HOMAGE

Pour ce faire, au sein du Service de Pharmacologie Clinique, nous avons défini et élaboré un protocole d'analyse pharmacologique de ces ordonnances : le protocole HOMAGE sur l'Harmonisation et l'OptiMisation des ordonnAnces en médecine GENérale.

B. Objectifs

Il s'agit d'une étude **qualitative**.

L'objectif principal de ce protocole était d'évaluer les particularités pharmacologiques des ordonnances « problématiques », pour améliorer les prescriptions.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Identifier les sources de difficultés autres que pharmacologiques
- Améliorer les relations médecin / malade

C. Les acteurs de l'étude

Une des personnes sans qui cette étude n'aurait jamais vu le jour est le Dr Jean Yves Guillet. Ce médecin généraliste fait partie de l'AFS. Il fut l'un des animateurs de la réunion du 12 octobre 2007 sur le thème des ordonnances « problématiques » et c'est lui qui a eu l'idée de les transmettre au Service de Pharmacologie Clinique. Il a servi d'interlocuteur entre l'ensemble des médecins généralistes et le service de Pharmacologie Clinique tout au

long de l'étude. **Son implication et sa collaboration ont été très précieuses pour conduire ce travail.**

Au sein du service de Pharmacologie Clinique, le Professeur JOLLIET a décidé de confier la réalisation de ce travail à Cécile LOUVIGNÉ, assistante hospitalo-universitaire dans le service et à moi-même, alors interne en pharmacie dans ce service depuis le 1er novembre 2007. Nous avons eu pour rôle de coordonner l'ensemble de l'étude.

Il a également été décidé d'impliquer dans ce travail les 5 étudiants en pharmacie en 5^{ème} année hospitalo-universitaire (5 AHU), en stage dans ce service de janvier à mars 2008. Cette étude constituait en effet pour eux un nouvel objectif de formation intéressant dans leur future pratique professionnelle. Ils ont participé activement au travail en réalisant l'analyse pharmacologique d'une partie des ordonnances « problématiques ».

D. Méthodologie

La réalisation de l'évaluation des ordonnances « problématiques » s'est effectuée en 2 temps. Une première étape a consisté à réaliser une analyse pharmacologique de ces ordonnances. Puis secondairement nous avons décidé de réaliser une comparaison du profil de ces ordonnances avec le profil d'ordonnances témoins. Ceci dans le but d'essayer d'attribuer des caractéristiques particulières aux ordonnances «problématiques ».

1) L'analyse pharmacologique des ordonnances problématiques

(a) Transmission des ordonnances

Les ordonnances à analyser ont été envoyées au service de Pharmacologie Clinique à la fin du mois de décembre 2007.

Avant d'être transmises, toutes les ordonnances ont été rendues anonymes par le Dr Guillet : les coordonnées des médecins et des patients ont été masquées et un numéro a été apposé à chaque ordonnance.

Certaines ordonnances avaient déjà fait l'objet d'une discussion entre les médecins lors de leur réunion du 12 octobre 2007. Ainsi, pour certains médicaments, l'indication était mentionnée.

(b) Phase d'élaboration des supports

Nous avons débuté notre travail par l'élaboration des documents nécessaires à la réalisation de l'analyse pharmacologique des ordonnances.

Ce travail s'est déroulé pendant la première semaine du mois de janvier 2008.

Le mode opératoire

Le premier document que nous avons créé a été un mode opératoire intitulé analyse pharmacologique des ordonnances « problématiques » (*annexe 1*). En effet conformément à la norme ISO 9000 version 2000 « Système management qualité. Principes essentiels et vocabulaires », il est nécessaire d'élaborer un mode opératoire pour toute nouvelle activité donnée ; ce document décrivant de façon détaillée les actions nécessaires à l'obtention d'un résultat. Pour ce faire nous nous sommes aidées de la procédure d'élaboration et de gestion des documents internes au CRPV.

L'objectif de ce mode opératoire était de permettre aux étudiants (interne et externes en pharmacie) de procéder à l'analyse pharmacologique de ces ordonnances de façon homogène et reproductible et ainsi d'acquérir une démarche d'analyse d'ordonnance.

Les supports de travail

Ensuite, après avoir réfléchi sur l'organisation du travail, nous avons réalisé trois documents afin de procéder à l'analyse pharmacologique des ordonnances :

- Le tableau de relevé des mentions légales (*annexe 2*)
- Le tableau de relevé d'une ordonnance « difficile » (*annexe 3*)
- Le support d'analyse pharmacologique (*annexe 4*)

➤ **Tableau de relevé des mentions légales**

Il a été décidé de débiter chaque analyse d'ordonnance par un relevé, pour chaque médicament présent sur l'ordonnance, de certaines de leurs mentions légales. En effet chaque ordonnance comporte un nombre important de médicaments. Il nous a donc paru judicieux de relever certains items nécessaires à l'analyse pharmacologique et de constituer ainsi une « banque » de données informatiques pour chaque médicament. Ceci dans le but de les

confronter ensuite avec les données de l'ordonnance « problématique » à analyser. Ce travail « en amont » de l'analyse pharmacologique a ainsi permis un gain de lisibilité et un gain de temps, notamment pour les médicaments redondants sur les différentes ordonnances.

Tous les tableaux de relevé de mentions légales ont été complétés en utilisant les informations fournies par le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) présents dans l'édition 2007 du dictionnaire VIDAL®.

❑ Pour chaque médicament il s'agissait d'effectuer un relevé informatique des mentions suivantes :

- la Dénomination Commune Internationale (DCI)
- les noms commerciaux en précisant si des génériques existent
- les formes galéniques et les dosages
- la classe pharmaco-thérapeutique
- le code ATC
- les conditions de prescription

❑ Puis, par indication, il fallait compléter dans le tableau :

- la posologie
- la durée de traitement
- les adaptations posologiques à réaliser dans les populations à risque en fonction de l'âge, de la clairance rénale, etc...
- la dose maximale unitaire et journalière
- les modalités d'administration
- les paramètres biologiques à surveiller en précisant la nature et la fréquence de la surveillance

❑ En dernier lieu l'avis de la commission de transparence était reporté, quand il était disponible sur le site de la Haute Autorité de santé (HAS).

Tous les relevés ont été validés par l'assistante hospitalo-universitaire.

➤ **Tableau de relevé de l'ordonnance problématique**

De la même manière un relevé des données fournies sur chaque ordonnance a été effectué sur un tableau prévu à cet effet.

- ❑ Après avoir reporté le numéro de l'ordonnance attribué lors de la mise sous anonymat il fallait compléter dans le tableau, pour chaque médicament de la prescription :

- la DCI
- le nom commercial
- le dosage prescrit
- la forme galénique prescrite
- la classe pharmacothérapeutique à laquelle appartenait le médicament
- la posologie prescrite
- la dose totale journalière correspondante
- la durée de traitement prescrite
- les modalités d'administration prescrites
- l'indication

Chaque relevé a été validé par l'assistante puis archivé dans un classeur.

➤ **Support d'analyse pharmacologique**

Afin de faciliter le travail d'analyse de chaque étudiant, nous avons conçu un imprimé intitulé « support d'analyse pharmacologique ». Ce document est constitué de 6 items différents. Comme le montre le tableau IX ci dessous, pour chacun des items, des questions étaient posées, auxquelles l'étudiant devait répondre.

Le travail de relevé réalisé en amont devait aider à répondre à ces questions.

items	questions posées auxquelles l'étudiant devait répondre
libellé de prescription	• Certains libellés de prescription des médicaments sont-ils incomplets (absence de dosage, absence de forme galénique, ...) et sont ainsi sources d'erreur ? • Certains médicaments sont-ils soumis à des conditions particulières de prescription ?
indications	• Certains médicaments ont-ils été prescrits dans une indication autre que celle(s) définie(s) par l'AMM ? • Des médicaments sont-ils prescrits pour la même indication ? • Cette synergie thérapeutique est-elle pertinente ?
posologie	• Un même principe actif est-il prescrit plusieurs fois au travers de différents médicaments ? • Les posologies journalières des médicaments et/ou des principes actifs sont-elles conformes aux posologies usuelles de l'AMM ? • Citez les médicaments pour lesquels une adaptation posologique en fonction de l'âge ou de la clairance de la créatinine est recommandée. • Citez les médicaments ayant un index thérapeutique étroit.
modalités d'administration	• Les modalités d'administration des médicaments sont-elles conformes aux modalités d'administration définies par l'AMM ?
interactions médicamenteuses	• Enumérez par ordre décroissant de gravité les interactions médicamenteuses et précisez les risques encourus : contre-indiquées / déconseillées / nécessitant des précautions d'emploi / à prendre en compte
conclusions	• Décrire les non-conformités à la juste prescription mises en évidence. • Quels sont les risques liés à cette prescription ? • Quels sont les paramètres biologiques et / ou les symptômes cliniques à surveiller et dépister ? • Quelle(s) optimisation(s) de la prescription pouvez-vous proposer ?

Tableau IX : Présentation des items du support d'analyse pharmacologique

Le choix des outils

Plusieurs outils ont été utilisés pour le travail de relevé des mentions légales des médicaments et pour celui de l'analyse pharmacologique de l'ordonnance. Après réflexion cinq outils ont été retenus.

➤ **Le dictionnaire VIDAL®**

C'est à partir du dictionnaire VIDAL®, édition informatique 2007 (83ème édition), que nous avons effectué les relevés des mentions légales de tous les médicaments présents sur les différentes ordonnances.

Présentation

Le travail des équipes scientifiques et éditoriales du VIDAL® permet de mettre à disposition des professionnels de santé, l'information relative à plus de 5000 médicaments et 4900 produits de parapharmacie présents sur le marché français. Ce dictionnaire est strictement réservé aux professionnels de la Santé et aux membres de leurs équipes dûment accrédités et qualifiés. Les équipes éditoriales et scientifiques réalisent et présentent, par ordre alphabétique, une monographie selon des critères communs pour toutes les spécialités pharmaceutiques. Les monographies sont élaborées à partir des RCP recueillis auprès de l'Afssaps ou de l'agence européenne du médicament (EMA), d'autres documents officiels émanant des autorités sanitaires ou des textes publiés au Journal Officiel relatifs notamment aux conditions de prise en charge ⁵¹.

Cet ouvrage possède de plus un index général alphabétique des monographies des produits de parapharmacie, un classement alphabétique des médicaments par principe actif, un classement des médicaments par famille thérapeutique, un répertoire alphabétique des établissements (laboratoires pharmaceutiques, stations thermales,...), la définition et la liste des groupes génériques.

Les nouveautés

La 84^{ème} édition 2008 a innové avec deux nouvelles sections : une section sur la définition et la liste des groupes génériques et une autre intitulée « informations pratiques » concernant :

- Informations importantes de pharmacovigilance
- Le plan de gestion des risques
- Le référentiel national des interactions médicamenteuses
- Grossesse et allaitement
- Les médicaments et conduite automobile
- Les mises au point sur le bon usage et la conservation des médicaments en cas de vague de chaleur

Pourquoi ce choix ?

Pour le relevé des mentions légales notre choix s'est porté sur le VIDAL® car il constitue la référence **réglementaire** en matière d'information sur le médicament : les informations disponibles dans cet ouvrage sont accessibles facilement, validées, actualisées (une nouvelle édition annuelle et deux mises à jour cumulatives) et exhaustives.

➤ **Le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Afssaps**

L' Afssaps met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par un groupe de travail et regroupées dans un **Thésaurus**. Ce Thésaurus des interactions médicamenteuses est un autre outil officiel que nous avons utilisé. Nous avons travaillé avec la version de décembre 2007. En juillet 2008 une mise à jour, disponible sur le site de l'Afssaps, a été effectuée ⁵².

Objectifs et méthodes

Ce Thésaurus regroupe l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail créé en 1983 et missionné sur ce sujet. Le groupe de travail est parti de la constatation que les bases de données existantes sur les interactions médicamenteuses présentaient certaines limites. Elles sont souvent trop alarmistes avec trop d'interactions référencées. Les mises à jour sont insuffisantes avec des conduites à tenir qui manquent de précision. Il semblait donc nécessaire de créer un outil actualisé régulièrement et qui avait pour objectif d'être sélectif, attractif, compréhensible, reconnaissant et accessible ⁵³.

Pour constituer ce Thesaurus le groupe de travail s'appuie sur des sources de données multiples :

- des données publiées avec la réalisation d'une veille bibliographique
- des données internes des laboratoires : résultats d'études *in vitro*, d'études cliniques
- des données de pharmacovigilance : notifications des centres de pharmacovigilance
- des avis d'experts

Caractéristiques des interactions

L'Afssaps précise que : « l'interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables, ou d'entraîner, par réduction de l'activité, une moindre efficacité des traitements »⁵⁴.

Présentation des interactions : comme le montre la figure 10 ci dessous, chaque interaction est présentée de manière didactique avec une présentation concise : elle se définit par un couple de protagonistes "a + b" qui peuvent être une substance active, désignée par sa dénomination commune internationale (DCI), ou une classe thérapeutique.

- le premier protagoniste de l'interaction "a" apparaît en grisé dans le Thesaurus
- le(s) protagoniste(s) "b" est(sont) ensuite décliné(s), précédé(s) d'un signe " +

DIURÉTIQUES (amiloride, bendroflumethiazide, bumetanide, canrenoate de potassium, chlortalidone, cicletanine, clopamide, cyclothiazide, eplerenone, furosemide, hydrochlorothiazide, indapamide, methyclothiazide, piretanide, spironolactone, torasemide, triamterene, xipamide)		
+ ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE		
	Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1g par prise et/ou = 3g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) : 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.	Précaution d'emploi Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS		
	Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.	Précaution d'emploi Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.
+ LITHIUM		
	Augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion uniaire du lithium).	Association DECONSEILLÉE Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.
+ METFORMINE		
	Acidose lactique due à la metformine, déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle, liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.	Précaution d'emploi Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme, et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
+ PRODUITS DE CONTRASTE IODÉS		
	En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.	Précaution d'emploi Réhydratation avant administration du produit iodé.

Figure 10 : Extrait du Thesaurus des Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps, version de juillet 2008

Si l'interaction concerne une classe thérapeutique, les diverses substances qui composent cette classe sont citées à l'intérieur de la zone grisée.

Chaque interaction est mentionnée deux fois, selon que la recherche porte sur l'un ou l'autre des protagonistes.

Toutes les substances ou classes thérapeutiques figurant dans le Thesaurus apparaissent par ordre alphabétique.

Deux index accompagnent ce Thesaurus : l'index de toutes les substances citées dans le Thesaurus et l'index des classes pharmaco thérapeutiques mentionnées dans le Thesaurus.

Libellé des interactions : il est construit à l'identique pour chaque interaction.

Pour chaque protagoniste "b" cité :

- la colonne de droite précise la nature du risque et, succinctement, le mécanisme de l'interaction s'il est connu
- la colonne de gauche indique d'une part le niveau de contrainte puis donne, dans certains, cas une conduite à tenir

Comme le montre le tableau X quatre niveaux de contrainte différents sont définis :

contre-indication	Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.
association déconseillée	Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.
précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
à prendre en compte	Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables ; aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Tableau X : Présentation des quatre niveaux de contrainte

Pourquoi ce choix ?

Nous avons choisi d'utiliser ce Thesaurus car il apporte une information claire et fiable. Sa présentation synthétique permet de plus une recherche rapide de l'interaction étudiée. Dans les RCP du dictionnaire VIDAL®, les interactions médicamenteuses d'une spécialité sont présentées selon les mêmes niveaux de contrainte que le Thesaurus. Mais comme le montre la figure 11, la présentation du VIDAL® est moins complète et lisible : les interactions médicamenteuses sont énumérées les unes à la suite des autres, par ordre décroissant de gravité.

Le Thesaurus nous a donc semblé le plus adapté et le plus complet pour l'analyse des interactions médicamenteuses de nos ordonnances problématiques.

Interactions médicamenteuses :

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprim. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risques associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Contre-indiquées (sauf s'il existe une hypokaliémie) :

- Autres diurétiques hyperkaliémants : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).
- Sels de potassium : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).

Déconseillées :

- Lithium : augmentation de la lithémie avec signes de surdosage, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion urinaire du lithium). Cependant, si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie.
- Ciclosporine, tacrolimus : hyperkaliémie potentiellement létale, notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II (sauf s'il existe une hypokaliémie) : hyperkaliémie (potentiellement létale), notamment chez l'insuffisant rénal (addition des effets hyperkaliémants).

Nécessitant des précautions d'emploi :

- AINS (voie générale), acide acétylsalicylique (aspirine) à fortes doses (3 g/j) : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices, due aux AINS).
Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
Hydrater le malade : surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Metformine : acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse. Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/l (135 µmol/l) chez l'homme et 12 mg/l (110 µmol/l) chez la femme.
- Produits de contraste iodés : en cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors d'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés. Réhydratation avant administration du produit iodé.
- Diurétiques hypokaliémants (diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés) : l'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie. Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) dans le cas du traitement de l'insuffisance cardiaque classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35 %, et préalablement traitée par l'association inhibiteur de l'enzyme de conversion + diurétique de l'anse : cette association peut être utilisée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, sous réserve d'utiliser des faibles doses d'IEC et de diurétique hyperkaliémant, avec un diurétique de l'anse. Il existe un risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le 1^{er} mois, puis 1 fois par mois).
- Baclofène : majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

A prendre en compte :

- Amifostine : majoration de l'effet antihypertenseur.
- Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques : effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).
- Corticoïdes, tétracosactide (voie générale), sauf hydrocortisone employée comme traitement de la maladie d'Addison : diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

Figure 11 : Extrait du RCP de la spécialité MODAMIDE® (amiloride), section Interactions Médicamenteuses, Vidal Hoptimal 2007, copiée le 18 /06/2008

➤ **La banque de données Thériaque**

Pour faciliter notre travail sur la recherche des interactions médicamenteuses nous avons également utilisé la banque de données informatique « Thériaque ».

Historique

Cette banque de données sur tous les médicaments disponibles en France est destinée aux professionnels de santé. Elle est née d'une enquête réalisée en 1983 auprès des pharmaciens hospitaliers français et des centres d'information sur les médicaments. A l'époque il avait été mis en évidence la nécessité de développer un outil informatique pratique rassemblant des informations scientifiques et techniques sur le médicament.

Thériaque a été élaborée par de nombreux pharmaciens hospitaliers, dans le cadre du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), association de loi 1901 créée en 1979. Son financement est assuré par le CNHIM sans contribution des entreprises pharmaceutiques⁵⁵.

Présentation

Cette base de données informatiques est certifiée HONcode. En effet cette base comprend des informations réglementaires et des informations bibliographiques validées, dont les sources sont systématiquement référencées. Cette charte de « Health On the Net » (HON) a été créée en 1996 et s'adresse aux sites médicaux et de santé. Basé sur huit principes éthiques ce code de conduite permet d'assurer la fiabilité de l'information médicale. Il s'agit d'un système de certification volontaire. Un procédé d'évaluation est réalisé par HON et quand il est concluant permet aux éditeurs web d'afficher le logo HONcode sur leur page d'accueil. Ce logo aide ainsi les utilisateurs à identifier les sources d'information fiables⁵⁶.

L'ensemble des informations de cette base de données est regroupé en cinq rubriques⁵⁷ : Infos médicaments / Interactions – Analyse d'ordonnance / (In)compatibilités physico-chimiques / Journal / Astuces. Cette banque de données est mise à jour cinq fois par semaine.

La rubrique « Interactions - Analyse d'ordonnances » permet rapidement de détecter sur une ordonnance les interactions médicamenteuses cliniquement significatives, basées sur le Thésaurus national des interactions médicamenteuses de l'Afssaps. Les interactions sont hiérarchisées selon quatre niveaux d'importance identique à ceux du Thésaurus.

En pratique il suffit de saisir informatiquement l'ordonnance que l'on veut analyser en sélectionnant les spécialités prescrites. Puis l'application détecte les interactions médicamenteuses présentes au sein de l'ordonnance. Une recherche plus avancée peut être effectuée en précisant le profil du patient (sexe, âge, grossesse, allaitement et pathologie(s)).

Pourquoi ce choix ?

L'intérêt de son utilisation a résidé pour nous dans sa rapidité d'exécution et dans sa praticité pour l'analyse des interactions.

Ainsi une première analyse des interactions de chaque ordonnance était réalisée en utilisant la base Thériaque puis comparée au Thésaurus de l'Afssaps.

- Les recommandations de bonne pratique

Comme nous l'avons déjà évoqué dans la première partie, des recommandations de bonnes pratiques professionnelles sont élaborées selon une méthodologie précise et diffusées par la HAS et l'Afssaps. Elles aident ainsi les prescripteurs à définir la stratégie médicale optimale pour une pathologie donnée.

Pourquoi ce choix ?

Ces recommandations de bonne pratique sont les recommandations officielles disponibles sur le site Internet de la HAS et de l'Afssaps. Leur consultation nous a semblé intéressante pour nous aider à analyser les non-conformités et pour nous permettre de proposer, éventuellement, une optimisation de la prescription.

- L'ouvrage « Recommandations et pratique : 125 stratégies thérapeutiques. Vidal recos. 2ème édition 2007 »

Présentation

Rédigée par plus de 70 experts généralistes et spécialistes, libéraux et hospitaliers, la deuxième édition regroupe 125 synthèses des recommandations thérapeutiques de la HAS, l'Afssaps et des sociétés savantes pour les situations médicales les plus fréquentes en médecine de ville en structurant tous les textes selon le même plan ⁵⁸ :

- Des arbres décisionnels résument chacune des démarches thérapeutiques.
- Des grades de recommandation donnent le niveau de preuve scientifique chaque fois que possible (cf tableau VI).
- Pour chaque pathologie, tous les médicaments indiqués sont listés.

Pourquoi ce choix ?

Cet ouvrage est très synthétique et très pratique, notamment par son format de poche. Sa présentation des recommandations est souvent préférée, par les utilisateurs, à celles des recommandations officielles. Il nous a donc semblé intéressant de le mettre à disposition des étudiants pour mener à bien leur travail et leur permettre d'analyser les prescriptions.

Envoi d'un questionnaire aux médecins généralistes

Au vu des questions posées à l'item « indications » il nous fallait récupérer l'indication de chaque médicament prescrit. Dans ce but, mais aussi pour obtenir des informations complémentaires sur le patient, sur les médicaments et sur les raisons qui ont motivé la sélection de l'ordonnance, il a été décidé d'envoyer un questionnaire à chaque médecin généraliste (*annexe 5*).

Le Dr GUILLET a servi d'interlocuteur pour la réalisation de cet envoi car l'anonymat devait être préservé.

Comme nous le montre la figure 12 ce questionnaire comporte 21 questions, réparties sur 3 thèmes différents :

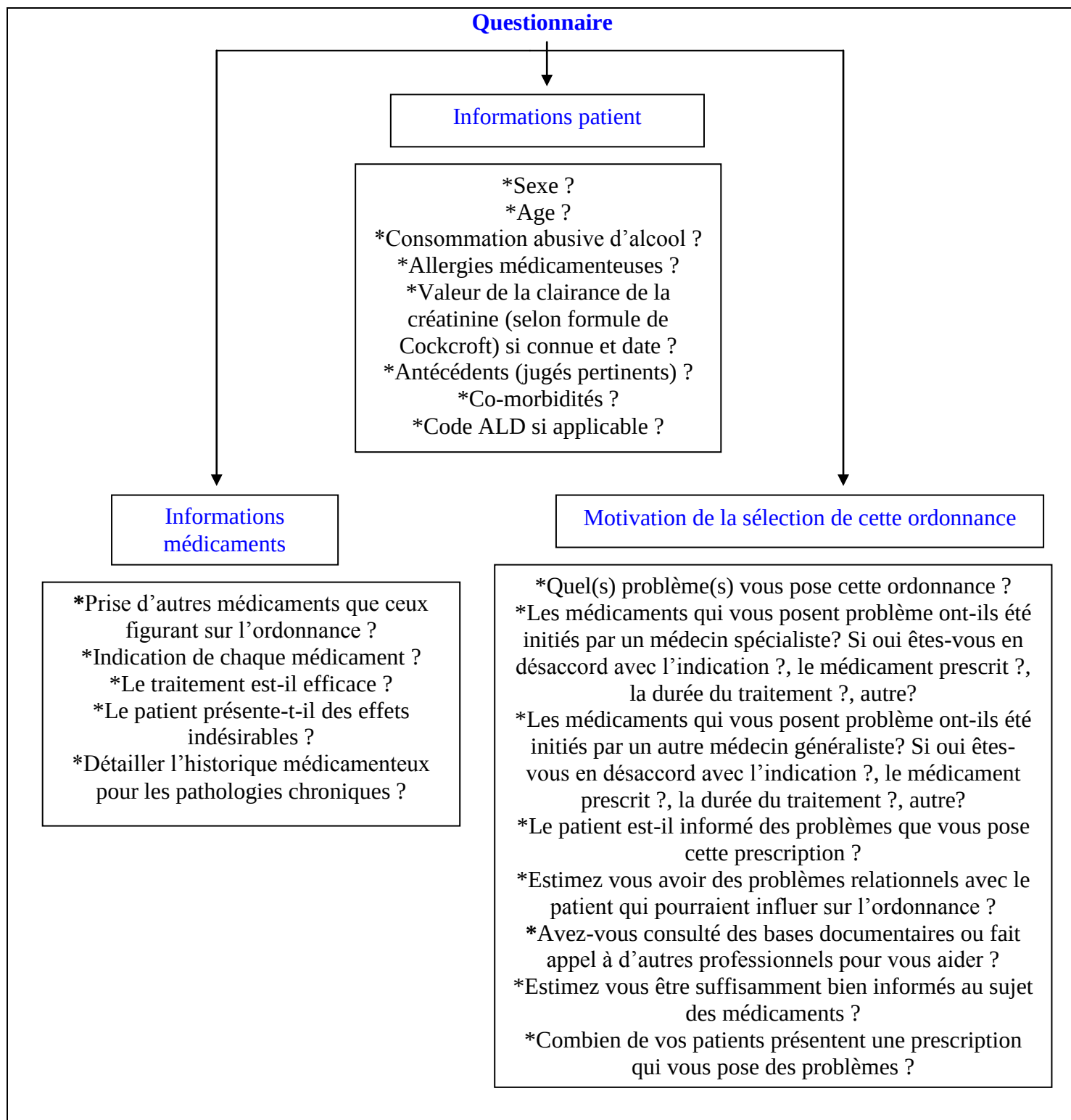


Figure 12 : Présentation des questions envoyées au médecin généraliste

(c) Réalisation proprement dite de l'analyse pharmacologique

Mi janvier 2008, après validation de tous les supports par le Pr JOLLIET, nous avons débuté l'analyse pharmacologique de chaque ordonnance.

Une réunion entre les externes en pharmacie, en stage dans le service durant cette période, l'interne en pharmacie et l'assistante hospitalo-universitaire a été organisée. Le but de cette réunion était de présenter le projet aux externes et le travail qu'ils allaient devoir effectuer. Une ordonnance et les supports de travail associés ont été distribués à chaque externe et l'organisation générale leur a été exposée :

- chaque étudiant était responsable d'une ordonnance,
- le temps qu'ils devaient consacrer individuellement à cette tâche a été estimé à 3 heures par semaine, réparties comme ils le souhaitaient au cours de la semaine en fonction de l'organisation avec les UF de Pharmacovigilance et de Pharmacodépendance,
- en suivant les étapes décrites dans le mode opératoire, chaque étudiant pouvait procéder à l'analyse pharmacologique de son ordonnance en complétant les documents de travail élaborés pour ce travail,
- une réunion hebdomadaire entre externes, interne et assistante était organisée afin de faire le point sur l'avancement du travail.

Chaque externe a ainsi réalisé l'analyse pharmacologique de 2 ordonnances. J'ai moi-même analysé les 10 ordonnances, travaillant sur ce sujet dans le cadre de mon mémoire de fin d'internat.

Cette phase de réalisation des analyses pharmacologiques des ordonnances a duré environ 2 mois.

(d) Restitution des résultats

Une restitution collective des résultats globaux de cette analyse des différentes ordonnances a été réalisée le 14 mars 2008, à l'issue d'une réunion de synthèse en présence des médecins généralistes acteurs de l'étude, de l'interne en pharmacie, du Pr Jolliet et du Dr VIGNEAU, pharmacien du CEIP de Nantes. A l'issue de cette réunion il a été proposé une restitution individuelle de chaque analyse pharmacologique au médecin généraliste concerné par entretien téléphonique avec l'assistante ou l'interne en pharmacie du service de Pharmacologie Clinique.

2) Comparaison à un groupe témoin

Comme nous l'avons déjà précisé, après avoir réalisé une analyse pharmacologique des ordonnances problématiques, nous avons comparé leur profil à celui des ordonnances témoins.

(a) Critères des ordonnances témoins

Afin de réduire les fluctuations d'échantillonnage nous avons décidé d'apparier les ordonnances du groupe témoin sur l'âge et le sexe par rapport aux ordonnances « problématiques ». Ainsi chaque médecin a dû fournir pour une ordonnance problématique **A une ordonnance témoin B qui ne lui posait pas problème dont le patient possédait le même sexe et la même tranche d'âge que le patient de l'ordonnance A.**

(b) Transmission des ordonnances témoins

Les ordonnances témoins, accompagnées du questionnaire destiné au médecin, ont également été recueillies par le Dr GUILLET. Comme pour les ordonnances problématiques il les a toutes rendues anonymes et nous les a transmises afin que nous puissions les analyser à leur tour.

III. RÉSULTATS

A. Profil des prescripteurs

13 médecins généralistes ont participé à la réunion du 12 octobre 2007. Parmi eux, 9 sont des femmes et 4 des hommes, la plupart d'entre eux exercent en association et la répartition de leur âge est hétérogène (cf tableau XI).

	Hommes	Femmes	Total
30-35 ans		2	2
36-40 ans	1		1
41-45 ans		3	3
46-50 ans			
51-55 ans	1	3	4
56-60 ans	1	1	2
> 60 ans	1		1
Total	4	9	13

Tableau XI : Répartition des âges des 13 médecins ayant transmis leurs ordonnances

B. Ordonnances problématiques

Dans le cadre du protocole HOMAGE, 20 ordonnances problématiques nous ont été transmises. Mais nous n'en avons analysé que 19 car deux ordonnances correspondaient au même patient, avec comme seule modification une suppression de deux spécialités (OLIGOSOL® Cuivre – Or – Argent et OLIGOSOL® magnésium).

1) Profil des ordonnances

(a) Description de la population

Sexe

Sur l'ensemble des 19 patients, 18 sont des femmes et il y a 1 seul homme.

Age

A l'aide des questionnaires nous avons recueilli la tranche d'âge de 18 patients et l'âge exact de 17 patients. **La moyenne d'âge calculée sur ces 17 patients est de 68, 5 ans. Le plus jeune patient a 33 ans et la plus âgée a 96 ans.**

La figure 13 ci-dessus représente la répartition des patients par tranche d'âge.

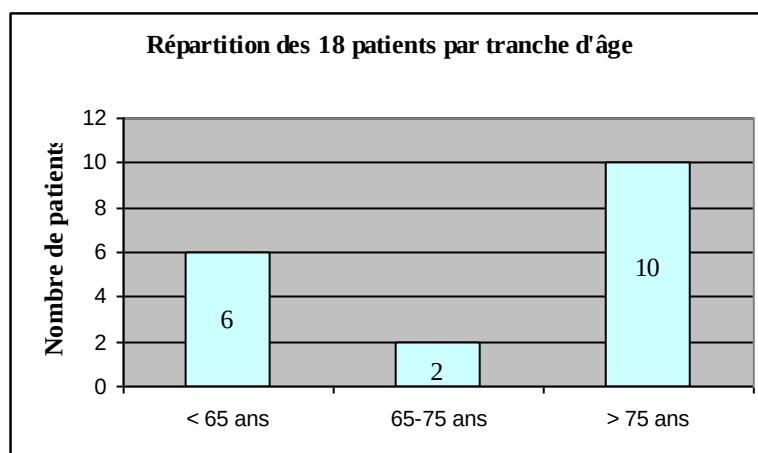


Figure 13: Répartition des 18 patients par tranche d'âge

Particularités

- Tous les patients sont **polypathologiques (77,8% de ces patients sont pris en charge pour une Affection de Longue Durée)**.
- Sur les 19 patients, 3 patients vivent en institution.
- Au vu des 18 questionnaires retournés il s'avère que 72,2% de ces ordonnances comportent au moins un médicament initié par un autre médecin (spécialiste ou généraliste).

(b) Description des médicaments prescrits

Nombre moyen de médicaments par ordonnance

Le nombre moyen de médicaments présents sur chaque ordonnance problématique s'élève à **11.5 médicaments avec un minimum de 6 et un maximum de 16 médicaments (cf figure 14)**.

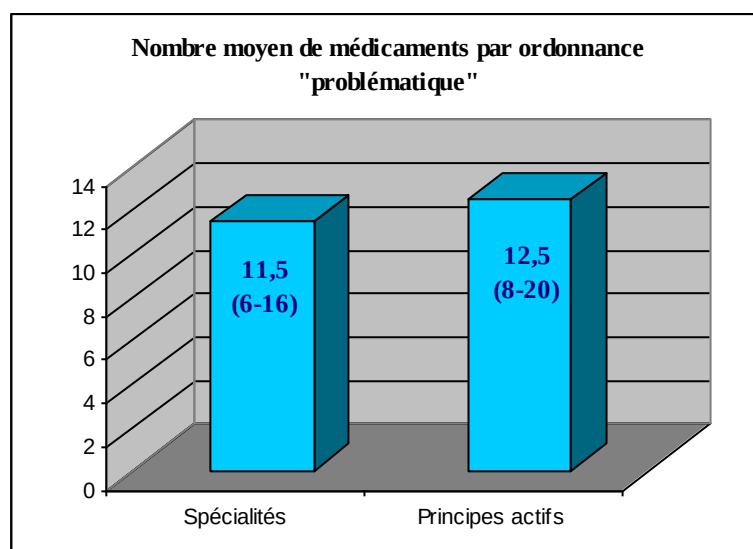


Figure 14 : Nombre moyen de médicaments par ordonnance problématique

Voie d'administration

Comme nous le montre la figure 15, la majorité des médicaments prescrits sur les ordonnances « problématiques » sont des médicaments administrés par voie orale. La voie topique, qui regroupe toutes les voies d'administration dans lesquelles il n'y a pas d'absorption digestive, est représentée à 7,8%. Deux ordonnances comportent un médicament administré par voie sous cutanée : une avec de la morphine et l'autre avec de l'insuline.

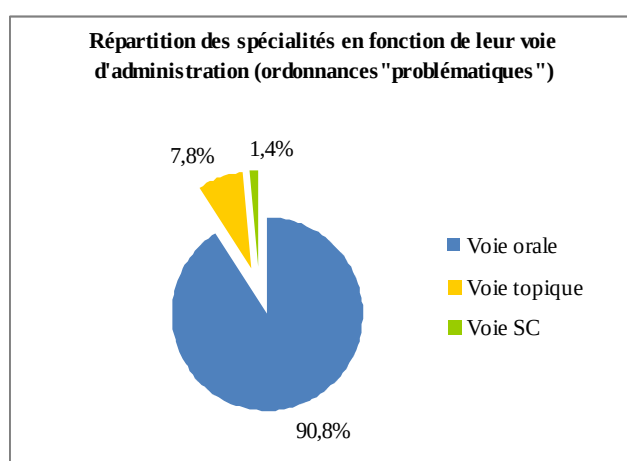


Figure 15 : Répartition des spécialités en fonction de leur voie d'administration

Classes ATC (= Anatomical Therapeutic chemical Classification)

L'ATC est une classification internationale créée par l'OMS afin de pouvoir attribuer une codification commune aux médicaments existant dans plusieurs pays. Certains produits, n'existant qu'en France, n'ont ainsi aucune classe ATC attribuée (exemple du NOCTRAN® = clorazépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine).

Les médicaments sont divisés en différents groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent. Chaque code ATC comporte cinq niveaux différents : le premier niveau du code renseigne sur le groupe anatomique auquel appartient le médicament, les quatre suivants sur les caractéristiques thérapeutiques et chimiques du médicament.

Le premier niveau du code ATC se base sur une lettre pour le code du groupe anatomique : il y en a 14 principaux (cf tableau XII). Ce premier niveau est attribué en fonction de l'indication principale du produit.

A	Système digestif et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardio-vasculaire
D	Dermatologie
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines
J	Anti-infectieux (usage systémique)
L	Antinéoplasiques et agents immunomodulants
M	Système musculo-squelettique
N	Système nerveux
P	Produits antiparasitaires, insecticides et répellants
Q	Médicaments à usage vétérinaire
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Tableau XII : Les différents groupes anatomiques du 1er niveau du code ATC

Après avoir recensé les classes ATC de tous les médicaments présents sur les ordonnances « problématiques » nous avons pu constater que 3 groupes anatomiques ressortent majoritairement (cf figure 16).

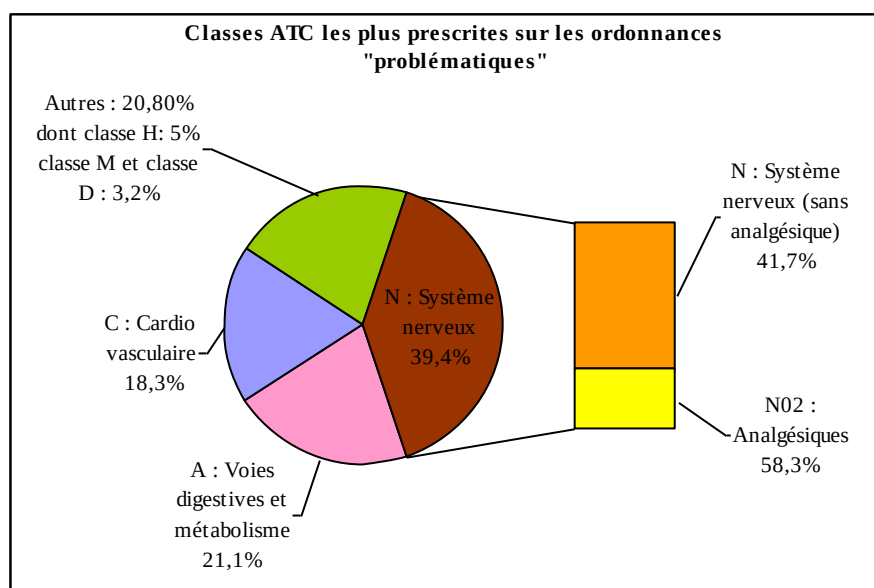


Figure 16 : Classes ATC les plus prescrites pour les ordonnances problématiques

Arrive en tête le groupe N « **Système Nerveux** », représenté à **39.4%**. Dans ce groupe, seuls **29.1%** des médicaments prescrits sont **des analgésiques**. Les **70.9%** restants se répartissent essentiellement entre les classes **des antiépileptiques, des psycholeptiques (anxiolytiques, hypnotiques et neuroleptiques) et des psychoanaleptiques (antidépresseurs et médicaments de la maladie d'Alzheimer)**. (cf figure 17)

Groupe thérapeutique principal	Sous groupe thérapeutique	Nombres de médicaments prescrits	Pourcentages de prescription
Analgésiques		25	28,4%
Antiépileptiques		10	11,4%
Psycholeptiques		30	34,1%
	Anxiolytiques	20	22.7%
	Hypnotiques et sédatifs	7	8%
	Antipsychotiques	3	3.4%
Psychoanaleptiques		16	18,1%
	Antidépresseurs	15	17%
	Médicaments contre la démence	1	1.1%
Autres		7	8%
	Antivertigineux	5	5.7%
	Médicaments utilisés dans les troubles toxicomanogènes	2	2.3%
TOTAL		88	100%

Figure 17 : Répartition des médicaments au sein de la classe ATC N « Système nerveux »

Vient ensuite le groupe « **Voies digestives et métabolisme** » représenté à **21.1%** et partagé notamment entre la classe **des laxatifs, des médicaments pour l'acidité et des suppléments minéraux**.

Le 3^{ème} groupe est celui du « **Système cardio-vasculaire** », représenté à **18.3%**.

2) Résultats de l'analyse pharmacologique

Nous exposons ici la synthèse de l'analyse des différents critères définis précédemment dans le tableau IX.

Nous n'avons pas pu analyser si les médicaments étaient prescrits selon l'indication définie par l'AMM car les réponses au questionnaire fournies par les médecins concernant les indications n'étaient pas toujours très claires ou les données étaient parfois absentes.

Libellé de prescription

Sur les 19 ordonnances à analyser, 18 sont informatisées et 1 seule est rédigée de manière manuscrite. Pour 13 d'entre elles (soit 68,4% des ordonnances), le libellé de prescription des médicaments est clair et précis. **Pour les 6 autres ordonnances (soit 31.6% des ordonnances), il existe au moins un des médicaments dont le libellé de prescription est incomplet et/ou source d'erreur. Nous avons ainsi pu mettre en évidence 3 situations, pouvant avoir des conséquences pharmacologiques :**

➤ l'absence de la prescription du dosage

Nous avons retrouvé 3 spécialités pour lesquelles le libellé de prescription ne mentionnait pas de dosage : NATISPRAY® (trinitrine sublinguale), KENZEN® (candésartan) et FORLAX® (macrogol 4000). En effet comme le précise le tableau suivant il existe plusieurs dosages pour ces 3 spécialités :

Spécialité	DCI	Indication(s)	Dosage
FORLAX®	macrogol 4000	Traitement symptomatique de la constipation chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.	poudre pour solution buvable dosée à 10 gr par sachet pour les adultes et 4gr par sachet pour les enfants de 6 mois à 8 ans
KENZEN®	candésartan	Hypertension artérielle essentielle. Insuffisance cardiaque de classe II à III NYHA avec dysfonction ventriculaire gauche: en cas d'intolérance aux IEC, ou en association avec un IEC chez les patients restants symptomatiques sous IEC.	comprimés sécables dosés à 4mg, 8mg, 16mg et 32mg
NATISPRAY®	trinitrine	Crise d'angor : traitement curatif ou traitement préventif à très court terme ou précritique. Œdème aigu du poumon en association avec les autres thérapeutiques usuelles.	solution à pulvérisation buccale dosée à 0,30mg/dose ou 0,15mg/dose

Tableau XIII : Les différents dosages disponibles des spécialités FORLAX®, KENZEN® et NATISPRAY®, selon le RCP du Vidal 2008.

- un libellé de prescription peu clair et source d'erreur majeure

Il s'agit d'une prescription manuscrite libellée de la façon suivante « MODURECTIC® 5/jour ». S'agit-il de la prescription de 5 comprimés de MODURECTIC® par jour ou d'un comprimé de MODURECTIC® 5mg par jour ?

- le manque de précision sur les modalités d'administration

En tenant compte des modalités d'administration mentionnées dans le RCP des différentes spécialités, nous avons ainsi évalué que sur l'ensemble des 218 spécialités prescrites, **36 (soit 16,5% des spécialités) étaient prescrites avec un manque de précision sur les horaires de prise, les intervalles de temps à respecter et le moment de prise par rapport aux repas.**

A noter que nous avons relevé une spécialité prescrite, qui n'est plus commercialisée depuis janvier 2003 : il s'agit du RISORDAN LP ® 40mg.

Posologie

Après analyse de la prescription des posologies nous avons constaté plusieurs non-conformités :

➤ Posologies prescrites non conformes à l'AMM : en respectant les posologies de l'AMM des spécialités ou les posologies mentionnées dans les recommandations de bonne pratique, nous avons ainsi recensé 8 spécialités (soit 3,2% des spécialités) pour lesquelles la posologie prescrite n'était pas conforme :

- COLCHIMAX® (tiémonium, opium, colchicine), prescrit à la posologie de 1 comprimé par jour pendant 7 jours au total ; ce schéma étant hors AMM.
- OMEPRAZOLE® 10mg, prescrit à la posologie de 1 gélule le soir, en prévention des lésions digestives hautes induites par un AINS. Or selon les recommandations de bonne pratique de l'Afssaps de novembre 2007 sur « les antisécrotoires gastriques chez l'adulte », dans cette indication, de façon générale les IPP sont **utilisés à demi-dose sauf l'oméprazole prescrit pleine dose**.
- TEMESTA® (lorazépam) 1mg, prescrit à la posologie de 2 comprimés 4 fois par jour soit 8 mg par jour ; dose supra-thérapeutique par rapport à la dose maximale usuelle de l'AMM de 7,5mg par jour.
- NOCTRAN® (clorazépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine) 10mg, prescrit à la posologie de 1 comprimé et demi par jour ; dose supra-thérapeutique par rapport à la dose maximale usuelle de l'AMM de 10mg par jour.
- REMINYL® (galantamine) 8mg comprimé pelliculé prescrit à la posologie de 1 comprimé le soir. Or il existe une forme à libération immédiate (forme comprimé) devant être prescrite selon l'AMM en 2 prises journalières et une forme à libération prolongée (forme gélules) nécessitant 1 seule prise par jour. Dans ce cas, la posologie prescrite n'est donc pas adaptée à la forme galénique.
- Prescription sur la même ordonnance d'EFFERALGAN® 1 gramme, prescrit à la posologie de 1 comprimé effervescent 3 à 4 fois par jour, et d'EFFERALGAN CODEINE® à la posologie de 1 comprimé matin, midi et soir. Si la patiente prend 4

comprimés d'EFFERALGAN® effervescent 1g par jour, associés aux 3 comprimés d'EFFERALGAN CODEINE® prescrits (500mg/comprimé), **la dose journalière maximale de 4 grammes du paracétamol est alors dépassée.**

- PEPDINE® (famotidine) 40mg prescrit à la posologie de 5 comprimés par jour pour la prise en charge d'un Reflux Gastro Oesophagien (RGO) ; dose supra-thérapeutique par rapport à la dose maximale usuelle de l'AMM pour cette indication (40mg, 2 fois par jour).
- FORLAX® (macrogol 4000) prescrit à la posologie de 3 sachets par jour ; dose supra-thérapeutique par rapport à la dose maximale usuelle de l'AMM de 2 sachets par jour.

➤ Absence de posologie : deux spécialités sont prescrites sans aucune posologie : NARAMIG® (zolmitriptan) « une boîte de 12 comprimés par mois pour 3 mois » et PRAVASTATINE® 20mg.

Médicaments à index thérapeutique étroit

Comme nous l'avons déjà défini dans notre première partie, un médicament à index thérapeutique étroit est un médicament dont **le rapport de la dose toxique sur la dose efficace est étroit (= rapport de 2).**

Parmi les médicaments les plus courants possédant un index thérapeutique étroit on peut citer notamment : les AVK, la digoxine, le méprobamate, les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), l'acide valproïque, la carbamazépine, les hypoglycémifiants, la lévothyroxine, le phénobarbital et la phénytoïne.

Ainsi sur les 218 spécialités prescrites, 23 sont des médicaments à index thérapeutique étroit. Comme nous le précise la figure 18, il est intéressant de noter que la molécule de méprobamate est prescrite sur 5 des 19 ordonnances : l'EQUANIL® (méprobamate) est prescrit sur 3 ordonnances et la MEPRONIZINE® (Méprobamate+Acéprométazine) est prescrite à 2 reprises.

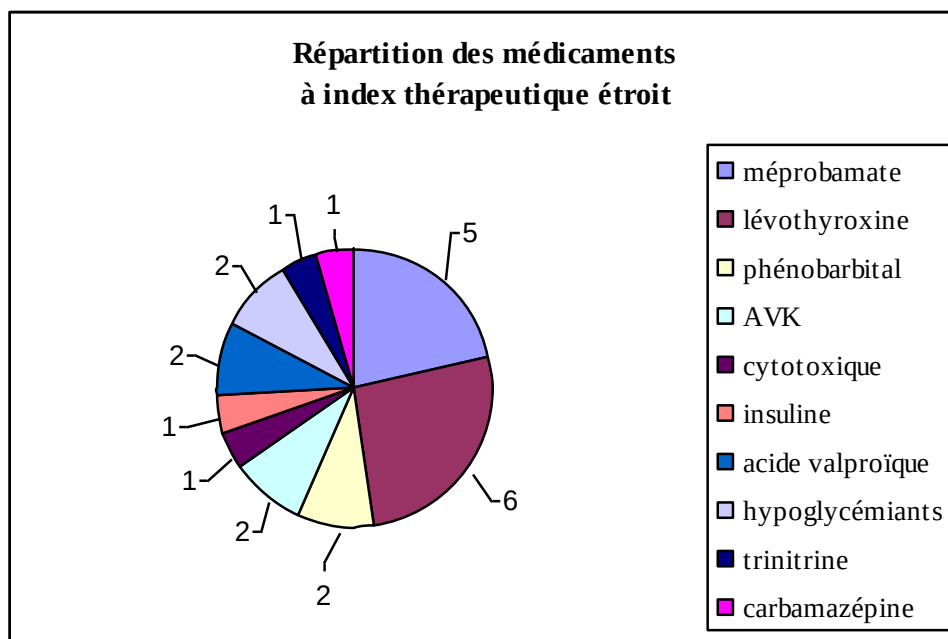


Figure 18 : Répartition des médicaments à index thérapeutique étroit

Durée de prescription

Comme nous le montre la figure 17 de la page 93 au sein de la classe ATC N du système nerveux, c'est **le groupe thérapeutique des psycholeptiques qui arrive en tête représentant 34.1% des médicaments prescrits. Dans ce groupe les anxiolytiques sont majoritairement prescrits (22.7%) suivis des hypnotiques (8%).**

73.7% des sujets possèdent une ordonnance comportant un anxiolytique et/ou un hypnotique. C'est pourquoi nous avons décidé d'analyser plus en détail la prescription de ces deux classes thérapeutiques et notamment leur durée de prescription.

Les anxiolytiques

- Comme nous le montre le tableau XIV suivant, 20 anxiolytiques ont été prescrits sur les 19 ordonnances et 14 ordonnances en comportaient au moins 1 (3 prescrits sur une même ordonnance et 4 ordonnances en comportent chacune 2), **60% sont des benzodiazépines (BZD).**

Classes thérapeutiques	Spécialités	t 1/2 (demi vie d'élimination)	Diminution posologique pour sujets âgés ou insuffisant rénal recommandée	TOTAL
Azaspirodécanediones				
	BUSPAR® (buspirone) 10mg	2 à 11 h (> pour ses 2 métabolites actifs)	non	1
Benzodiazépines				
	LEXOMIL® (bromazépam) 6mg	20 h	oui	5
	LYSANXIA® (prazépam) 10mg	30 à 150 h (en moyenne 65h)	oui	1
	TEMESTA® (lorazépam) 1mg TEMESTA® (lorazépam) 2,5mg	10 à 20 h (en moyenne 12h)	oui	6
	TRANXENE® (clorazépate dipotassique) 10mg	30 à 150 h (en moyenne 55h) (> pour son métabolite actif)	oui	1
	XANAX® (alprazolam) 0,5mg	10 à 20 h (en moyenne 12h) (équivalente pour son métabolite actif)	oui	1
Carbamates				
	EQUANIL® (méprobamate) 400mg	6 à 16 heures	non	3
Hydroxyzine				
	ATARAX® (hydroxyzine) 25mg	13 à 20 heures et 13 à 29 h pour le sujet âgé	oui (IR sévère)	1
Divers				
	STRESAM® (étifoxine) 50mg	non rapporté	non rapporté	1
TOTAL				20
	demi-vie courte (< 20 heures)			
	demi-vie longue (≥ 20 heures)			

Tableau XIV : Temps 1/2 et adaptations posologiques à réaliser selon l'AMM, pour les anxiolytiques prescrits

- Dans tous les cas la durée de prescription, limitée à 12 semaines, a bien été respectée.
- Pour 2 ordonnances la durée du traitement par anxiolytiques est au moins supérieure à 3 mois et pour les 12 autres cette durée de traitement s'élève à au moins 1 année (plus de 10 années pour certaines prescriptions).

Ces durées de traitement sont supérieures aux durées de traitements prévues par l'AMM de ces différentes classes d'anxiolytiques.

- Adaptation posologique

La plupart des anxiolytiques, essentiellement les BZD, nécessitent une diminution posologique (généralement de moitié) pour les sujets âgés de plus de 65 ans et les insuffisants rénaux.

Au vu des données du questionnaire, **8 ordonnances concernent des patients sous BZD nécessitant une diminution de leur posologie (patients âgés de plus de 65 ans et/ou possédant une insuffisance rénale modérée** objectivée par une clairance de la créatinine, selon la formule de Cockcroft, comprise entre 30 et 55ml/min). **Les adaptations de posologie sont réalisées pour 62,5 % des cas.** Un anxiolytique a été prescrit à dose supra thérapeutique et pour 2 ordonnances, la posologie de l'anxiolytique correspond à la posologie maximale usuelle selon l'AMM.

- Demi-Vie

50% des BZD prescrites ont une demi-vie longue (≥ 20 heures) et 50% un temps de demi-vie d'élimination qualifié de court (< 20 heures).

A noter que les temps de demi-vies donnés dans les RCP sont étudiés chez des sujets jeunes à fonction rénale et hépatique normales. Or, physiologiquement, chez les sujets âgés, ces fonctions sont perturbées.

Les hypnotiques

- 7 hypnotiques ont été prescrits sur l'ensemble des 19 ordonnances, 71, 4% sont des BZD (cf tableau XV)

Classe thérapeutique	Spécialités	t 1/2 (demi-vie d'élimination)	Diminution posologique pour sujets âgés ou insuffisant rénal recommandée	TOTAL
Benzodiazépines	NOCTAMIDE® (lormétazépam) 2mg	10 h (> pour son métabolite actif)	oui	1
Apparentés benzodiazépines	IMOVANE® (zopiclone) 7,5mg	5 h (4h30 et 7h30 pour ses 2 métabolites)	oui	1
	STILNOX® 10mg (zolpidem)	0,7 à 3,5h (en moyenne 2,4h)	recommandé pour les sujets âgés	1
Phénothiazines associées				
(+ carbamate)	MEPRONIZINE® (méprobamate+acéprométazine)	6 à 16 h	recommandé pour les sujets âgés	2
(+ benzodiazépine)	NOCTAN® 10mg (clorazépate dipotassique-acépromazine-acéprométazine)	30 à 150h (< pour son métabolite actif)	oui	2
TOTAL				7
	demi-vie courte (< 20 heures)			
	demi-vie longue (≥ 20 heures)			

Tableau XV : Temps 1/2 et adaptations posologiques à réaliser selon l'AMM, pour les hypnotiques prescrits

- Dans tous les cas la durée de prescription, limitée à 4 semaines, a bien été respectée.
- Pour 1 ordonnance la durée du traitement est au moins supérieure à 3 mois. Pour les 6 autres, la durée de traitement par hypnotique s'étend de 1 année à 24 années, durées de traitement nettement supérieure aux durées de traitement prévues par l'AMM de ces différentes spécialités.

- Adaptation posologique

Comme pour les anxiolytiques la plupart des BZD hypnotiques et les apparentés BZD nécessitent une diminution posologique (généralement de moitié) notamment pour les sujets âgés (de plus de 65ans) et les insuffisants rénaux. Au vu de l'âge des patients et des valeurs des clairances de la créatinine, **3 patients âgés respectivement de 66, 81 et 96 ans devraient bénéficier d'une diminution de la posologie de leur hypnotique prescrit à pleine dose.**

1 hypnotique a été prescrit à dose supra-thérapeutique : « NOCTRAN® 10mg, 1 comprimé et demi une demi heure avant le coucher », la dose maximale usuelle de l'AMM étant de 10mg par jour.

- Demi-Vie

40% des BZD et apparentés prescrits ont une demi vie longue et 60% une demi-vie courte.

Le NOCTRAN® représente 28.57% des hypnotiques prescrits. Ce produit est une association de trois molécules (deux neuroleptiques et une BZD) de demi-vie longue, comprise entre 30 et 150h. De plus ce produit est métabolisé en desméthyl diazépam, métabolite actif dont la demi-vie d'élimination est plus longue que la molécule mère.

Dans le cas de nos ordonnances ce produit a été prescrit chez deux patients jeunes, âgés respectivement de 45 et 59 ans.

La figure 19 ci-dessous quantifie les différentes interactions médicamenteuses retrouvées sur l'ensemble des ordonnances problématiques.

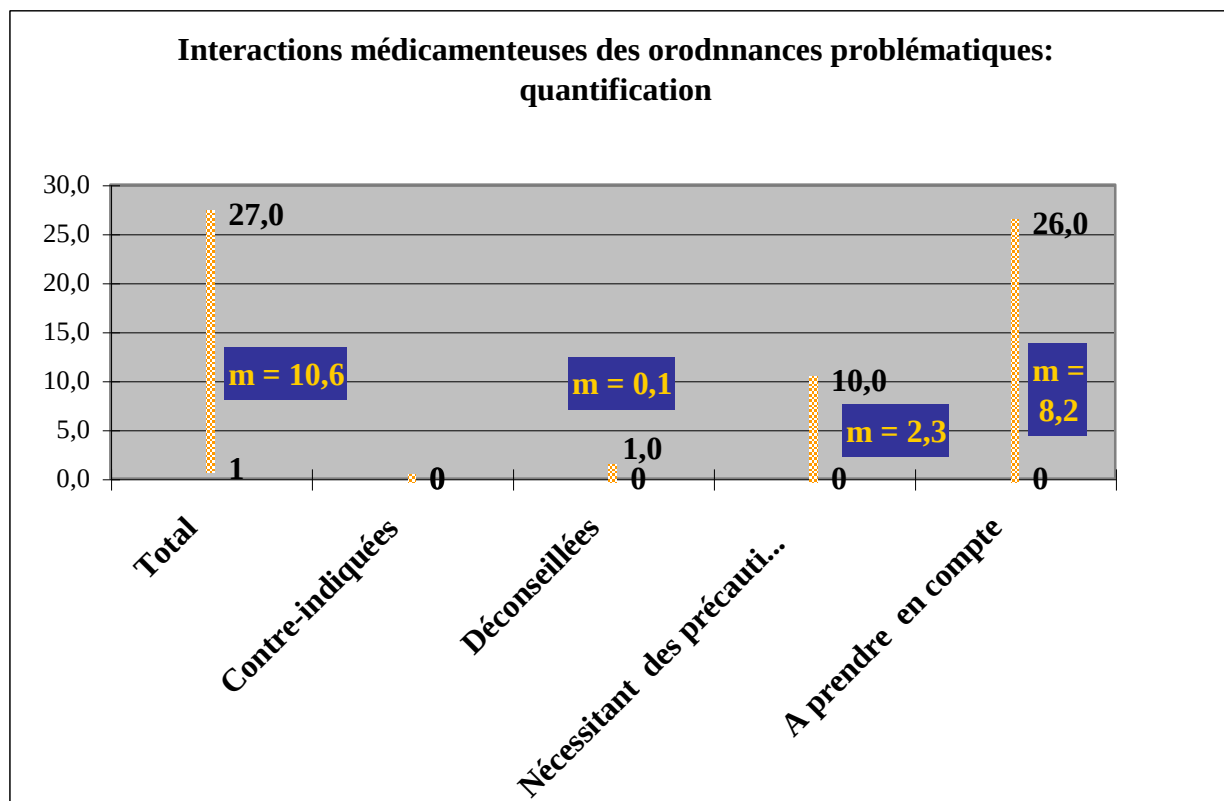


Figure 19 : Interactions médicamenteuses des ordonnances problématiques

Nous avons recensé 201 interactions médicamenteuses portant sur 3 niveaux d'associations à risques : déconseillé, nécessitant des précautions d'emploi et à prendre en compte. Le nombre total d'interactions par ordonnances s'étend de 1 à 27 interactions, avec un nombre total moyen d'interactions de 8,3 :

- Aucune interaction médicamenteuse n'est contre-indiquée.
- Seules 2 ordonnances présentent une interaction de type « déconseillée ». Il s'agit du même type d'interaction associant un Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARAII ou sartan) à un antagoniste de l'aldostérone (amiloride et spironolactone) exposant au risque d'une hyperkaliémie, notamment chez les insuffisants rénaux, comme cela est le cas pour un des patients concernés.

- La majorité des interactions retrouvées correspondent sinon à des interactions de type « Nécessitant des précautions d'emploi » et « A prendre en compte ».

91,5% des interactions sont des **interactions d'ordre pharmacodynamique**. Ces interactions impliquent les mécanismes d'action de 2 médicaments et notamment l'addition des actions pharmacologiques non désirées (effets indésirables). Les risques les plus fréquents étaient :

- **Le risque majoré de neurosédation (34,3%** des interactions), par addition d'effets dépresseurs du système nerveux central. Ceci contribue à altérer la vigilance, ce qui peut rendre dangereuse la conduite automobile et/ou être responsable de chutes, notamment chez les personnes âgées.
- **Le risque de dépression respiratoire (10%** des interactions) par association de benzodiazépines ou d'apparentés avec des morphiniques.
- **Le risque d'hypotension orthostatique (7,9%** des interactions) par addition d'effet hypotenseur.
- **Le risque de diminution de l'effet antihypertenseur (7%** des interactions) par rétention hydrosodée.
- **Le risque de convulsions (4%** des interactions) par addition de médicaments abaissant le seuil épileptogène.
- **Le risque d'apparition de syndrome sérotoninergique (3%** des interactions) par addition d'effets sérotoninergique.
- **Le risque d'hypotension et/ou d'insuffisance rénale aiguë (2,49%** des interactions) par addition d'effet hyponatrémiant lors de l'association d'un IEC ou d'un ARA II avec un diurétique thiazidique ou un diurétique de l'anse.

8.5% des interactions sont des interactions **pharmacocinétiques**. Ce type d'interaction correspond à la modification du profil pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme, élimination) d'une molécule A par une autre molécule B. Ceci traduit une modification de l'exposition systémique du patient au médicament A et/ou à ses métabolites et à l'observation de modifications de tous leurs effets thérapeutiques ou indésirables.

Parmi ces interactions on a recensé :

- 6 cas **d'antagonisme** : induction enzymatique du métabolisme d'une molécule A active par un inducteur enzymatique B (notamment le phénobarbital dans le cas de nos ordonnances), responsable d'une baisse de concentration de la molécule A.
- 2 cas de **compétition** entre AVK et fibrates ou AVK et hormone thyroïdienne pour la liaison aux protéines plasmatiques, entraînant une augmentation de la forme libre des AVK. Ceci nécessite un contrôle régulier de l'INR durant la durée de traitement par AVK.
- 1 cas de **potentialisation** : inhibition enzymatique du métabolisme d'une molécule A active par un inhibiteur B responsable d'une augmentation de concentration de la molécule A.
- 8 cas de **modification d'absorption** : les médicaments contenant du calcium, des sels de fer ou des antiacides interfèrent avec l'absorption des médicaments notamment les hormones thyroïdiennes, les biphosphonates et les neuroleptiques. Ceci nécessite d'espacer la prise des médicaments d'environ 2 heures. Aucun libellé de prescription ne précise cette notion.

C. Comparaison au groupe témoin

Comme nous l'avons déjà précisé, nous avons réalisé une comparaison du profil des ordonnances « problématiques » au profil des ordonnances témoins afin de voir si des caractéristiques particulières pouvaient être attribuées aux ordonnances « problématiques ».

Nombre moyen de médicaments par ordonnance témoin

Le nombre moyen de spécialités par ordonnance témoin est de **4,1** avec un minimum de 1 et un maximum de 9 (cf figure 20).

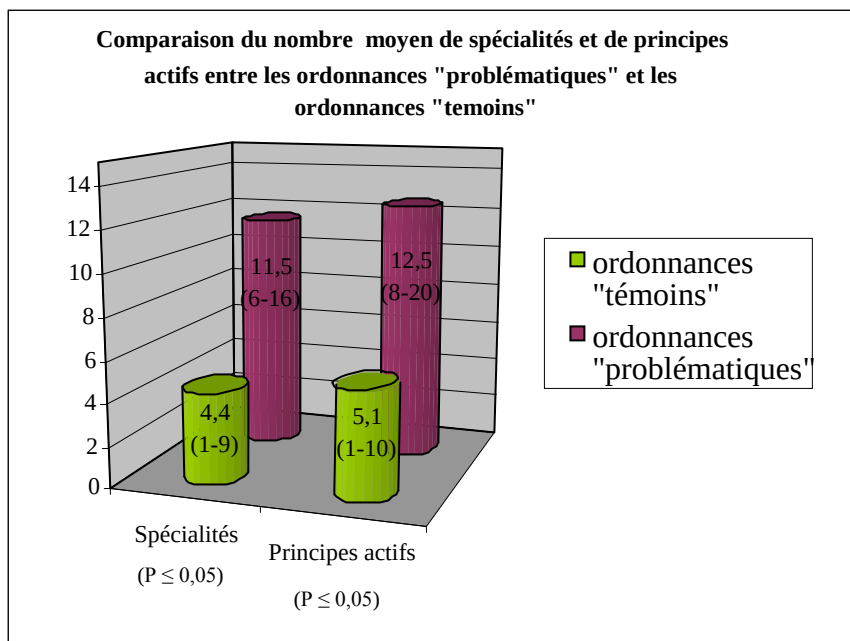


Figure 20 : Comparaison nombre moyen de spécialités et de principes actifs prescrits entre ordonnances témoins et ordonnances problématiques

Pour l'**analyse statistique** nous avons utilisé un **test non paramétrique**, considérant que le nombre moyen de médicaments ne suivait pas une loi Normale.

Nos deux échantillons E1 (nombre de médicaments par ordonnances « problématiques ») et E2 (nombre de médicaments par ordonnances témoins) **sont indépendants**.

Nos deux échantillons étant de petite taille, nous avons utilisé le **test de Mann et Whitney** pour la comparaison de nos moyennes expérimentales du nombre de spécialités et du nombre de principes actifs par ordonnance.

Le test statistique conclut qu'il existe une différence significative ($p \leq 0,05$) entre le nombre moyen de spécialités des ordonnances « problématiques » et le nombre moyen de spécialités des ordonnances témoins. Il en est de même pour le nombre de principes actifs.

Classes ATC

La figure 21 rapporte la distribution des classes ATC les plus prescrites sur les ordonnances témoins.

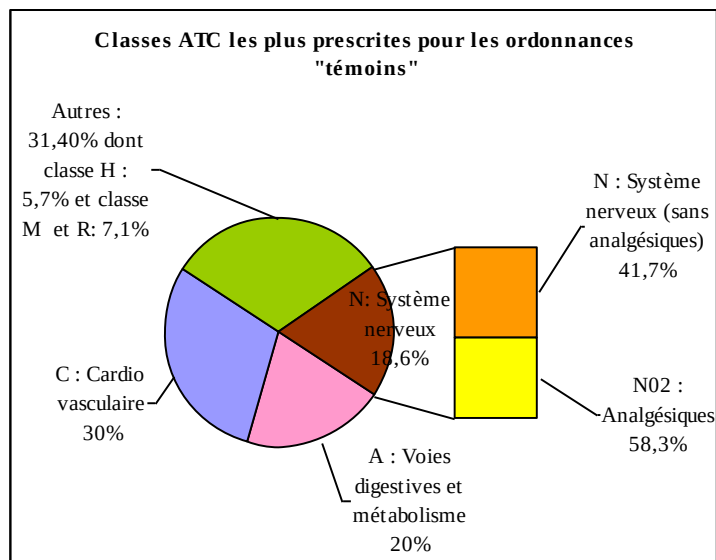


Figure 21 : Classes ATC les plus prescrites sur les ordonnances témoins

Pour **l'analyse statistique** nous avons voulu comparer les pourcentages des classes les plus prescrites en fonction du type d'ordonnance, cela revient à réaliser un test de dépendance entre les classes ATC les plus prescrites (A, C, N et Autres) et le type d'ordonnances (problématiques ou témoins).

Pour cela nous avons effectué un **test du χ^2 en travaillant avec le nombre de médicaments de la classe A, C, N et Autres pour les deux types d'ordonnances.**

Il y a dépendance ($p \leq 0,05$) entre les classes ATC et le type d'ordonnance.

Nous avons également effectué un test de Mann Whitney (au risque $\alpha = 5\%$) pour le nombre le nombre moyen par ordonnance de médicament de la classe A, C et N entre les ordonnances « problématiques » et les ordonnances témoins.

Le tableau XVI présente les résultats :

Classe ATC	Nombre moyen de spécialités ordonnances "problématiques"	Nombre moyen de spécialités ordonnances témoin	Résultat du test de Mann Whitney
Classe A	46	14	non significatif
Classe C	40	21	non significatif
Classe N	86	13	$p \leq 0,05$

Tableau XVI : Résultats du test de Mann Whitney effectué pour les classes ATC de type A, C et N

Il existe seulement une différence statistique ($p \leq 0,05$) entre le nombre moyen des médicaments de la classe ATC N « Système Nerveux » des ordonnances « problématiques » et celui des témoins.

Nombre d'interactions

Sur l'ensemble des ordonnances témoins nous avons retrouvé 70 interactions médicamenteuses portant sur 3 niveaux d'associations à risques. Une des interactions recensée était contre-indiquée. Le nombre total d'interactions par ordonnance s'étend de aucune à 3 interactions, avec un nombre total moyen d'interactions de 1,06.

Comme précédemment, pour l'analyse statistique nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann Whitney, considérant que le nombre moyen d'interactions par ordonnance ne suivait pas une loi Normale (tableau XVII).

Niveau	Nombre moyen d'IM ordonnances "problématiques"	Nombre moyen d'IM ordonnances témoin	Résultat du test de Mann Whitney
Total	10,6	1,06	$p \leq 0,05$
Contre-indiquées	0	0,06	Non Significatif
Déconseillées	0,1	0	Non Significatif
Nécessitant des précautions d'emploi	2,3	0,5	Non Significatif
A prendre en compte	8,2	0,5	$p \leq 0,05$

Tableau XVII : Comparaison du nombre total des interactions et de leur gravité sur chaque niveau d'interaction

Il existe une différence significative entre le nombre moyen d'interactions médicamenteuses des ordonnances « problématiques » et celui des ordonnances témoins. Cette différence significative correspond aux seules IM du niveau de gravité le plus faible « à prendre en compte ».

TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION DE NOS RÉSULTATS

I. ORIGINALITÉS ET LIMITES DE L'ÉTUDE "HOMAGE"

A. Originalité de l'étude

1) Critère choisi

Le critère de sélection des ordonnances est subjectif et très large, à savoir une ordonnance dont les médecins généralistes « n'étaient pas fiers », et finalement nous avons recueilli un ensemble d'ordonnances comportant sensiblement les mêmes caractéristiques :

- *Premièrement*, toutes les ordonnances « problématiques » concernent des **patients polypathologiques d'âge > 65 ans (étendue : 33 ans – 96 ans)**.

- *Deuxièmement*, elles possèdent un nombre important de médicaments, en nombre moyen significativement plus important que les ordonnances témoins (11.5 vs 4.4, $p \leq 0.05$).

- *Troisièmement*, le nombre moyen des médicaments de la classe ATC N du système nerveux central (SNC) est significativement plus important pour les ordonnances « problématiques » que pour les témoins ($p \leq 0.05$), plusieurs d'entre eux étant des médicaments d'index thérapeutique étroit. Les classes des BZD anxiolytiques et des hypnotiques sont majoritairement représentées et toutes ces molécules sont prescrites au long cours.

2) Démarche volontaire

Une autre des originalités de cette étude vient de la **démarche volontaire** des médecins généralistes. En effet ce sont eux qui, suite à leur réunion du 12 octobre 2007 portant sur les ordonnances dont « ils ne sont pas fiers », se sont tournés vers le Service de Pharmacologie Clinique. Ils ont ainsi voulu collaborer pour obtenir une analyse descriptive de leurs ordonnances et voir si leurs problèmes étaient d'ordre pharmacologique afin d'améliorer leurs prescriptions. Cette démarche est très courageuse de leur part car ils acceptent ainsi de remettre en cause leurs prescriptions. Elle est différente de celle des études réalisées, notamment par les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM), à partir d'un grand nombre d'ordonnances, enregistrées dans des bases de données. En 1999, l'URCAM de Haute Normandie a ainsi analysé la prescription médicamenteuse chez les

personnes âgées de plus de 65 ans à partir de 989 dossiers de patients, représentant 1579 ordonnances ⁵⁹. Une autre étude sur les médicaments et les personnes âgées de plus de 65 ans, a été menée en Pays de Loire en 2006. Il s'agissait d'une réflexion commune entre médecins généralistes et médecins conseils de l'Assurance Maladie dans le cadre de l'EPP. Dans cette étude le critère choisi était bien précis car chaque participant devait sélectionner 3 ordonnances comportant au moins 10 médicaments parmi ses patients de plus de 65 ans ⁶⁰.

3) Outil pédagogique

La méthodologie mise en place pour effectuer l'analyse pharmacologique peut sembler avoir été relativement lourde à réaliser. Mais nous avons voulu que ce travail soit un véritable outil pédagogique pour les 5 étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire (5^{ème} AHU) ayant réalisé les analyses pharmacologiques. S'orientant tous vers une carrière officinale, l'objectif de formation était de leur faire acquérir une véritable démarche d'analyse pharmacologique, en partant des données des RCP des médicaments et d'autres outils de référence. D'un point de vue pratique, il s'agissait aussi pour eux notamment de savoir repérer sur ce type d'ordonnance, les médicaments à index thérapeutique étroit et les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques ; ces notions étant indispensables à acquérir en tant que futurs pharmaciens d'officine.

Afin d'évaluer leur satisfaction à avoir participé à cette étude nous leur avons proposé, à la fin du travail, de remplir un questionnaire. **Tous les étudiants étaient satisfaits d'avoir participé à cette étude d'analyse d'ordonnances et tous ont trouvé cette démarche très intéressante. Pour tous, cette analyse de terrain leur a permis de renforcer leurs connaissances pharmacologiques et de leur faire découvrir de nouveaux outils de référence tels que les recommandations professionnelles de bonne pratique.**

Cette démarche d'analyse leur permettra à l'avenir, en tant que pharmacien d'officine, de savoir rapidement analyser une ordonnance et de pouvoir apporter des arguments aux médecins prescripteurs. Ce travail leur a permis aussi de mieux comprendre les problèmes de prescription auxquels pouvaient être confrontés les médecins généralistes.

B. Limites de l'étude

Une limite de notre étude est la taille de l'échantillon. En effet nous n'avons analysé que 19 ordonnances. Mais le taux de participation des médecins est important : **13 médecins généralistes ont participé à l'étude**. Chaque médecin nous a donc fait parvenir au moins 1 ordonnance, ou 2 voire 3 pour certains. Afin d'obtenir des données complètes nous leur avons demandé de remplir un questionnaire. Ils devaient aussi nous fournir une ordonnance témoin, appariée sur l'ordonnance problématique, afin que nous puissions en faire une comparaison. La transmission d'une ordonnance leur demandait donc une participation active, ce qui peut expliquer que nous ayons reçu seulement 19 ordonnances.

Cette taille d'échantillon peut représenter une limite dans notre analyse car un tel effectif ne nous permet pas d'obtenir un échantillonnage représentatif de l'ensemble des prescriptions, mais il s'agissait pour nous d'une analyse descriptive de terrain, dans le but d'aider des médecins généralistes à améliorer leurs prescriptions.

II. CARACTÉRISTIQUES DES ORDONNANCES «PROBLÉMATIQUES»

A. Caractéristiques pharmacologiques

1) Nombre important de médicaments par ordonnance

Un des problèmes mis en évidence est le nombre de médicaments par ordonnance. En effet dans beaucoup d'études, la consommation moyenne des médicaments se situe aux alentours de cinq :

- En 1999, dans l'étude de l'URCAM de Haute Normandie, réalisée sur 1579 ordonnances, le nombre moyen de médicaments par ordonnance était de 3,6⁵⁹.
- Cette même année, une étude menée dans la région Languedoc-Roussillon sur l'analyse de la prescription médicamenteuse chez les plus de 65 ans, a retrouvé un nombre moyen de médicaments par ordonnance de 4,38 chez les femmes et de 5,7 chez les hommes⁶¹.
- Dans l'étude PAQUID de 2000 sur une cohorte de 3777 sujets vivant à domicile, âgés de 65 ans et plus (âge moyen de 75,4 ans), le nombre moyen de médicaments par personne était de 4,06⁶².

Le nombre de médicaments dans notre étude est plus élevé. Le caractère **polypathologique** des patients des ordonnances « problématiques » peut expliquer cette polymédication. D'autres raisons peuvent s'ajouter comme les facteurs culturels du patient, la relation médecin/patient, l'entourage.

2) Nombre important d'interactions médicamenteuses

Le nombre important de médicaments explique le nombre significativement plus important d'Interactions Médicamenteuses (IM) sur les ordonnances « problématique » que sur les ordonnances témoins (10,6 versus 1,06, $p \leq 0,05$). Une étude sur la polymédication des personnes âgées de 65 ans, réalisée en octobre 2000 par l'URCAM Provence Alpes Côte d'Azur, rapporte la même constatation : 3,9% de la population cible a été exposée au mois une fois au risque d'IM. Ces patients consommaient deux fois plus de médicaments que les patients non exposés au risque (11,7 +/- 0,2 vs 6,9 +/- 0,3) ⁶³.

Dans notre analyse les différentes IM ont été étudiées une à une. Elles ne sont pas caractérisées par leur gravité mais par l'accumulation d'IM « à prendre en compte » évoluant vers un même effet pharmacologique ; le risque principal est celui d'une sédation centrale et/ou respiratoire et d'une altération de la vigilance. Dans l'étude, menée en haute Normandie par l'URCAM en 1999, sur les risques d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses présentes sur les prescriptions de personnes âgées de plus de 65 ans, le risque de sédation arrive également en tête. Puis viennent le risque d'effets indésirables cardiaques et celui d'hyperkaliémie.

3) Classes de médicaments prescrits les plus souvent répertoriées

Pour ce qui est des classes des médicaments les plus prescrites, les résultats observés pour l'ensemble des nos ordonnances « problématiques » se rapprochent des pourcentages de la littérature : dans l'Enquête Santé et Protection Sociale de 2000 les médicaments à visée cardiovasculaire (classe C) arrivent en tête des prescriptions (51%), suivi des médicaments de la classe ATC N (21%) et des médicaments concernant la classe ATC A (17%) ⁶⁴.

Le nombre moyen de médicaments du SNC est significativement plus élevé sur les ordonnances « problématiques » que sur les ordonnances témoins, soulevant ainsi plusieurs problèmes :

- **l'association de plusieurs médicaments dépresseurs du SNC sur la même ordonnance** : en effet la majorité des ordonnances associent plusieurs molécules dépresseurs du SNC (exemple d'association : antidépresseur + benzodiazépine + anticonvulsivant + analgésique opioïde) exposant au risque de dépression du SNC, ce qui peut avoir un impact notamment sur les fonctions cognitives, l'équilibre, la vigilance et la pression artérielle. Ceci rejoint le résultat de l'analyse des IM, dans laquelle le risque de neurosédation est principalement rapporté.

- **la durée de traitement non respectée pour les classes des BZD anxiolytiques et les hypnotiques** : elles sont prescrites avec des durées de traitement parfois très longues, de 3 mois à plus de 10 ans. Une étude menée par Klein et al, auprès de 50 médecins généralistes de Meurthe-et-Moselle, rejoint cette constatation. Un patient sur quatre consommait deux psychotropes ou plus et 68,7% de leurs patients consommaient un hypnotique depuis plus d'un an ⁶⁵.

Concernant les benzodiazépines, beaucoup d'études ont montré également une surprescription de ces médicaments. Cette consommation semble prédominer chez les femmes et contrairement aux recommandations, elle se fait toujours au long cours ⁶⁶.

Les raisons de cette importante consommation de psychotropes sont multiples : solitude, ennui, diminution des capacités et de l'autonomie, générant des syndromes anxio-dépressifs. A cela peut s'ajouter **une réelle dépendance aux médicaments psychotropes**. Cette notion de dépendance a été revendiquée sur plusieurs des questionnaires de nos médecins généralistes et récemment, plusieurs études ont mis en évidence une dépendance aux BZD et apparenté :

- En 2007, des données de la Caisse d'Assurance Maladie des Bouches du Rhône rapportent que 125 patients soit 0,16% de la population exposée au zolpidem prenaient 3 à 79 comprimés par jour. Les patients avaient consulté en moyenne 8 médecins pour obtenir ces prescriptions et s'étaient rendus en moyenne dans 10 pharmacies pour en obtenir la délivrance ⁶⁷.

- En avril 2008 ont été publiés les résultats d'une étude prospective, menée par un réseau de pharmacien d'officine des Pays de la Loire, concernant l'évaluation clinique de la

dépendance aux BZD ou apparentés dans une population ambulatoire de sujets âgés de 65 ans ou plus, consommant chroniquement ces molécules : sur 186 patients, 35,2% des sujets sont diagnostiqués dépendants (selon les critères du DSM-IV). Le bromazépam, le lorazépam, le zopiclone et le zolpidem représentaient ¾ des prescriptions. Il existe des associations de BZD chez 20,5% des sujets et les posologies prises sont supérieures aux posologies recommandées pour 30% des patients ⁶⁸.

La reconnaissance d'une pharmacodépendance permettra de conditionner les modalités de prise en charge et les chances de réussite de l'arrêt de ces molécules. **En effet se pose la réelle difficulté de l'arrêt de ces traitements**, car tout consommateur chronique de BZD est exposé, en cas d'arrêt brutal accidentel ou non, à un **risque de syndrome de sevrage**.

En octobre 2007 pour aider les médecins dans cette démarche la HAS a diffusé une recommandation professionnelle intitulée « modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le sujet âgé » ⁶⁹.

- **la prescription de BZD hypnotiques et anxiolytiques à temps de demi-vie longue :** sur les 9 patients pour lesquels une BZD de temps de demi-vie ≥ 20 heures a été prescrite, 55,6% d'entre eux sont polymédiqués et d'âge supérieur à 65 ans. Dans l'étude de l'URCAM de Haute Normandie réalisée sur 1579 ordonnances, 30% des BZD hypnotiques et 42,8% des BZD anxiolytiques avaient un temps de demi-vie ≥ 20 heures ⁵⁹. Or la HAS rappelle que chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique, on privilégiera les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif.

- **la prescription du méprobamate :** 3 des ordonnances « problématiques » comportent de l'EQUANIL® (méprobamate), 2 pour la prise en charge d'un état d'anxiété et 1 pour des troubles du comportement (indications hors AMM).

Le méprobamate est un psychotrope de la famille des carbamates qui possède des propriétés hypnotiques et sédatives. Auparavant l'EQUANIL®, sous sa forme orale, était commercialisé pour les indications suivantes : « anxiété, anxiété sévère, en particulier prémédication, contractures douloureuses réflexes ». Mais depuis 2006 l'EQUANIL® possède seulement une indication dans l'aide au sevrage alcoolique. Cette molécule d'index thérapeutique étroit exerce un effet inducteur enzymatique à l'origine de nombreuses interactions. Dans l'anxiété, des alternatives thérapeutiques (médicamenteuse ou non) existent.

En cas d'intoxication médicamenteuse volontaire par du méprobamate, l'évolution peut être fatale car il n'existe aucun antidote pour cette molécule.

Le méprobamate est également présent dans d'autres spécialités commercialisées en France comme la MEPRONIZINE® (acépromazine+méprobamate), indiquée dans l'insomnie. Dans cette indication, d'autres thérapeutiques comme les BZD et apparentés sont à privilégier du fait du profil du méprobamate. On peut donc se demander si cette molécule a encore sa place dans l'arsenal thérapeutique ?

4) Imprécisions de prescription

Quelques imprécisions dans la prescription du nom de spécialité, du dosage, et de la posologie de certains médicaments ont été relevées lors de notre analyse. Celles-ci peuvent conduire à un risque de sous dosage ou de surdosage pouvant, dans certains cas, être responsable d'un effet pharmacologique non souhaité.

Avec l'arrivée, ces dernières années, des logiciels informatiques de prescription, il convient de veiller au bon paramétrage du logiciel afin d'éviter ces imprécisions.

B. Caractéristiques concernant les patients

L'analyse des ordonnances « problématiques » et des questionnaires des médecins nous permet de dégager les facteurs de risque des patients concernés.

1) Surconsommations liées au vieillissement

L'ensemble de nos patients n'est pas très âgé, l'âge moyen étant de 68,5ans. Mais avec l'âge augmente la morbidité qui porte essentiellement sur des pathologies cardio-vasculaires, neuropsychiatriques, de l'appareil digestif, de l'appareil ostéo-articulaire. Il s'agit le plus souvent de pathologies chroniques qui conduisent à la prescription de médicaments et à l'automédication, parfois méconnue du médecin prescripteur.

Cette situation est génératrice de plaintes diverses de la part des patients, conduisant à la multiplication des consultations (spécialistes ou médecins généralistes), ce qui augmente ainsi le risque de multiplier les traitements polysymptomatiques (antalgiques, anxiolytiques, AINS, ...). Rappelons qu'au vu des questionnaires, 72,2% des ordonnances « problématiques » comportent au moins un médicament initié par un autre médecin (spécialiste ou généraliste).

2) Manque de données chez le sujet âgé

Lors de notre travail d'analyse pharmacologique nous avons pu nous apercevoir que certains RCP ne précisent pas toujours les adaptations posologiques et le rythme des prises en fonction de l'âge. Ceci représente un risque, notamment pour les médicaments d'index thérapeutique étroit. D'autre part, les patients de plus de 65 ans sont peu nombreux dans les essais alors qu'ils possèdent une plus grande prévalence de maladies. Dans les essais de phase III les âges avancés et très avancés sont souvent un facteur de non inclusion car de tels patients constituent un groupe hétérogène présentant des comorbidités avec des traitements associés susceptibles d'être à l'origine d'IM. Ainsi donc sont recrutés dans les essais pré-AMM des patients peu représentatifs de la future population des utilisateurs. En 2000 il a été émis des recommandations sur le type d'études à effectuer pour l'obtention de l'AMM ⁷⁰ :

- Des études pharmacocinétiques sont préconisées pour déterminer si les constantes pharmacocinétiques des sujets âgés diffèrent ou non de celles des sujets jeunes et en prévoir les conséquences ;
- Des études pharmacodynamiques dose-réponse en fonction de l'âge sont recommandées notamment dans le cas des médicaments psychotropes ;
- Des études de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique permettront de justifier les choix de dose et les adaptations posologiques en rapport avec l'âge. Dans les études de phase III, dans des pathologies touchant – mais non exclusivement – les personnes âgées, un recrutement minimum de 100 patients de plus de 65 ans est considéré comme indispensable par les agences ⁷¹. Cette inclusion permettrait ainsi la détection de différences non négligeables de réponse aux médicaments entre les sujets jeunes et âgés. C'est aussi le minimum requis pour permettre d'apprécier la tolérance et de dénombrer les effets indésirables les plus fréquents dans ce groupe à risque. Dans les pathologies essentiellement gériatriques, la majorité des patients inclus devraient être des patients âgés et très âgés conformément aux données épidémiologiques de la maladie ciblée, ce qui est en pratique impossible.

3) Chronicité des pathologies

La chronicité des pathologies pose le problème d'une nécessaire remise en question du traitement médicamenteux. En effet bien souvent les médecins généralistes ont instauré un traitement médicamenteux à leurs patients atteints de pathologies chroniques et ce traitement est renouvelé périodiquement. Mais l'état clinique des patients âgés est souvent instable.

Même si le médecin connaît bien son patient il faut éviter le renouvellement systématique. Il est en effet indispensable à chaque renouvellement d'ordonnance d'évaluer le terrain du patient et ses réelles capacités physiologiques. Il convient aussi de lister l'ensemble des médicaments, y compris en automédication puis de se poser la question de leur efficacité et de leur tolérance. Si nécessaire, il faut oser modifier la thérapeutique et déprescrire notamment les médicaments à visée symptomatique ou à l'origine d'effets indésirables ⁶⁶. Afin d'optimiser au mieux le volume du traitement médicamenteux, le médecin généraliste devra prendre en compte le S.M.R de chaque médicament prescrit et s'interroger sur l'utilité de médicaments de SMR insuffisant, non prioritaire sur une ordonnance déjà longue.

A chaque consultation, une évaluation du patient est donc nécessaire et une remise en question de son traitement médicamenteux doit être réalisée. Tully, dans son article, rejoint cette idée : pour lui la solution est de mettre en place une stratégie pour rediscuter systématiquement le traitement ⁷².

III. ANALYSE ET PRÉVENTION DU PRINCIPAL RISQUE RÉPERTORIÉ, LA IATROGÉNIE LIÉE A LA POLYMÉDICATION

La polymédication, caractéristique principale de nos ordonnances « problématiques », favorise les interactions médicamenteuses pouvant se traduire par des effets indésirables cliniques.

La polymédication est le facteur principal de **risque de iatrogénie médicamenteuse**. Cette problématique, décrite par plusieurs études régionales, nationales et internationales n'est pas nouvelle mais toujours d'actualité : une étude française récente a en effet montré que parmi les consultations d'urgence des patients de plus de 70 ans ayant pour motif un effet indésirable médicamenteux, 32% concernaient des patients consommant plus de dix médicaments ⁷³.

A. Définition de la iatrogénie médicamenteuse

Il existe plusieurs définitions de la iatrogénie médicamenteuse mais celle qui semble la plus reconnue et qui prédomine est la définition publiée du dictionnaire de pharmacopépidémiologie ⁷⁴ :

« La iatrogénie médicamenteuse recouvre l'ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, des médicaments prescrits ou utilisés en automédication. Son champ est donc plus large que celui des seuls effets indésirables (attendus ou inattendus) puisqu'il inclut également l'inefficacité avérée d'un traitement inadapté, les effets induits par le contexte de la prescription (effet nocebo) et l'induction d'un état de dépendance ».

Le champ de la iatrogénie médicamenteuse regroupe les effets indésirables ou risques d'effets indésirables et les accidents ou risques d'accidents liés à une erreur lors de l'utilisation du médicament.

B. Facteurs de risque de la iatrogénie médicamenteuse

Ils peuvent être liés à l'âge, à une mauvaise utilisation des médicaments et aux médicaments eux-mêmes ⁷⁴.

1) Le vieillissement

Le vieillissement est responsable d'un certain nombre de modifications physiologiques, susceptibles de modifier la pharmacologie des médicaments et d'en aggraver les risques. Il en résulte, principalement, des modifications pharmacocinétiques des médicaments dues aux altérations des fonctions rénales et hépatiques, aux variations des volumes de distribution et à la diminution de la fixation protéine des médicaments (dénutrition, hypoalbuminémie). Des modifications pharmacodynamiques peuvent également être observées avec notamment une augmentation de la sensibilité du système nerveux central des personnes âgées aux psychotropes sédatifs.

2) L'automédication

L'automédication consiste à se soigner sans l'aide d'un médecin ou d'un pharmacien, soit avec des médicaments provenant d'un traitement précédent, soit avec des médicaments achetés sans ordonnance en officine.

Le Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines, autorise la mise à disposition de certains médicaments devant le comptoir des pharmacies, en accès direct, dans un espace spécialement dédié à cet effet. L'Afssaps et le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens ont produit conjointement un ensemble de documents d'information, notamment brochures « Bien vous soigner » et « Carte mémo » sur le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine, afin de garantir la sécurité sanitaire, la sécurité des

patients et réduire le risque de iatrogénie médicamenteuse ⁷⁵. Avec ce nouveau décret le pharmacien doit renforcer son rôle d'information et de prévention du risque de iatrogénie médicamenteuse. Dans cet objectif des aides sont mises à leur disposition sur le site de l'Afssaps ⁷⁵.

3) Une mauvaise observance

Celle-ci est définie comme le non-respect du traitement prescrit dans sa posologie et sa durée. Le nombre de médicaments est un facteur intervenant dans la mauvaise observance : en effet plus le nombre de médicaments est grand et plus le patient présente des difficultés à suivre son traitement (risque de confusion entre les médicaments, entre les prises, ...).

Les motifs invoqués par les personnes âgées pour expliquer l'inobservance sont la peur de l'accoutumance, l'oubli de l'heure de prise, la survenue d'effets indésirables, le manque d'information ou les résultats insatisfaisants du traitement. Ce risque de non-observance peut être accru par l'isolement. Le patient doit donc être informé par les professionnels de santé qui l'entourent afin de comprendre l'objectif du traitement et les modalités de prise des médicaments.

C. Risques d'une polymédication générant des effets iatrogènes

Les trois principaux risques de la polymédication sont ⁷³ :

- La majoration du risque d'IM.
- Le non-rattachement d'un symptôme à l'effet indésirable d'un médicament prescrit.
- Le cumul, voire la potentialisation, des effets indésirables : l'odds ratio d'un effet indésirable augmente de 2,7, avec deux ou trois médicaments par ordonnances, à 13,7 si plus de six médicaments sont présents ⁷⁶.

D. Prévention de la iatrogénie médicamenteuse en médecine libérale

1) Contexte réglementaire

Une estimation réalisée en 1998 à partir des données des centres régionaux de pharmacovigilance, a rapporté que 6 à 12% des hospitalisations publiques étaient dues à un événement iatrogène médicamenteux ⁷⁷. La iatrogénie médicamenteuse est donc devenue un enjeu de santé publique majeur. Le rapport d'objectifs de santé publique, annexé à la loi n°2004-806 de la santé publique du 9 Août 2004, détermine notamment comme objectif la

réduction de la fréquence des événements iatrogènes médicamenteux ; le but est de réduire le nombre d'hospitalisation pour cause d'iatrogénie de 130000 par an à moins de 90000 d'ici à 2008. Une réduction de la fréquence des prescriptions inadaptées chez les personnes âgées constitue également un objectif de cette loi.

2) Aides concrètes

Tout d'abord, pour faciliter l'action du médecin généraliste vers ces objectifs, plusieurs supports ont été publiés depuis 2005 :

- **« Prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé »** : cette mise au point de l'Afssaps de juin 2005 donne des recommandations simples, généralistes, mais aussi spécifiques à huit classes médicamenteuses⁷⁸.
- **« Prescrire chez le sujet âgé – Evaluation et amélioration des pratiques »** : publiée par la HAS en 2006, cette fiche pragmatique aide les prescripteurs à gérer au mieux le risque iatrogénique, à favoriser l'observance et à éviter les prescriptions inutiles⁷⁹.
- **« Mémobenzo »** : ce document élaboré en concertation avec la HAS et diffusé en août 2006 par l'Assurance maladie facilite le choix d'une BZD chez le sujet âgé⁸⁰.

Inscrite dans la réforme de l'assurance maladie d'août 2004, la mise en place du médecin traitant, effective depuis le 1er janvier 2006, permet désormais une plus grande coordination des soins. Le médecin généraliste possède une meilleure vision globale des médicaments du patient polypathologique et peut ainsi mieux prévenir le risque iatrogénique.

Enfin les patients sont plus réceptifs aux risques iatrogènes : une enquête récente montre que 66% des patients estiment qu'il existe un risque particulier quand on prend plusieurs médicaments en même temps⁸². Cette nouvelle perception des patients est donc plus favorable à l'optimisation et à la rationalisation du traitement médicamenteux.

CONCLUSION

Aujourd'hui en France les quatre cinquièmes des médicaments sont prescrits par les médecins généralistes. Ils utilisent une large gamme de médicaments chez des patients bien souvent différents de ceux inclus dans les essais cliniques avant la commercialisation, et ce sur une durée généralement bien plus longue. Le médecin généraliste doit faire face au problème de la multiprescription, de l'automédication. Il doit surveiller également la consommation médicamenteuse de ses patients, connaître le risque d'effets indésirables et les imputer éventuellement aux prescriptions. Il doit, de plus, veiller à éviter toute erreur de prescription, malgré des données parfois insuffisamment précises dans les RCP des médicaments.

La pharmacologie clinique, discipline médicale « carrefour » exerce des compétences pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques pour améliorer l'usage rationnel des médicaments. Sa consultation par les praticiens hospitaliers ou de ville constitue une aide à la prescription médicale ⁸¹.

Dans ce cadre, une collaboration entre les médecins généralistes d'une association de FMC de Loire Atlantique et le Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes a vu le jour, à travers l'étude HOMAGE. Cette étude, réalisée à la demande des médecins, fait suite à une réunion de FMC organisée sur le thème « ces ordonnances qui nous posent problème, dont nous ne sommes pas fiers ». L'objectif de cette étude était d'analyser et d'identifier les problèmes rencontrés sur ces ordonnances, afin que les médecins puissent améliorer leurs prescriptions.

Les 19 ordonnances transmises par les médecins généralistes concernaient toutes des patients chroniques polypathologiques d'âge moyen de 68,5 ans. Notre analyse pharmacologique a mis en évidence que le nombre moyen de médicaments des ordonnances « problématiques » était significativement plus important que celui des ordonnances témoins (11,5 vs 4,4, $p \leq 0,05$), et responsable d'un nombre d'Interactions Médicamenteuses significativement plus important (10,6 versus 1,06, $p \leq 0,05$). De plus, les problèmes ressentis par les médecins généralistes pouvaient, en partie, être expliqués par le fait que la classe ATC du Système Nerveux Central s'avère être la classe médicamenteuse la plus prescrite sur les ordonnances « problématiques ». La prescription des psychotropes est complexe, nous retrouvons ici deux aspects fréquemment évoqués par les praticiens : l'association de

plusieurs molécules dépresseurs du SNC, la prescription des BZD : type de BZD à prescrire, durée de prescription des BZD, modalités d'arrêt et notion de dépendance à ces BZD. Au vu des résultats de cette analyse, deux séances d'EPP sur le thème de la prescription des BZD ont été programmées par l'Association des médecins généralistes pour l'année de FMC à venir.

Une synthèse de nos résultats a été présentée à l'ensemble des médecins. L'impact sur les pratiques professionnelles dans leur exercice à venir reste à vérifier.

Comme l'ont déjà montré de nombreuses études, le risque principal de la polymédication est la iatrogénie médicamenteuse, notion connue et toujours d'actualité, responsable d'environ 130000 hospitalisations par an. Ce travail objective la nécessité d'une remise en question du traitement médicamenteux du patient chronique à chaque renouvellement de prescription. Des audits de qualité de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé polypathologique doivent être organisés.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹. JL. Montastruc, O. Rascol. Pharmacologie Clinique (page 1- 4).
URL : www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/pharmaco_medgle_PDF.pdf, consultée le 05/09/2008.
- ². LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Le médicament, définition. »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=95&id_article=376, consultée le 29/03/2008.
- ³. LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Innovation : comment les médicaments sont-ils découverts? »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=95&id_article=386, consultée le 29 /03/2008.
- ⁴. LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Les entreprises de l'industrie pharmaceutique »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=101&id_article=394, consultée le 26/06/2008.
- ⁵. INSERM « La réalité de l'impact de l'Inserm dans la recherche biomédicale Européenne », Septembre 2005.
URL : www.eva.inserm.fr/Bibliometrie/EtudeImpactInserm/Impact_Inserm.pdf, consultée le 18/07/2008.
- ⁶. C. Caulin - 2006 - Développement d'un médicament - dans - ESSAIS CLINIQUES Théorie, Pratique et Critique - G. Bouvenot, M. Vray - Chapitre I - 462 pages - Editions Médecine-Sciences Flammarion, 4^{ème} édition.
- ⁷. La dose létale 50. Encyclopédie wikipédia,
URL : http://fr.wikipedia.org/wiki/Dose_1%C3%A9tale_50, consultée le 18/07/2008.
- ⁸. Loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
URL : www.legifrance.gouv.fr, consultée le 26/06/2008.
- ⁹. LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Essais cliniques : enjeu, étapes et réglementation (loi Huriet, loi de santé publique du 9 août 2004) »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=91&id_article=310, consultée le 03/07/2008.
- ¹⁰. Guideline for Clinical Practice, Step5, note for guidance on good clinical practice (CPMP/ICH/135/95), European Medicines Agency, 2002.
URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
- ¹¹. Le Rapport annuel 2007 de l'Afssaps.
- ¹². La Revue Prescrire (2004) - Europe et Médicament : le succès obtenu par les citoyens - **24** (252) : 542 - 548.
- ¹³. B. Bouhanick *et al.* (15 janvier 2008) - Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses - La Revue du Praticien - **58** : 97 - 105.
- ¹⁴. HAS. Présentation de la HAS,
URL : <http://www.has-sante.fr>, consultée le 18/07/2008.
- ¹⁵. G. Bouvenot (2006) - Service médical rendu des médicaments - Revue du Rhumatisme - **73** (5) : 409 - 412.
- ¹⁶. Décret n° 2007-1937 du 26 décembre 2007 relatif à l'application de la franchise prévue au III de l'article L. 322-2 du code de la sécurité sociale.
- ¹⁷. LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Accord cadre ville »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/article.asp?id_sous_rubrique=100&id_article=534, consultée le 20/07/2008.

- ¹⁸. A. Castot (19 janvier 2007) - Plans de gestion des risques (PGR) : des enjeux à la mise en application - Les matinées de la Presse de l'Afssaps.
URL : http://afssaps.sante.fr/pdf/1/fiche_presse_pgr.pdf, consultée le 18/07/2008.
- ¹⁹. Massol *et al.* (2007) - Comment anticiper l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments - Thérapie - **62** (5) : 417- 425.
- ²⁰. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance.
URL : www.legifrance.gouv.fr, consultée le 18/07/2008.
- ²¹. Begaud *et al.* (1985) - Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments - Thérapie - **40** : 111-118.
- ²². JL. Montastruc *et al.* (2006) - La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux : intérêt, fonctionnement et méthodes - Revue du rhumatisme - **73** : 1021 - 1024.
- ²³. ML. Gourlay (18 septembre 2007) - La contrôle de la publicité des médicaments pour favoriser le bon usage - Les matinées de la Presse de l'Afssaps.
URL : http://afssaps.sante.fr/pdf/1/fiche-presse-contrôle_pub_med.pdf, consultée le 18/07/2008.
- ²⁴. Code de Déontologie Médicale figurant dans le Code de la Santé Publique sous les numéros R.4127-1 à R.4127-112 (*mise à jour du 14 déc. 2006*), consulté le 28 juillet 2008 sur le site du conseil de l'ordre des médecins : www.conseil-national.medecin.fr.
- ²⁵. Code de la Sécurité Sociale, version consolidée au 19 juillet 2008, consultée le 28/07/2008 sur le site legifrance : www.legifrance.gouv.fr.
- ²⁶. Rapport IPSOS Santé pour la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (février 2005) - Les Européens, les médicaments et le rapport à l'ordonnance : synthèse générale.
URL : www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Le_rapport_des_Francais_et_des_Europeens.pdf, consultée le 18/07/2008.
- ²⁷. K. Holloway & T. Green (2004) - Les comités pharmaceutiques et thérapeutiques. Guide pratique. - OMS - 160 pages.
URL : <http://www.who.int/medicinedocs/fr/d/Js6173f/#Js6173f>
- ²⁸. Gallois *et al.* (2007) - Prescription médicamenteuse : un acte sous influences – Médecine - **3** (10) : 456-461.
- ²⁹. RL. Kravitz *et al.* (2005) - Influence of patients' request for direct-to-consumer advertised antidepressants: a randomized controlled trial - JAMA - **293**:1995 - 2002.
- ³⁰. Doumenc M. *et al.* (1994) - Que perçoit le médecin de l'attente de son patient ? - La Revue du Praticien. Med. Gen - **7** (260) : 41 - 48.
- ³¹. Lemasson *et al.* (2006) - Comment le médecin perçoit-il sa prise en compte des préoccupations du patient ? Une étude qualitative en soins primaires en Aquitaine : 38 - 42.
- ³². LEEM : LEs Entreprises du Médicament « Charte de la visite médicale »,
URL : http://www.leem.org/htm/themes/dossier.asp?id_dossier=103&id_article=418, consultée le 01/08/2008.
- ³³. PL. Bras *et al.* (Septembre 2007) - L'information des médecins généralistes sur le médicament - Rapport de l'IGAS n° RM 2007-136P.
- ³⁴. F. Gonod-Boissin (2005) - Informatique et recherche d'information par les médecins généralistes : une étude qualitative. Journées Francophones d'Informatique Médicale - Lille.
URL : <http://www3.univ-lille2.fr/jfim2005/papiers/39-Gonod-jfim2005.pdf>
- ³⁵. NL. Bennett *et al.* (2004) - Physicians' Internet information-seeking behaviours. - J. Contin.Educ. Health Prof – **24** (1) : 31-38.

- ³⁶. HAS - Recommandations professionnelles,
URL : <http://www.has-sante.fr>, consultée le 30/07/2008.
- ³⁷. Les Entretiens de Bichat - Présentation -,
URL : www.entretiens-de-bichat.fr, consultée le 04/08/2008.
- ³⁸. Gallois P. *et al.* (1997) - La formation médicale continue : principes, organisation, objectifs, méthodes et évaluation- Editions Médecine-Sciences Flammarion - 278 pages.
- ³⁹. UNAFORMEC. Union Nationale,
URL : www.unaformec.org, consultée le 04/08/2008.
40. SFTG. Généralités,
URL : www.unimedia.fr/homepage/sftg, consultée le 04/08/2008.
- ⁴¹. Union Régional des Médecins Exerçant à titre Libéral du Nord pas de Calais (2008) - Que devient la Formation Médicale Continue en 2008 ?,
URL : <http://www.urmel.fr>, consultée le 12/08/2008.
- ⁴². C. D'Autume D et Postel -Vinay. (Janvier 2006) - Mission relative à l'organisation juridique, administrative et financière de la formation continue des professions médicales et para-médicales - Rapport de l'IGAS n° 2006-002.
- ⁴³. CNFMC. Schéma FMC,
URL : <http://www.cnfmc.fr/fmcprat-2.php>, consultée le 06/08/2008.
- ⁴⁴. HAS. EPP des médecins : mode d'emploi,
URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_495739/epp-des-medecins-mode-d-emploi, consultée le 06/08/2008.
- ⁴⁵. D. Bertrand et V Lai Fat (2006) - Les obligations de la FMC : perfectionnement des connaissances et évaluation des pratiques professionnelles - L'information Psychiatrique **82** (1).
- ⁴⁶. HAS. Conduire son EPP- Médecins,
URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_443254/decision-de-la-has-du-7-novembre-2007-relative-aux-modalites-de-mise-en-oeuvre-de-l-epp-des-medecins, consultée le 06/08/2008.
- ⁴⁷. HAS. Les groupes d'analyse de pratiques entre pairs,
URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240909/les-groupes-d-analyse-de-pratiques-entre-pairsbrochure, consultée le 06/08/2008.
- ⁴⁸. R. Bachelot. Discours du 27 mai 2008- Hôpital Expo- InterMédica,
URL : <http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/actualite-presse/presse-sante/discours/hopital-expo-inter-medica.html>, consultée le 12/08/2008.
- ⁴⁹. C. Gattuso - Quel avenir pour la FMC obligatoire ? Les conseils nationaux vont suspendre les agréments des associations- Le quotidien de médecin du 30 avril 2008 - n° 8364.
- ⁵⁰. CNFMC. Communiqué du 24/06/2008 - L'EPP et la FMC à l'aube d'un nouveau départ ?
URL : <http://www.cnfmc.fr/communiqués.php?id=9>, consultée le 14 août 2008.
- ⁵¹. Dictionnaire VIDAL 2008, 84^{ème} édition.
- ⁵². Afssaps. Mise à jour 2008 des interactions médicamenteuses et des classes thérapeutiques,
URL: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/interaction-mis-a-jour-2008.htm>.
- ⁵³. Afssaps. L'évaluation et le groupe de travail Interactions Médicamenteuses de l'Afssaps,
URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/1/immedec.pdf>, consultée le 22/04/2008.

- ⁵⁴. Afssaps. Interactions médicamenteuses,
URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/iam/triam.htm>, consultée le 22/04/2008.
- ⁵⁵. C. Husson et A. Mangeot - 1989 - THERIAQUE : Information sur le médicament et aide à la dispensation - dans - Informatique et médicaments, collection Informatique et Santé dirigée par P. Degoulet et M. Fieschi— Chapitre IV - Editions Paris, Springer-Verlag France. A - 2 : 208-221.
- ⁵⁶. Charte de Health On the Net (HONcode) destinée aux sites web médicaux et de santé,
URL : http://www.hon.ch/HONcode/index_f.html, consulté le 12/08/2008.
- ⁵⁷. Thériaque. Page d'inscription,
URL : <http://www.theriaque.org/plandusite/home;cfm>, consulté le 13/05/2008.
- ⁵⁸. Recommandations et pratique 2^{ème} édition,
URL : <http://www.recommandationsetpratique.fr/livre.html>, consultée le 15/05/2008.
- ⁵⁹. URCAM Haute-Normandie. Prescription médicamenteuse chez la personne âgée en Haute-Normandie : étude du risque iatrogénique, mars 1999.
- ⁶⁰. HAS. Journées d'Evaluation des Pratiques Professionnelles : Retour d'Expériences - Groupes d'échanges de pratiques - Analyse critique des ordonnances âgées de plus de 65 ans - Pays de la Loire.
URL : www.has-sante.fr/portail/jcms/c_466852/colloque-epp-du-18-dec-06-groupe-d-analyse-de-pratiques-entre-pairs, consultée le 30/08/2008.
- ⁶¹. B. De Wazières *et al.* (2002) - Analyse de la prescription médicamenteuse chez les plus de 65 ans en Languedoc-Roussillon - Rev Med Interne - **23** : 745 - 750.
- ⁶². N. Salles Montaudon *et al.* (2000) - Evolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile - Rev Med Interne - **21** : 664 - 671.
- ⁶³. URCAM Provence Alpes Côte d'Azur. La polymédication des personnes âgées de 65 ans et plus en région PACA, rapport d'étude. Octobre 2000 : 1-42.
- ⁶⁴. L. Auvray et C. Sermet (2002) - Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. Gérontol soc - **103** : 13-27.
- ⁶⁵. E. Klein *et al.* (2002) - Prescription des hypnotiques en médecine générale : enquêtes en Meurthe-et-Moselle auprès de 50 médecins généralistes- Rev Prat Med Gen 2002 - **16** : 1617-1622.
- ⁶⁶. F. Paille (2004) - La surconsommation médicamenteuse des personnes âgées - Thérapie - **59** (2) : 215 – 222.
- ⁶⁷. C. Berge-LeFranc *et al.* - Zolpidem abuse : regional health insurance database analysis - 28^{ème} journées de pharmacovigilance, Toulouse (11-13 avril 2007)- Fundamental Clin Pharmacol 2007 **21** : 49.
- ⁶⁸. C. Victorri-Vigneau *et al.* – Les sujets âgés, consommateurs chroniques de benzodiazépines ou apparentés sont-ils dépendants ? , Clermont-Ferrand (9-11 avril 2008).
- ⁶⁹. HAS. Recommandations Professionnelles : Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le sujet âgé. Octobre 2007.
URL : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601507/arret-des-bzd-recommandations
- ⁷⁰. C. Lassale *et al* (2001) - Drugs effects in elderly subjects : from the pharmacologic target to the risk-benefit. Round table 5 of the 16th national Clinical Pharmacology Worksho - Thérapie - **56** : 363 - 367.
- ⁷¹. ICH; CPMP/ICH/379/95 (1994) - Note for guidance on studies in support of special populations : Geriatrics.
- ⁷². MP. Tully (1996) - Appropriate prescribing - Rev Clin Gerontol - **6** : 49 - 56.
- ⁷³. Etude de l'Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique (APNET) réalisée en 2005 dans sept services d'accueil et d'urgences français.

⁷⁴. L. Guicherd (2005) - La Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé : état des lieux, étude des facteurs de risque, proposition de recommandations préventives – Thèse de Pharmacie, Tours, 138 pages ;

⁷⁵. Afssaps, Médicament en accès direct,
URL : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/med-acces-direct/sommaire.htm>, consultée le 03/09/2008.

⁷⁶. R. Tamblyn (1996) - Medication use in seniors : challenges and solutions – *Thérapie* **51** : 269- 282.

⁷⁷. P. Pouyanne *et al.* (2000) – Admissions to hospital caused adverse drug reactions : cross sectional incidence study - *BMJ*- 320 : 1036.

⁷⁸. Afssaps. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé,
URL : <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iatro/iatro.pdf>

⁷⁹. HAS. Prescrire chez le sujet âgé – Evaluation et amélioration des pratiques,
URL : [http:// www.has-sante.fr/portail/jcms/c_407916/pmsa-brochure](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_407916/pmsa-brochure)

⁸⁰. L' Assurance Maladie. Mémobenzo,
URL : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lettre-medecins-n18-memo-benzo.pdf

⁸¹. JL. Montastruc, O. Rascol. Pharmacologie Clinique et Médecine Générale, un pont et non plus un fossé !(page 5- 9).
URL : www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/pharmaco_medgle_PDF.pdf, consultée le 05/09/2008.

⁸². Enquête IPSOS (mai 2006) - Les Français et les médicaments : attitudes, comportements et perception des risques.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

 Service de Pharmacologie Clinique	MODE OPERATOIRE Analyse pharmacologique des ordonnances « problématiques »		9141-MO-DIF-ENS056
	Processus : Information et Formation Rubrique de classement interne au service : Processus de réalisation du CRPV/Information et Formation/Enseignement	Page 130 / 143	V1 MAJ 07/01/08

1. OBJECTIFS

Les médecins généralistes d'une association de Formation Médicale Continue ont transmis au service de Pharmacologie Clinique des ordonnances leur posant problème.

L'objectif de ce mode opératoire est de permettre aux externes du service de Pharmacologie Clinique de procéder à l'analyse pharmacologique de ces ordonnances de façon homogène et reproductible et ainsi d'acquérir une démarche d'analyse d'ordonnance.

2. DOMAINE D'APPLICATION

Ce mode opératoire s'applique aux ordonnances « problématiques » transmises au Service de Pharmacologie Clinique par les médecins généralistes d'un réseau de Formation Médicale Continue. Les personnes chargées de l'analyse pharmacologique sont les externes en pharmacie, l'interne en pharmacie et l'assistante hospitalo-universitaire du service du Pharmacologie Clinique.

3. DEMARCHE A SUIVRE

3.1 Organisation des externes

Chaque externe est responsable d'une ordonnance. Le temps que doivent consacrer les externes à cette tâche est estimé à 3 heures par semaine, réparties comme ils le souhaitent au cours de la semaine en fonction de l'organisation avec les UF de Pharmacovigilance et de Pharmacodépendance. Si possible ils doivent suivre le schéma suivant :

- lundi matin : externe 1 de pharmacovigilance
- mardi matin : externe 2 de pharmacovigilance
- mercredi matin : les 2 externes de pharmacodépendance
- jeudi matin : externe 3 de pharmacovigilance

3.2 Anonymisation des ordonnances

Les ordonnances à analyser sont transmises par le Dr Jean-Yves Guillet. Il se charge de masquer les coordonnées des médecins et des patients, ainsi que d'apposer un numéro à chaque ordonnance.

3.3 Relevé des informations

3.3.1 Relevé des mentions légales (RCP Vidal 2008) **9141-IM-DIF-ENS-008**

Un relevé des mentions légales doit être fait pour chaque médicament présent sur l'ordonnance et complété de façon informatique.

REDACTEURS	Visa	VERIFICATEUR	Visa	APPROBATEUR	Visa	Date Application
C.LOUVIGNE A. LEBRETON		M.MARAIS		P.JOLLIET		07/01/08

-Consulter le dossier S:\Ordonnances MG\Travail\Mentions légales

Si le relevé n'a jamais été fait pour cette molécule, aller dans

S:\OrdonnancesMG\Documents\IM- Relevé des mentions légales

Puis « Enregistrer sous » : S:\Ordonnances MG\Travail\Mentions légales en donnant au fichier le nom de la DCI de la molécule. Pour une association de plusieurs principes actifs, compléter les informations relatives à la spécialité et enregistrer le fichier avec tous les noms de DCI.

-Relever les mentions légales

Utiliser uniquement les informations fournies par le Résumé des Caractéristiques du Produit présent dans la dernière édition disponible du Vidal .

- DCI : dénomination commune internationale
- Noms commerciaux : indiquer tous les noms de spécialités. S'il existe des génériques préciser seulement « +génériques »
- Formes galéniques et dosage

Ex : comprimé LP 16mg

- Classe pharmaco-thérapeutique : rubrique « Pharmacodynamie »
- Conditions de prescription : cf rubrique « Prescription/Délivrance/Prise en charge ». Préciser s'il s'agit d'une prescription réservée à certains médecins.

Ex : Prescription hospitalière initiale annuelle. Renouvellement non restreint.

- Indication : compléter le tableau par indication

-Posologie

-Durée de traitement

-Adaptations posologiques à réaliser en fonction de l'âge , de la clairance rénale, etc

-Dose maximale unitaire et journalière : si applicable

-Modalités d'administration : au cours ou en dehors des repas, le matin, etc

-Paramètres biologiques à surveiller : préciser la nature et la fréquence de la surveillance

Ex : surveillance de la numération plaquettaire 2 fois par semaine les 4 premières semaines de traitement puis 1 fois par semaine

-Avis de la Commission de Transparence (Service Médical Rendu) : ces avis sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS) <http://www.has-sante.fr>

Onglet « Espace « Professionnels de la Santé », puis « Avis-médicaments, dispositifs, actes, accords conventionnels », puis « Médicament »

Ranger le relevé dans le classeur « Ordonnances MG » qui sera validé par l'interne et l'assistante

3.3.2 Relevé de l'ordonnance **9141-IM-DIF-ENS-009**

Imprimer le tableau de relevé de l'ordonnance S:\Ordonnances MG\Documents\IM-Relevé ordonnance et le compléter de façon manuscrite.

-Reporter le numéro de l'ordonnance figurant sur l'ordonnance (apposé par Dr Guillet)

-Numéro dans la 1^{ère} colonne : correspond à l'ordre d'apparition du médicament sur l'ordonnance

-DCI

- Nom commercial
- Dosage
- Forme galénique
- Classe pharmaco-thérapeutique
- Posologie prescrite
- Dose totale journalière prescrite
- Durée de traitement
- Modalités d'administration : au cours ou en dehors des repas, le matin, etc
- Indication : la noter si précisée sur l'ordonnance

Ranger le relevé dans le classeur « Ordonnances MG » qui sera validé par l'interne et l'assistante

3.4 Analyse pharmacologique **9141-IM-DIF-ENS-010**

Compléter l'imprimé d'analyse pharmacologique à l'aide des 2 tableaux de relevé remplis précédemment :

- Libellé de l'ordonnance
- Indications
- Posologie
- Modalités d'administration
- Interactions médicamenteuses

Utiliser Thériaque

« Interactions-Analyse d'ordonnance »

Entrer les différents médicaments de l'ordonnance un par un dans « Spécialités » puis « Analyser »

Consulter aussi le Thésaurus des Interactions Médicamenteuses édité par l'AFSSaPS en décembre 2007

Une version électronique de ce guide est disponible dans S:\Ordonnances
MG\Référentiels\Guide AFSSaPs interactions médicamenteuses

Conclusions

3.5 Synthèse

Réunion 1 fois par semaine le vendredi matin de 10h30 à 12h avec les externes, l'interne et l'assistante.

ANNEXE 2 :



RELEVÉ DES MENTIONS LÉGALES

Prénom :

9141-IM-DIF-ENS-008

v1 du 07/01/08

DCI :

Nom(s) commercial(ux) :

Forme(s) galénique(s) et dosage(s) :

Classe pharmaco-thérapeutique et code ATC :

Conditions de prescription :

Indication(s)	Posologie	Durée de traitement	Adaptations posologiques à réaliser (si applicable)	Dose maximale unitaire et journalière	Modalités administration (si applicable)	Paramètres biologiques à surveiller	Avis Commission Transparence (SMR)

ANNEXE 3 :



RELEVÉ DE L'ORDONNANCE

Ordonnance n° :

9141-IM-DIF-ENS-009

v1 du 07/01/08

N°	DCI	Nom commercial	Dosage	Forme galénique	Classe pharmacothérapeutique	Posologie prescrite	Dose totale journalière prescrite	Durée de traitement	Modalités d'administration aliments/moment	Indication

ANNEXE 4 :

 CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES	Support d'analyse pharmacologique	9141IM-DIF- ENS010 V 1 MAJ 07/01/08
--	--	--

1. LIBELLE DE PRESCRIPTION

- ❖ Certains libellés de prescription des médicaments sont-ils incomplets (absence de dosage, absence de forme galénique, ...) et sont ainsi sources d'erreur ? *(Remarque : cette analyse pharmacologique ne prend pas en compte le contrôle de la conformité légale de l'ordonnance (nom du prescripteur, patient, signature, ...))*

☐ Oui ☐ Non

Si oui, détaillez le(s) médicament(s) :

- ❖ Certains médicaments sont-ils soumis à des conditions particulières de prescription ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, détaillez le(s) médicament(s) et les médecins habilités à les prescrire :

2. INDICATIONS

- ❖ Certains médicaments ont-ils été prescrits dans une indication autre que celle(s) définie(s) par l'AMM ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, détaillez le(s) médicament(s) concerné(s) et l'indication :

- ❖ Des médicaments sont-ils prescrits pour la même indication ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, détaillez les médicaments concernés et l'indication pour laquelle ils ont été prescrits :

- ❖ Cette synergie thérapeutique est-elle pertinente ?

☐ Oui ☐ Non

3. POSOLOGIE

- ❖ Un même principe actif est-il prescrit plusieurs fois au travers de différents médicaments ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, détaillez les médicaments concernés :

- ❖ Les posologies journalières des médicaments et/ou des principes actifs sont-elles conformes aux posologies usuelles de l'AMM ? (tenir compte des PA prescrits au travers de différents médicaments)

☐ Oui ☐ Non

Si non, détaillez le(s) médicament(s) pour lesquels la posologie est non conforme :

- Posologie infra -thérapeutique :

- Posologie supra-thérapeutique :

- ❖ Citez les médicaments pour lesquels une adaptation posologique en fonction de l'âge ou de la clairance de la créatinine est recommandée :

- ❖ Citez les médicaments ayant un index thérapeutique étroit :

4. MODALITES D'ADMINISTRATION

- ❖ Les modalités d'administration des médicaments sont-elles conformes aux modalités d'administration définies par l'AMM ?

☐ Oui ☐ Non

Si non, détaillez le(s) médicament(s) :

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- ❖ Enumérez par ordre décroissant de gravité les interactions médicamenteuses et précisez les risques encourus :

- Contre-indiquées :

- Déconseillées :

- Nécessitant des précautions d'emploi :

- A prendre en compte :

6. CONCLUSION

- ❖ Décrire les non-conformités à la juste prescription mises en évidence :

- ❖ Quels sont les risques liés à cette prescription ?

- ❖ Quels sont les paramètres biologiques et / ou les symptômes cliniques à surveiller et dépister?

- ❖ Quelle(s) optimisation(s) de la prescription pouvez-vous proposer ?

ANNEXE 5 :



ORDONNANCES PROBLEMATIQUES
Questionnaire destiné au médecin

IDENTIFICATION DE LA PRESCRIPTION

N° (apposé par Dr Guillet) :

Date de la prescription :

- ✓ Sexe ☐ F ☐ M
- ✓ Age (ou date de naissance) :
- ✓ Consommation abusive d'alcool : ☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sais pas
- ✓ Allergies médicamenteuses connues
☐ Non ☐ Oui, préciser :
- ✓ Valeur de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft) si connue et date :
- ✓ Antécédents (jugés pertinents pour l'analyse de cette ordonnance)
- ✓ Co-morbidités (actuelles) :
- ✓ Code ALD (si applicable) :

✓ Est-ce que le patient prend d'autres médicaments que ceux figurant sur l'ordonnance jointe ?

☐ Ne sais pas ☐ Non ☐ Oui, préciser le(s)quel(s) :

✓ Indication(s) des médicament(s) figurant sur l'ordonnance (reporter le numéro de médicament par ordre d'apparition sur l'ordonnance)

Numéro de médicament	Indication	Date de début de traitement

INFORMATIONS MEDICAMENTS (2/2)

✓ Le traitement est-il efficace pour les différents problèmes du patient ?

☐ Oui ☐ Non, préciser :

✓ Le patient présente-t-il des effets indésirables ?

☐ Non ☐ Oui, le(s)quel(s) :

✓ Détailler l'historique médicamenteux pour les pathologies chroniques

Exemple d'un patient traité par antidépresseur :

- le patient a-t-il eu d'autres antidépresseurs par le passé ; si oui lesquels ?
- les médicaments prescrits en remplacent-ils d'autres ? Si oui, lesquels et pourquoi ? (inefficacité, effets indésirables, interactions médicamenteuses, etc)

MOTIVATION DE LA SELECTION DE CETTE ORDONNANCE

- ✓ Quel(s) problème(s) vous pose cette ordonnance ?
- ✓ Les médicaments qui vous posent problème ont-ils été initiés par un médecin spécialiste ?
- ☐ Non ☐ Oui, vous êtes en désaccord avec :
- L'indication posée : ☐ Oui ☐ Non
 - Le(s) médicament(s) prescrit(s) : ☐ Oui ☐ Non
 - La durée du traitement : ☐ Oui ☐ Non
 - Autre problème, à préciser :
- ✓ Les médicaments qui vous posent problème ont-ils été initiés par un autre médecin généraliste ?
- ☐ Non ☐ Oui, vous êtes en désaccord avec :
- L'indication posée : ☐ Oui ☐ Non
 - Le(s) médicament(s) prescrit(s) : ☐ Oui ☐ Non
 - La durée du traitement : ☐ Oui ☐ Non
 - Autre problème, à préciser :
- ✓ Le patient est-il informé des problèmes que vous pose cette prescription ?
- ☐ Oui ☐ Non
- ✓ Estimez-vous avoir des problèmes relationnels avec le patient qui pourraient influencer sur l'ordonnance ?
- ☐ Non ☐ Oui, de quel ordre :
- ✓ Avez-vous consulté des bases documentaires ou fait appel à d'autres professionnels pour vous aider ?
- ☐ Non ☐ Oui, le(s)quel(s) :
- ✓ Estimez-vous être suffisamment bien informés au sujet des médicaments ?
- ☐ Oui ☐ Non, insuffisamment sur :
- les molécules : ☐ Oui ☐ Non
 - les stratégies thérapeutiques : ☐ Oui ☐ Non
- ✓ Combien de vos patients présentent une prescription qui vous pose problème ?

Nom – Prénom : LEBRETON Anne

**Titre du mémoire - thèse : ANALYSE PHARMACOLOGIQUE D'ORDONNANCES
« PROBLÉMATIQUES » EN MÉDECINE GÉNÉRALE : ÉTUDE "HOMAGE"**

Résumé du mémoire - thèse :

La pharmacologie clinique, discipline médicale récente, doit pouvoir aider les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne. Dans ce contexte, une collaboration, entre les médecins généralistes d'une association de FMC de Loire Atlantique et le Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes a vu le jour, à leur demande, à travers l'étude "HOMAGE". Cette étude a pour objectif de faire analyser et identifier, par le Service de Pharmacologie Clinique, le type de problèmes rencontrés sur des ordonnances « dont ils ne sont pas fiers », afin de pouvoir améliorer leurs prescriptions. Les 19 ordonnances transmises concernaient des patients chroniques polyopathologiques d'âge moyen de 68,5 ans. L'analyse pharmacologique a mis en évidence que le nombre moyen de médicaments des ordonnances « problématiques » était significativement plus important que celui des ordonnances témoins (11,5 vs 4,4, $p \leq 0,05$), et responsable d'un nombre d'Interactions Médicamenteuses significativement plus important (10,6 versus 1,06, $p \leq 0,05$). Les problèmes ressentis par les médecins pouvaient, en partie, être expliqués aussi par le fait que la classe ATC du Système Nerveux Central s'avère être la classe médicamenteuse la plus prescrite sur ces ordonnances. Ceci soulève notamment la problématique de l'association de plusieurs molécules dépresseurs du SNC et de la prescription des BZD : type de BZD à prescrire, durée de prescription des BZD, modalités d'arrêt et notion de dépendance à ces BZD. Ce travail montre également la nécessité d'une remise en question du traitement médicamenteux du patient chronique à chaque renouvellement de prescription, afin d'éviter le risque de iatrogénie médicamenteuse.

**MOTS CLÉS : MÉDECIN GÉNÉRALISTE, ORDONNANCES, ANALYSE
PHARMACOLOGIQUE, POLYMÉDICATION, IATROGÉNIE MÉDICAMENTEUSE.**

JURY :

**Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

Assesseurs : Mme Pascale JOLLIET, Professeur en Pharmacologie

Faculté de Médecine de Nantes

Mme Gwénola BURGOT, Professeur de Chimie Analytique

Faculté de Pharmacie de Rennes

Melle Christelle AUDEAL, Pharmacien Praticien

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau - Saint Herblain

Melle Cécile LOUVIGNE, Pharmacien Assistante Hospitalo-Universitaire

Faculté de Médecine de Nantes

M. Jean Yves GUILLET, Médecin Généraliste

3 Rue Prisonniers, 44230 Saint Sébastien sur Loire

**Adresse de l'auteur : 30 Rue Octave Feuillet
44000 NANTES**