

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 033

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Julien Le Chevalier
né le 16 mai 1984 à Caen

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2014

**LA PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS À ASMR V EN MÉDECINE GÉNÉRALE
EN LOIRE ATLANTIQUE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS**

Président : Monsieur le Professeur Rémy Senand
Directeur de thèse : Docteur Anicet Chaslerie

ABBREVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

APNET : Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

ATC (classification) : Anatomique, Thérapeutique et Chimique.

BdM : Base de données médicamenteuse.

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé.

CT : Commission de Transparence.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques.

HAS : Haute Autorité de Santé.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques.

IRDES : Institut de Recherche et Documentation en Économie de Santé.

ITR : Index Thérapeutique Relatif

LAP : Logiciel d'Aide à la Prescription

SMR : Service Médical Rendu

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	8
-------------------	---

1 ère PARTIE

1.1 Qu'est-ce que l'ASMR ?.....	9
1.1.1 Son attribution.....	9
1.1.2 La commission de transparence.....	10
1.1.3 Un critère économique.....	12
1.1.4. L'ASMR en pratique.....	13
1.2. Les données démographiques.....	14
1.2.1. La population de plus de 65 ans.....	14
1.2.2. Les médecins généralistes.....	14
1.3. La consommation médicamenteuse des personnes âgées en France.....	15
1.4. Les facteurs de iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées.....	16
1.4.1. Le vieillissement physiologique.....	16
1.4.2. La polymédication.....	17
1.4.3. Le manque d'essai clinique dans cette classe d'âge.....	19
1.4.4. L'automédication.....	19
1.5. La place du médecin généraliste.....	19

2^{ème} PARTIE : Matériel et Méthode

2.1. Objectif.....	21
2.2. Matériel et Méthode.....	21

3^{ème} PARTIE : RESULTATS

3.1. Le recueil des ordonnances.....	25
3.2. La population étudiée.....	26
3.3. Les prescripteurs de l'étude.....	27
3.4. Les ordonnances.....	31
3.5. Les prescriptions.....	32
3.5.1. Selon le nombre de principe actif prescrit.....	32
3.5.2. Selon le nombre de médicament prescrit.....	33
3.6. La prescription de médicaments à ASMR V.....	35
3.6.1. Selon le nombre de principe actif prescrit.....	35
3.6.1. Selon le nombre de médicament prescrit.....	37
3.7. La prescription d'association de gamme.....	43
3.8. La prescription des génériques.....	44
3.9. Les médicaments à ASMR non évaluable.....	49
3.9.1 Pourquoi ces médicaments sont-ils non évaluables dans notre étude ?.....	51

4^{ème} Partie : DISCUSSION

4.1. Originalité de l'étude.....	54
4.2. Les limites de l'étude.....	55
4.3. Les ordonnances étudiées.....	56
4.4. Les patients.....	57
4.5. Les prescripteurs.....	57
4.6. Les prescriptions.....	58

4.6.1. Comparaison à un rapport de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) de 2002.....	58
4.6.2. Comparaison à l'étude effectuée par nos confrères de Midi-Pyrénées en 2009.	58
4.6.3. Influence du lieu de vie des patients.....	60
4.6.4. Influence de l'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription.....	60
4.6.5. Influence d'une qualification complémentaire du prescripteur en gériatrie.....	61
4.6.6. Influence de l'âge du prescripteur.....	61
4.7. Les limites aux motifs d'attribution d'une ASMR V.....	61
4.7.1. Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.....	61
4.7.2. Les compléments de gamme.....	62
4.7.3. Les associations fixes de molécules.....	62
4.7.4. Les médicaments au SMR insuffisant.....	63
4.7.5. Les génériques.....	64
4.8. Les limites de la classification ASMR.....	65
4.9. L'ITR.....	66
4.9.1. Définition et principe.....	66
4.9.2. L'ITR en pratique.....	67
CONCLUSION.....	68
RÉFÉRENCES.....	69
RÉSUMÉ.....	4 ^{ème} de couverture

INTRODUCTION

Le code de déontologie médicale stipule que le médecin a une obligation de moyen. Ce principe est précisé dans la loi du 4 mars 2002 (1). L'ordonnance de 1996 a légiféré sur ce point en rendant obligatoire la formation médicale continue (2). La nature des moyens de formation n'y est pas précisée. Elles sont pourtant très variées :

- 90% des médecins placent la presse médicale en tête (2). Or (en dehors de Prescrire®) la lecture du Quotidien du Médecin® ou Le Généraliste®, par exemple, sont des sources d'information tournées vers la publicité du médicament et pour lesquels les auteurs ont de nombreux conflits d'intérêts.

- Les visiteurs médicaux sont classés au 2^{ème} ou 3^{ème} rang des moyens d'information par les médecins (2). L'influence des laboratoires pharmaceutiques au travers de la visite médicale est très forte. Toutes les études réalisées sur ce sujet montrent que plus la fréquence des visites est élevée, plus les prescriptions reflètent les objectifs commerciaux des firmes (3).

- Le médecin peut également se former en participant à des réunions ou des congrès, pour certains sponsorisés par des firmes pharmaceutiques. Le développement de groupes de pairs permet aux médecins d'échanger entre eux sur leurs pratiques et de s'auto-former.

- Les recommandations et rapports des différentes commissions des autorités sanitaires comme la HAS sont aussi des supports de formations et d'informations des prescripteurs.

- Les nouvelles technologies (internet, applications smartphones, etc ...) accompagnent de plus en plus le médecin dans son exercice quotidien. Ces dernières, en recoupant les centres d'intérêts des prescripteurs, établissent un profil leur permettant de les démarcher de manière ciblée. Elles deviennent ainsi d'autant plus influençables et efficaces. La frontière est alors floue entre information médicale et promotion commerciale. Cette confusion entraîne aussi de nombreux conflits d'intérêts.

Les dernières actualités autour du médicament, comme l'affaire du Médiator[®], ont introduit voire renforcé le climat de méfiance vis-à-vis des différentes sources d'information sur les médicaments. Plus généralement, elles interrogent sur la fiabilité des moyens de formation du médecin. Elles remettent en cause certaines habitudes de prescription.

L'affaire du Médiator[®] a également interpellé l'opinion publique et a nourri la méfiance vis-à-vis des firmes pharmaceutiques et plus généralement des médicaments. La population âgée de plus de 65 ans est la plus concernée car la plus consommatrice de produits de santé (4). Elle est de plus en constante augmentation, représentant ainsi un enjeu de santé publique. En 2015, près d'un habitant de Loire-atlantique sur quatre sera âgé d'au moins 60 ans (5). Or les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs chez les sujets âgés (6). Ils renouvellent l'ensemble des traitements et peuvent ainsi prévenir certains risques iatrogènes, particulièrement fréquent dans cette classe de la population.

Dans un but de transparence et pour restaurer la confiance des prescripteurs vis-à-vis des institutions sanitaires, la HAS met tout en œuvre pour effacer les conflits d'intérêts. La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, complétée par le décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire obligent tous les intervenants, du directeur aux membres des commissions, des groupes de travail et conseils de la HAS à remplir une déclaration publique d'intérêts (7). Au sein de cette institution, la commission de transparence évalue les médicaments et notamment leur ASMR. En s'appuyant sur ce critère objectif dépourvu donc de conflits d'intérêts, le médecin peut-il assurer la fiabilité de ses prescriptions et répondre à son obligation de moyen ?

Pour répondre à cette question nous avons étudié la prescription des médicaments à ASMR V en médecine générale en Loire Atlantique chez les patients de plus de 65 ans.

1^{ère} PARTIE

1.1. Qu'est-ce que l'ASMR ?

1.1.1. Son attribution

Depuis un décret du 16 juin 1996, l'avis le plus récemment rendu par la commission de la transparence doit être remis lors de toute présentation verbale d'un médicament (article R.5047-3 du code de Santé Public) (8).

Lorsqu'un médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), le laboratoire qui le commercialise souhaite obtenir son inscription sur la liste des médicaments remboursables. La commission de la transparence, partie intégrante de la HAS, est alors saisie pour rendre un avis consultatif sur les dispositifs médicaux, médicamenteux ou non (9). Instance scientifique indépendante, composée de médecins, pharmaciens et spécialistes en méthodologie et en épidémiologie, elle évalue le Service Médical Rendu (SMR), et également l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Ce dernier critère résulte de la comparaison du nouveau produit aux moyens thérapeutiques médicamenteux ou non, déjà existants dans la ou les mêmes indications en prenant en compte l'efficacité et la tolérance (10). L'amélioration des modalités d'utilisation et le fait qu'un médicament constitue une alternative supplémentaire utile à la stratégie thérapeutique pourront également participer à la détermination du niveau d'ASMR(11).

L'ASMR est coté en 5 niveaux : I (majeure), II (importante), III (modeste), IV (mineure) et V (absente avec avis favorable à l'inscription). Ce dernier niveau intègre également les génériques.

Les motifs d'attribution d'une ASMR de niveau V sont :

- l'absence d'amélioration du service médical rendu par rapport au médicament de référence,
- les génériques,

- les médicaments au SMR insuffisant,
- les compléments de gammes,
- les associations fixes de molécules.

En 2012, 208 nouveaux médicaments ont été évalués. Aucune ASMR I n'a été attribuée, 3 d'entre eux ont obtenu une ASMR II, 5 médicaments apportent un progrès modeste (ASMR III) et 16 autres un progrès mineur (ASMR IV). 183 nouveaux médicaments se sont vus attribuer une ASMR V (12).

1.1.2 La Commission de Transparence

Elle est composée de :

- 20 membres titulaires ayant voix délibérative dont :
 - un président choisi en raison de sa compétence scientifique dans le domaine du médicament,
 - 2 vice-présidents,
 - 17 membres titulaires.

Ils sont nommés par décision du Collège de la HAS pour une durée de 3 ans, renouvelable 2 fois.

- 6 membres suppléants, nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires. Ils assistent aux séances à titre consultatif et peuvent remplacer, le cas échéant, les membres titulaires.

- 8 membres ayant voix consultative (représentants de la direction de la sécurité sociale, de la direction générale de la santé, de la direction générale de l'offre de soins, des caisses d'assurance maladie, de l'ANSM, d'industriels).

- des rapporteurs externes, si besoin, pour éclairer la Commission de Transparence sur certains points du dossier (l'affection en cause, la stratégie habituelle de prise en charge, l'analyse critique des aspects méthodologiques et/ou cliniques des

études présentées, la pertinence clinique des résultats observés, la description et l'estimation de la population cible).

Depuis le décret du 25 mars 2007 relatif aux conventions et aux liens unissant les membres de certaines professions de santé aux entreprises (7), tout professionnel qui s'exprime doit mentionner ses intérêts. La HAS applique cette loi en obligeant chacun de ses membres à signer la Charte de déontologie de l'HAS du 19 novembre 2008. Depuis 2011, ils doivent aussi obligatoirement remplir une déclaration publique d'intérêts (DPI). En effet la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, complétée par le décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, a renforcé les obligations des institutions sanitaires en matière de transparence et de prévention des conflits d'intérêts(7). La HAS analyse ces DPI et s'assure que les personnes qu'elle sollicite pour participer à ses travaux n'ont pas de lien d'intérêts pouvant compromettre leur indépendance.

1.1.3 Un critère économique

L'ASMR a été initialement créé afin de promouvoir l'innovation. L'ASMR est un élément important pris en compte par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) pour fixer le prix du médicament introduit sur le marché (13). L'ASMR permet de donner un ordre de prix du nouveau médicament :

- niveaux I à IV : prix supérieur au comparateur.
- niveau V : prix inférieur au comparateur (9).

Ainsi un médicament qui n'apporte pas de progrès thérapeutique (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement (14). Ce prix sera ensuite définitivement fixé par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

1.1.4 L'ASMR en pratique

L'ASMR résulte d'une évaluation dépourvu de conflit d'intérêt. Il a été exploité ces dernières années par les autorités sanitaires afin d'apporter un critère indépendant d'aide à la prescription médicamenteuse.

Pour mémoire en 2005, la Commission de Transparence est transférée au sein de la HAS et fait le constat d'un manque de lisibilité et d'une parution trop tardive de ses avis. Elle décide donc de produire deux nouveaux types de documents : les fiches de « Bon Usage du Médicament » et depuis 2008 les synthèses d'avis de la CT. Ces dernières précisent la place des médicaments dans la stratégie thérapeutique et leur intérêt en termes de SMR et d'ASMR (15).

Devant le développement croissant des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) et la dématérialisation des prescriptions, les Bases de données sur les Médicaments (BdM) tiennent une place de plus en plus importante dans la pratique quotidienne des prescripteurs. Voulant assurer la sécurité de ces systèmes d'aide à la prescription et tendre vers une homogénéisation des prises en charge, la HAS a développé une procédure de certification des LAP (art. L. 161-38 du code de sécurité sociale). Elle a établi, en lien avec l'ANSM, une charte de qualité pour ces BdM électroniques (16). Pour obtenir l'agrément de la HAS, les BdM doivent répondre à un questionnaire (17). Cette charte demande entre autre la mise à disposition des informations SMR et ASMR. Sa signature constitue une condition préalable obligatoire à la certification de l'ensemble BdM – LAP (15). L'ASMR devient alors une donnée facilement accessible pour le prescripteur. Il devient une aide à la prescription et au choix des médicaments.

Par ailleurs, pour assurer cette sécurité des prescriptions, les autorités sanitaires ont incité les médecins à utiliser ces LAP certifiés en intégrant cet indicateur à la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) dans la convention médicale 2011 du 26 septembre 2011 (18) .

1.2 Les données démographiques

1.2.1 La population de plus de 65 ans

La population française est en constante augmentation : plus 6,5 % en 10 ans. La population des 65 ans et plus est également en croissance constante (19).

Au 1^{er} janvier 2012, les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 17,3 % de la population française (19). En 2008, en Loire Atlantique, elle représentait 15,3 % de la population soit près de 200000 individus, dont 60 % était des femmes (20).

Actuellement, cette croissance s'accroît avec l'arrivée, depuis 2011, des premiers papy-boomers âgés de 65 ans (21). Ce vieillissement de la population s'explique aussi par une augmentation de l'espérance de vie, avec une diminution de la différence d'espérance de vie entre les 2 sexes constatée depuis 1990. Au 1^{er} janvier 2011, l'espérance de vie des femmes de Loire- atlantique atteignait 85,6 ans contre 78,1 ans pour les hommes (22). En 2009, celle des françaises était de 84,4 ans contre 77,7 ans pour les français. Elle est alors au-dessus de la moyenne européenne : 82,6 ans pour les femmes et 76,7 ans pour les hommes. Par contre le nombre de décès en France métropolitaine a très peu augmenté ces 10 dernières années : 541000 en 2000 et 545000 en 2009 (21).

En 2060, l'espérance de vie à la naissance des français augmenterait de 8,2 ans, contre 6,6 ans pour celle des françaises (21). La prévision de L'INSSE pour 2030 en Loire Atlantique est une croissance de la population de plus de 60 ans de 83% par rapport à 2007, la plus élevée des régions de France métropolitaine (23). A plus court terme, en 2015, près d'un habitant de Loire- atlantique sur quatre sera âgé d'au moins 60 ans (5).

1.2.2 Les médecins généralistes

Selon les données de la sécurité sociale en juin 2012 en Loire-Atlantique, il y avait 1189 médecins généralistes libéraux dont 35,7 % de femmes et 64,3 % d'hommes. Leur

âge était en moyenne de 53 ans (49 ans pour les femmes et 55 ans pour les hommes). 19,8% d'entre eux exerçaient à Nantes. En moyenne, ils se sont installés en 1994.

1.3. La consommation médicamenteuse des personnes âgées en France

La France est un des pays les plus consommateurs de produits pharmaceutiques. Elle occupe le 2^{ème} rang mondial. Dans une étude publiée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) en juillet 2006 comparant les consommations de 5 pays européens différents, la France présente une sur-dépense de 35% par rapport à la moyenne devant le Royaume-Uni, l'Italie et l'Espagne. Ce chiffre résulte de quantités supérieures de 55% et de prix moyens inférieurs de 20% à la moyenne (24).

La part de la population âgée de plus de 65 ans occupe une place non négligeable dans cette surconsommation. En effet, représentant moins de 20% de la population générale, elle consomme 40% des produits de santé (25). La moitié de cette classe de la population prend entre 5 et 10 médicaments différents (26). En un mois, 67% des personnes de 65 ans et plus déclarent avoir acheté au moins une fois un médicament contre 35 % pour le reste de la population. Cette proportion est plus importante chez les femmes que chez les hommes (27).

L'importance de la consommation médicamenteuse dans cette classe d'âge résulte en grande partie de la fréquence des polyopathologies et des maladies chroniques comme nous le verrons plus loin. L'automédication est réelle mais occupe une place moins importante. Elle décroît avec l'âge passant de 9,3% pour les personnes âgées de 65 à 74 ans, à 6,5% pour les plus de 75 ans (27). Cette surmédicalisation est donc en grande partie liée aux prescripteurs.

Or les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs chez les sujets âgés (6). Selon un rapport sur le médicament de juin 2006 du Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie, 3 consultations de médecine générale libérale sur 4 sont à destination des personnes âgées et 90% d'entre elles se soldent par une ordonnance médicamenteuse. Ce chiffre est plus important en France que dans les autres pays européens avec 83% en Espagne, 72% en Allemagne et 42% aux Pays-Bas d'après une

étude publiée par la CNAMTS en octobre 2005. De plus, l'étude de la DRESS de juillet 2006 rapporte que les médecins généralistes libéraux prescrivent 2,9 médicaments par ordonnances. En 2000 les médicaments cardiovasculaires sont les plus prescrits (37% des lignes d'ordonnances), suivi des psychotropes (9%) et des médicaments du système nerveux central et de l'appareil digestif (8%) (6).

Cette consommation médicamenteuse élevée est un problème de santé publique du fait de son enjeu économique mais l'est également à l'échelle individuelle. En effet, la polymédication est un des facteurs de risque de iatrogénie chez le sujet âgé.

1.4. Les facteurs de iatrogénie médicamenteuse chez les personnes âgées.

Il s'agit d'un enjeu de santé publique : chaque année 130000 personnes sont hospitalisées en raison d'un incident secondaire à la prise de médicaments (28). Soit 5 à 10% des hospitalisations au total (29).

Les sujets âgés de plus de 65 ans sont les plus concernés. Les accidents médicamenteux sont en moyenne 2 fois plus fréquents dans cette catégorie de la population (29) et représentent 10 à 20% des hospitalisations. La moitié de ces incidents sont jugés comme évitables (29) . Ce constat est d'autant plus inquiétant que tous les experts s'accordent à dire que ces chiffres sont sous évalués. La vulnérabilité des plus de 65 ans aux effets indésirables médicamenteux est donc réelle mais la difficulté à l'appréhender au niveau individuel réside dans l'hétérogénéité de cette population. En effet, en raison d'un vieillissement physiologique variable et de l'existence ou non de pathologies, tous les sujets âgés ne sont pas exposés au risque médicamenteux de façon égale.

1.4.1. Le vieillissement physiologique.

Le vieillissement physiologique modifie l'action des médicaments. La diminution de la fonction rénale, l'hypoprotidémie et l'hémoconcentration chez les patients dénutris, la perte ostéo-musculaire et le gain adipeux, la modification de la barrière hémato-encéphalique, sont autant de paramètres pouvant modifier la pharmacocinétique des

médicaments (30). De plus, même si au-delà de 65 ans l'âge seul ne constitue pas un facteur de mauvaise adhésion au traitement (31) ; l'altération des fonctions sensorielles et cognitives, la réduction des capacités physiques peuvent altérer l'observance et la persistance thérapeutique, augmentant encore le risque iatrogène. Ainsi, on estime le taux de compliance thérapeutique chez les sujets de plus de 60 ans de 26 à 59% (31). En milieu ambulatoire, une étude prospective menée en 2003 portant sur 1523 accidents médicamenteux survenus chez les sujets âgés sur 1 an a imputé 21,1% des hospitalisations à un défaut d'observance (6).

Le vieillissement physiologique peut également concourir à un état polyopathologique à l'origine d'une polymédication.

1.4.2. La polymédication.

La vulnérabilité des personnes âgées de plus de 65 ans aux effets indésirables médicamenteux tient également au fait que cette classe d'âge est très souvent polyopathologique et donc polymédicamentée. A l'échelle individuelle, cette polymédication peut aussi modifier l'action des médicaments en augmentant ou en inhibant leur action par des mécanismes de compétition ou de potentialisation. Ainsi, on sait qu'au-delà de 3 médicaments prescrits, les interactions médicamenteuses sont imprévisibles (26). Le risque d'effet indésirable des médicaments est directement proportionnel au nombre de médicaments pris (29).

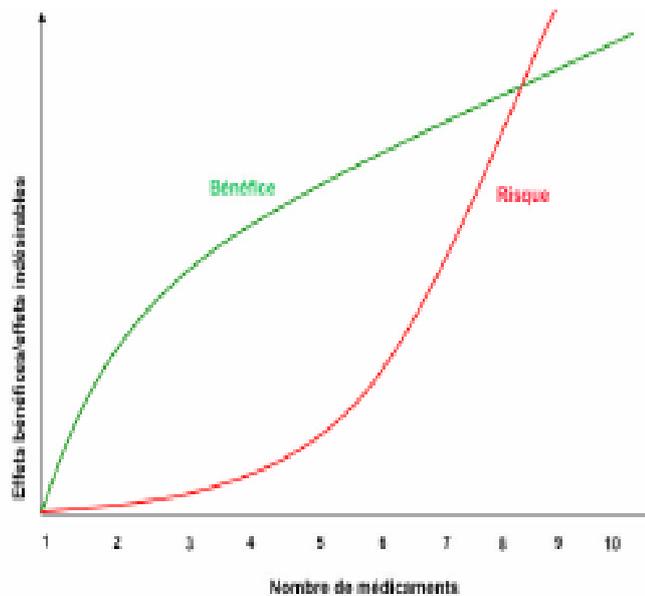


Schéma 2 - Courbe du rapport bénéfices/risques selon le nombre de médicaments pris par jour.

Extrait de : Prévention des risques médicamenteux de Klein P, Allemand H, Doucet J. Assurance Maladie; 2006.

Ce risque augmente aussi avec l’allongement de la durée de prescription (26). La polymédication est également iatrogène par son impact direct sur l’observance thérapeutique. En effet au-delà de 5 médicaments différents, l’observance thérapeutique n’est plus certaine (26). Une étude réalisée par l’Association Pédagogique Nationale pour l’Enseignement de la Thérapeutique (APNET) en 2005 montre que, parmi les consultations d’urgences des patients de plus de 70 ans pour effets indésirables médicamenteux, 32% concernent des patients consommant plus de 10 médicaments et 20% concernent des patients consommant 2 à 4 médicaments (29).

Il est donc primordial de limiter au maximum la polymédication chez la personne âgée. Il convient de déterminer, à l’issue d’une discussion réfléchie entre le médecin et son patient, des priorités thérapeutiques sachant qu’elles ne sont pas toujours les mêmes pour le patient et le médecin.

1.4.3. Le manque d'essai clinique dans cette classe d'âge.

Lors de l'octroi d'une AMM à un médicament, l'évaluation de sa sécurité d'emploi chez les personnes âgées ne concerne, le plus souvent, que des effectifs réduits (30). Aussi les sujets polypathologiques ou ayant plusieurs traitements sont très souvent exclus des études cliniques (6). Nous avons donc un manque d'information sur leurs effets au sein de cette population et les résultats obtenus ne peuvent être pris en compte en pratique courante. De plus le caractère hétérogène de cette population pose, là encore, problème : Doit-on interdire un médicament chez tous les sujets ayant cet âge ou plus, au risque de ne plus améliorer leur affection, sans se demander si l'âge est le vrai facteur de risque ? Des études complémentaires seraient nécessaires pour mettre en évidence les vrais facteurs responsables de l'accident iatrogène.

1.4.4. L'automédication.

L'automédication est un facteur de risque iatrogène également, d'autant plus lorsque le médecin n'en est pas informé. Ainsi en un mois, 8,6% des personnes âgées achètent un médicament sans ordonnance et 4% des médicaments acquis par les personnes âgées le sont sans ordonnance (27). Dans la population générale, l'automédication est essentiellement appliquée aux nourrissons et aux jeunes enfants. Chez les adultes de 40 à 79 ans, elle augmente progressivement pour ensuite décroître à partir de 80 ans. Elle est proportionnellement plus importante chez les femmes que chez les hommes (32).

1.5. La place du médecin généraliste

Conformément à la convention du 26 juillet 2011, le médecin traitant doit assurer le premier niveau de recours aux soins et l'éducation sanitaire, les soins de prévention et de dépistage. Il doit contribuer à la promotion de la santé, orienter le patient dans le système de soins et en particulier si nécessaire vers un médecin spécialiste correspondant, auquel l'accès est ainsi soumis à la reconnaissance préalable d'un besoin par le médecin traitant. Il doit favoriser la coordination en effectuant la

synthèse des informations transmises par les différents acteurs et l'intégration de cette synthèse dans le dossier médical personnalisé. L'ensemble de ces relations définit le parcours de soins coordonnés dont le médecin traitant en est le centre (33). Le médecin traitant déclaré peut aussi bien être un spécialiste qu'un généraliste. Cependant les médecins généralistes représentent plus de 95% des médecins traitants (34).

Le médecin généraliste a donc une fonction de centralisation des informations médicales et des prescriptions délivrées par les différents intervenants. Celle-ci est clairement représentée par l'ordonnance de renouvellement de traitements que le médecin généraliste établit régulièrement dans le cadre du suivi au long cours du patient.

Le médecin généraliste a un rôle central pour diminuer le risque iatrogène. En effet sa connaissance globale du patient, sa place centrale dans le parcours de soins et sa qualité de prescripteur référent, lui permet de hiérarchiser les prescriptions et de dépister les éventuelles interactions et le cas échéant discuter du bien fondé de tel ou tel traitement.

Utilisant de plus en plus les logiciels d'aide à la prescription et donc les BdM mentionnant entre autre l'ASMR des médicaments, on peut émettre l'hypothèse que la part des médicaments classés ASMR V prescrits au sein des ordonnances de renouvellement de traitements est minime. C'est pourquoi nous avons effectué un état des lieux des prescriptions de médicaments ASMR V par les médecins généralistes chez les patients de plus de 65 ans en Loire Atlantique.

2^{ème} PARTIE : Matériel et Méthode

2.1. Objectif

Notre étude a pour but d'évaluer quantitativement et qualitativement les médicaments à ASMR V prescrits par les médecins généralistes chez les patients de 65 ans et plus en Loire Atlantique.

2.2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle reposant sur l'analyse d'ordonnances de médecins généralistes libéraux.

Avec le soutien actif de Mme Rousseau (pharmacienne attachée à l'enseignement à la faculté de sciences pharmaceutiques de Nantes), nous avons proposé aux étudiants de 6^{ème} année de sciences pharmaceutiques effectuant leur stage professionnalisant en officine de recueillir des ordonnances pendant la période du 1^{er} février au 31 mars 2012. La présentation de mon projet aux étudiants s'est déroulée à la fin d'un de leurs cours sous la forme d'un power point précisant les objectifs de l'étude, les critères d'inclusions et les modalités du recueil. Les étudiants volontaires ont été encouragés à 4 reprises au cours des 2 mois par l'envoi de mails. Nous avons récupéré l'ensemble des ordonnances ainsi collectées à la fin de la période avec l'aide de Mme Rousseau. Avant le début du recueil, nous avons adressé aux pharmaciens maîtres de stage un courrier récapitulatif des objectifs de l'étude et les critères d'inclusion et demandant leur accord pour que l'étudiant volontaire puisse faire ce recueil. Aucun d'entre eux ne s'y est opposé. Cette lettre d'information précisait également qu'il s'agissait d'une analyse des prescriptions et non de la dispensation faite en pharmacie.

Les critères d'inclusion étaient :

- ordonnances de renouvellement de traitement,
- prescrites par un médecin généraliste,

- concernant des patients âgés de 65 ans et plus.

Les modalités du recueil étaient :

- toute ordonnance traitée entre le 1^{er} février et le 31 mars 2012 inclus.
- l'âge, le sexe et le lieu de vie du patient (domicile, maison de retraite, foyer logement) devaient être précisés sur l'ordonnance.

Les ordonnances recueillies ont été anonymisées et numérotées avant d'être analysées. Les résultats ont été colligés dans un fichier Excel, mentionnant les éléments suivants :

- numéro de chaque ordonnance,
- données concernant le patient : l'âge, le sexe et le lieu de vie du patient,
- données concernant le prescripteur : l'âge, le sexe, le lieu et le mode d'exercice, son année d'installation, la notion ou non d'une capacité ou d'un diplôme complémentaire en gériatrie. Ce dernier élément a été vérifié sur le site internet du conseil de l'ordre des médecins.
- concernant l'ordonnance : informatisée ou non, bi-zone de prise en charge à 100 %. De l'écriture manuscrite ou informatique de l'ordonnance, nous avons déduit que le prescripteur utilisait ou non un logiciel d'aide à la prescription.
- concernant les prescriptions :
 - le nombre total de ligne de prescription,
 - l'existence ou non d'association de gamme dont les différents principes actifs ont été individualisé,
 - le nombre total de principe actif par ordonnance,
 - le nombre de médicaments à ASMR V en précisant le nom commercial des spécialités. La sélection des médicaments ASMR V s'est basée sur la Base de données Médicamenteuse Thériaque en date du 14 avril 2012. Ces spécialités ont ensuite été classées selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC).

- le nombre total de générique par ordonnance. Ils ont été classés selon la classification ATC. Chacun d'entre eux ont été rattachés à leur nom commercial de référence pour nous permettre de discuter la pertinence de l'utilisation de la classification ASMR comme outil d'aide à la prescription. Une ASMR V a été attribuée au générique uniquement dans le cas où son référent était lui-même classé ASMR V.

Les traitements ponctuels n'ont pas été pris en compte lors du recueil des données.

Certains médicaments avaient deux niveaux d'ASMR selon leur indication. Leur niveau le plus favorable a été retenu. Ils ont été considérés comme non ASMR V. Pour certains d'entre eux, l'indication a été déduite de l'analyse globale de l'ordonnance permettant de définir le niveau d'ASMR correspondant.

Le taux de médicaments à ASMR V prescrit a été analysé en fonction du nombre de ligne de prescription puis en fonction du nombre de principe actif prescrit dans le but de discuter l'attribution d'une ASMR V aux associations fixes de molécule.

Nous avons le choix entre 3 classifications thérapeutiques :

- la classification VIDAL exclusivement française destinée aux médecins libéraux ;

- la classification AT (Anatomical, Thérapeutic) développée par l'EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association) destinée à l'industrie thérapeutique européenne ;

- la classification ATC (Anatomique Thérapeutique et Chimique) utilisée par l'Organisation Mondiale de la Santé pour l'étude de la consommation médicamenteuse mondiale et recommandée pour les comparaisons internationales (35).

Nous avons choisi la classification ATC du fait de sa référence mondiale et dans un souci de comparaison avec l'étude effectuée en Midi-Pyrénées.

La classification ATC est la suivante :

- A pour les voies digestives et le métabolisme,

- B pour le sang et les organes hématopoïétiques,
- C pour le système cardiovasculaire,
- G pour le système génito-urinaire et les hormones sexuelles,
- J pour les anti-infectieux à usage systémique,
- L pour les antinéoplasiques et immunomodulateurs,
- M pour le système locomoteur,
- N pour le système nerveux,
- R pour le système respiratoire,
- S pour les organes sensoriels,
- Z en l'absence de code ATC attribué.

Nous avons utilisé la base de données sur les médicaments Thériaque qui a été agréée par la HAS le 11 février 2009. Elle a été élaborée en association avec la Société Française de Médecine Générale dans le but de mettre à disposition des médecins extrahospitaliers une BdM indépendante de l'industrie pharmaceutique. Elle est actualisée par le CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), gérée par les pharmaciens des hôpitaux. Elle permet d'avoir une information exhaustive sur le médicament et notamment sur l'ASMR. Nous avons utilisé la liste des médicaments à ASMR V issue de cette BdM actualisée à la date du 14 avril 2012.

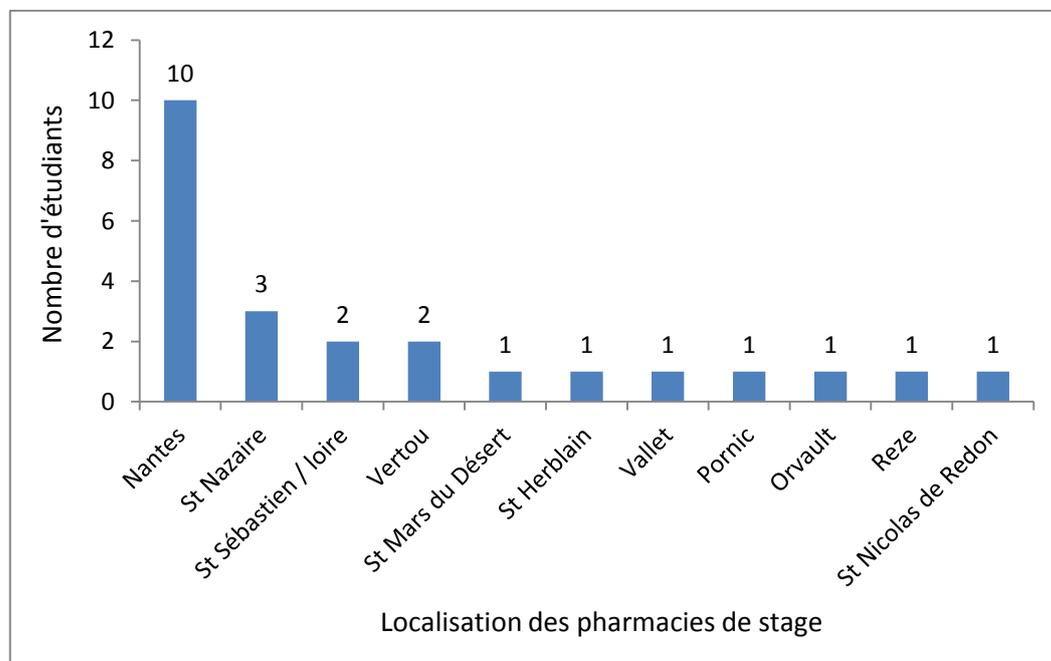
3^{ème} PARTIE : Résultats

3.1. Le recueil des ordonnances

Au total, 333 ordonnances ont été recueillies par 24 des 50 étudiants de 6^{ème} année de pharmacie d'officine sollicités.

Le graphique 1 montre que 41% des étudiants participant étaient en stage dans des pharmacies situées à Nantes.

Graphique 1 : Localisation des pharmacies où les étudiants effectuaient leur stage.



Nous avons exclu 31 ordonnances pour les raisons suivantes :

- 28 étaient des ordonnances de spécialiste (8 d'ophtalmologie, 3 de rhumatologie, 6 de cardiologie, 2 de pneumologie, 2 de psychiatrie, 1 d'endocrinologie, 1 de dermatologie, 2 de neurologie, 1 de gastro-entérologie, 1 d'urologie, 1 d'oncologie),

- 1 correspondait à une ordonnance de traitements ponctuels,

- 2 étaient des ordonnances comportant uniquement des traitements homéopathiques.

L'analyse a donc porté sur 302 ordonnances de médecins généralistes correspondant à des renouvellements de traitement chez des patients de plus de 65 ans.

3.2. La population étudiée

198 ordonnances concernent des femmes soit 65,6% des prescriptions.

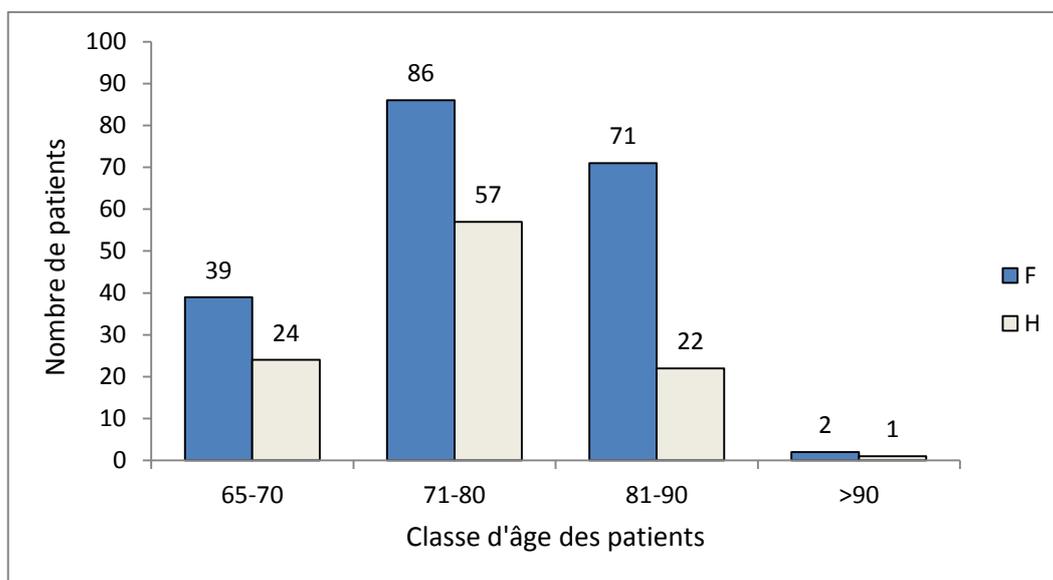
L'âge moyen de la population étudiée est de $77 \pm 6,8$ ans :

- $77,7 \pm 6,9$ ans pour les femmes,

- $75,7 \pm 6,4$ ans pour les hommes,

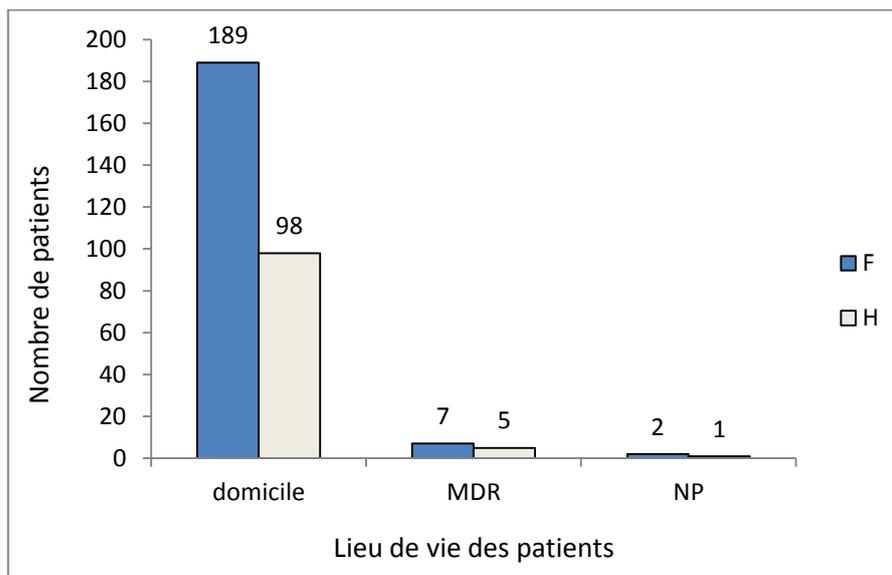
Les extrêmes sont de 65 et 94 ans. La classe d'âge la plus représentée est celle des 71-80 ans avec 47,4% des patients comme l'indique le graphique 2.

Graphique 2 : Répartition des femmes et des hommes par classe d'âge



Le graphique 3 montre que le lieu de vie des patients est essentiellement le domicile pour 287 d'entre eux alors que 12 vivent en maison de retraite (MDR). 3 ordonnances ne mentionnent pas le lieu de vie du patient (NP).

Graphique 3 : Le lieu de vie des patients



146 des 302 patients étudiés (48,3%), dont 59% sont des femmes, sont pris en charge à 100% (ALD) par l'assurance maladie pour au moins une pathologie.

3.3. Les prescripteurs de l'étude

Pour les 302 ordonnances analysées, 138 prescripteurs différents sont recensés.

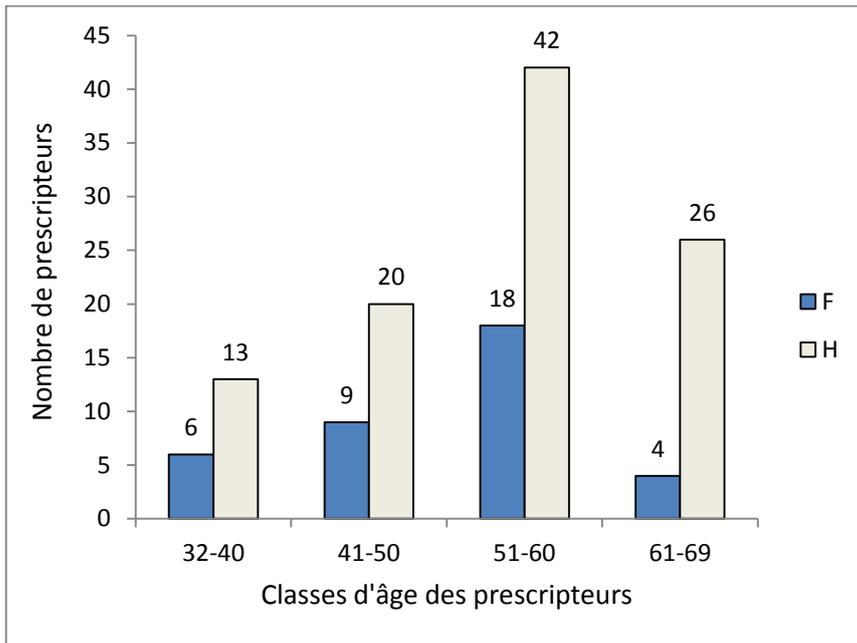
73,2% d'entre eux sont des hommes (37 femmes et 101 hommes).

Il s'agit sans exception de médecins généralistes libéraux, installés.

Seuls 2 d'entre eux ont une capacité ou un diplôme complémentaire en gériatrie et sont représentés par 10 ordonnances au total.

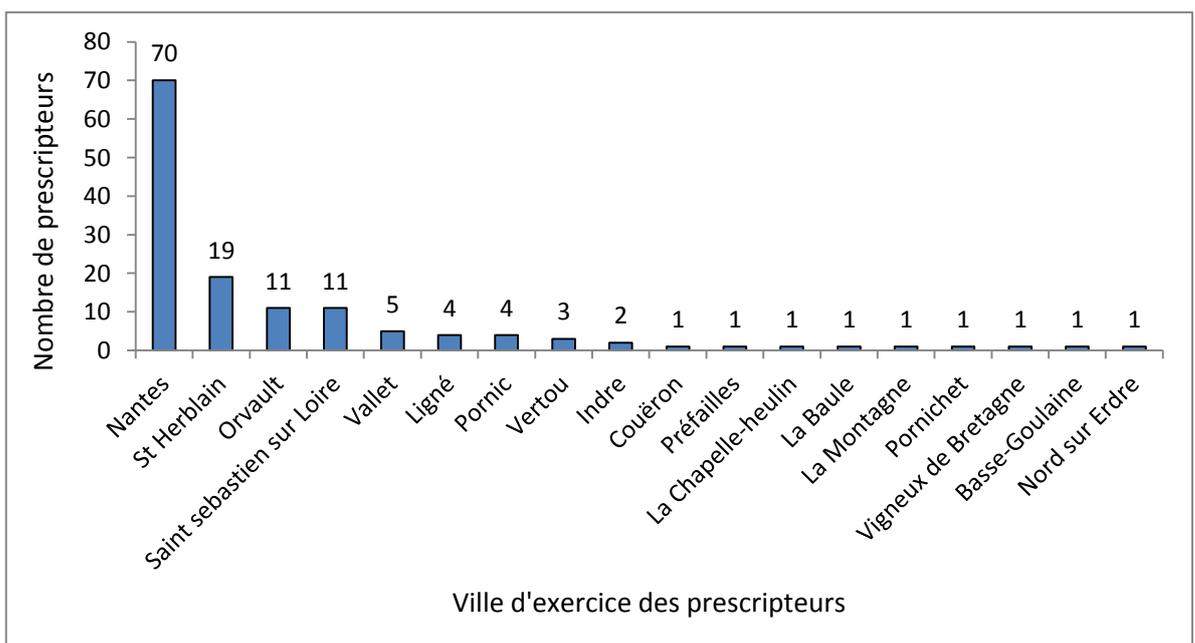
Leurs âges vont de 32 à 69 ans soit une moyenne d'âge de $53 \pm 8,7$ ans. 43,5% d'entre eux ont entre 51 et 60 ans comme le montre le graphique 4.

Graphique 4 : Répartition des prescripteurs par sexe et classe d'âge



Le graphique 5 montre la répartition géographique des prescripteurs. 51 % des prescripteurs représentés dans notre étude exercent à Nantes et 35 % dans la première couronne.

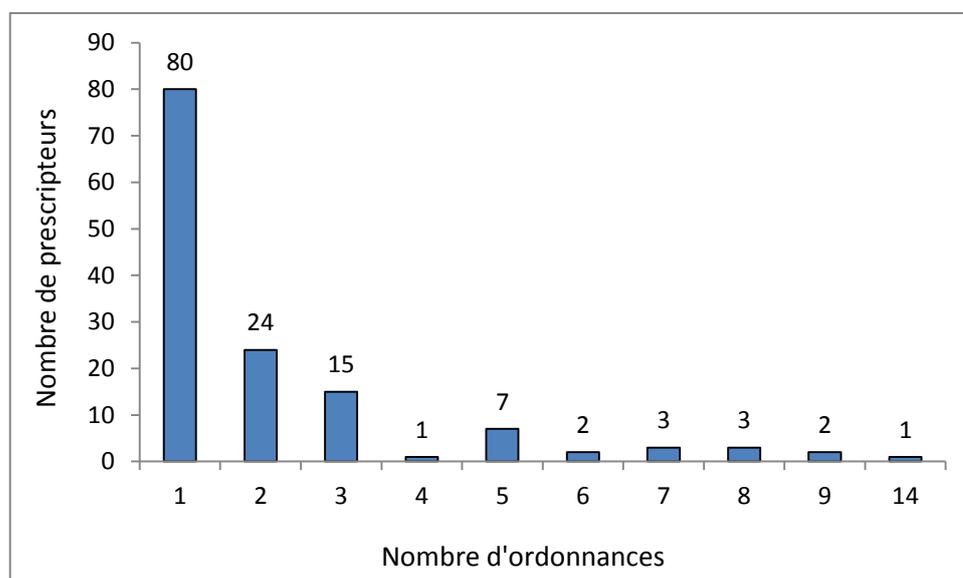
Graphique 5 : Lieu d'exercice des médecins de l'étude



L'année moyenne d'installation des prescripteurs est 1993.

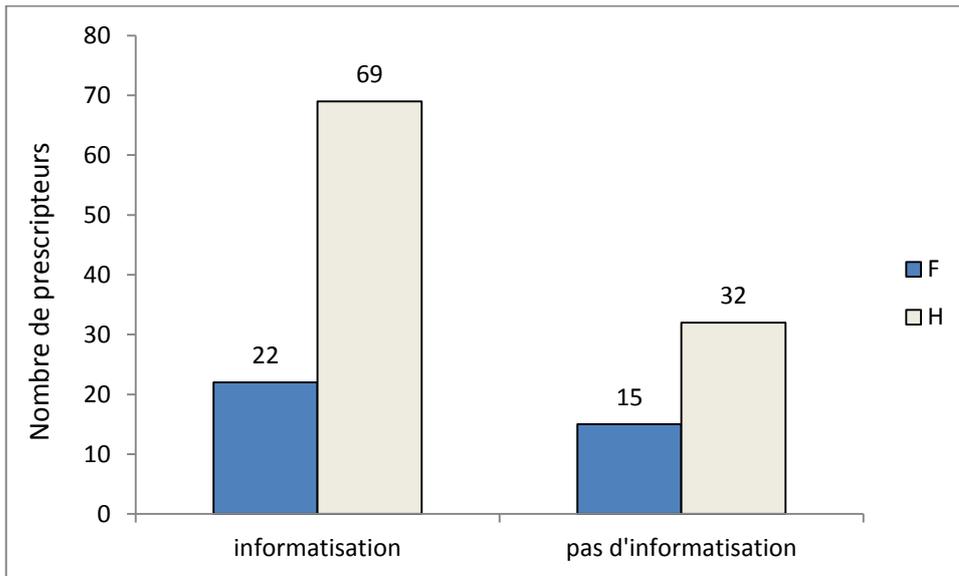
En moyenne, chaque prescripteur est représenté par 2 ordonnances. Le graphique 6 montre que parmi les 138 prescripteurs de l'étude, 80 sont représentés par une ordonnance et un prescripteur par 14 ordonnances différentes.

Graphique 6 : Nombre d'ordonnance par prescripteurs



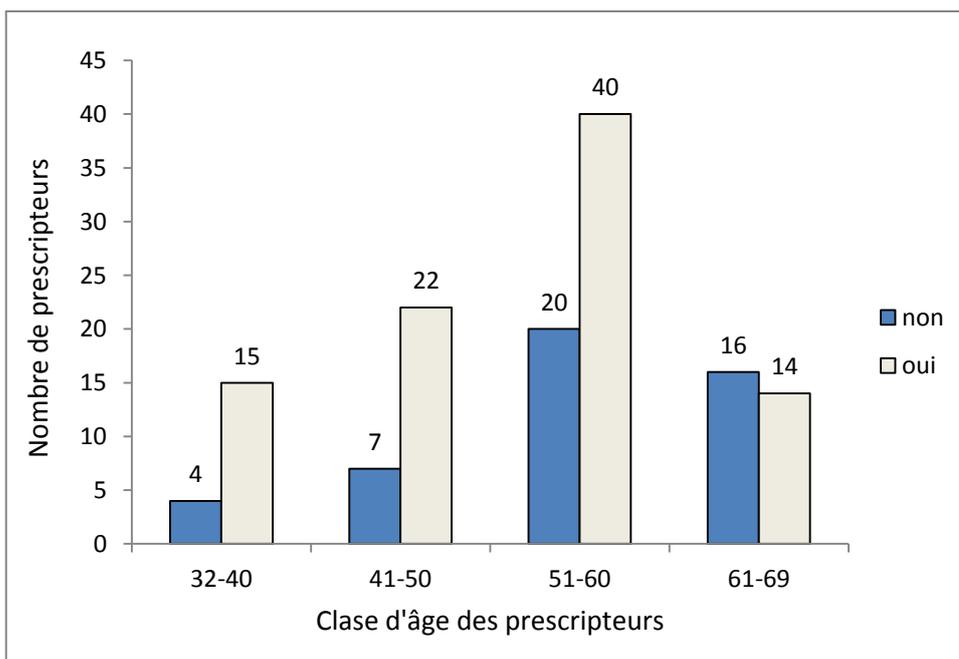
Le graphique 7 illustre la répartition des prescripteurs par sexe en fonction de l'utilisation ou non d'un logiciel informatique. Les prescripteurs informatisés représentent 66 % dont 76% sont des hommes. Cependant les hommes n'utilisent pas plus l'outil informatique que les femmes ($\chi^2=0,94$; $p=0,3$).

Graphique 7 : Prescripteurs informatisés ou non selon leur sexe



Le graphique 8 montre que la proportion de médecins informatisés est plus importante dans les classes d'âge de 32 à 40 ans et de 41 à 50 ans. La tendance s'inverse dans la tranche d'âge de 61 à 69 ans. Les prescripteurs âgés de moins de 50 ans utilisent un peu plus l'outil informatique que les autres ($\text{Chi}^2=4$; $p=0,04$).

Graphique 8 : Répartition des prescripteurs informatisés ou non par classe d'âge

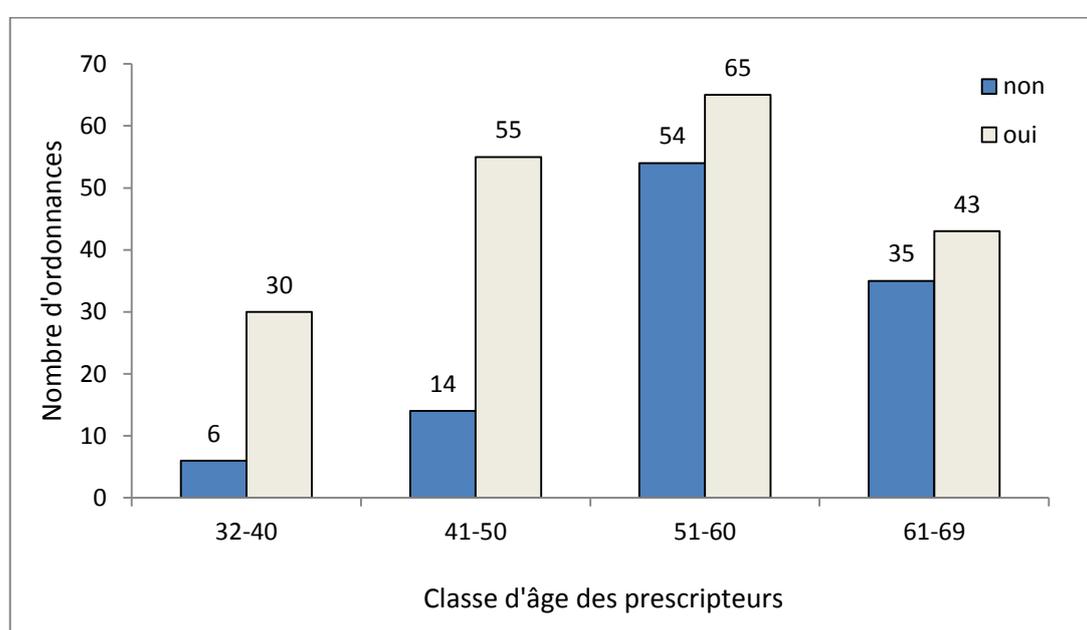


3.4. Les ordonnances

Parmi les 302 ordonnances, 193 soit 63,9% sont informatisées et 109 soit 36,1% sont manuscrites.

La plus grande différence entre recours aux ordonnances informatisées ou non est dans les classes d'âge de prescripteurs de 32 à 50 ans comme l'indique le graphique 8.

Graphique 8 : Répartition des ordonnances informatisées ou non par classe d'âge du prescripteur



3.5. Les prescriptions

Les ordonnances ont été analysées selon deux méthodes :

- le nombre de principe actif prescrit, c'est-à-dire le nombre de molécules prescrites par ordonnance. Les associations fixes de molécules ont été séparées permettant l'analyse distincte de chacune d'entre elles.

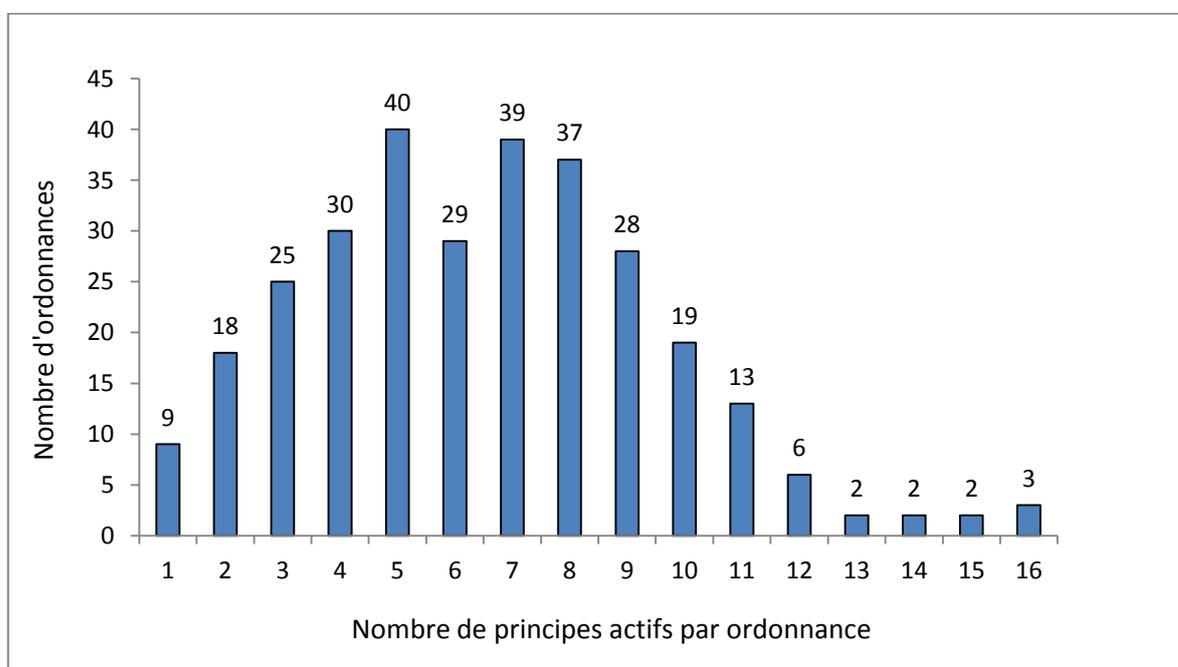
- le nombre de médicament prescrit c'est-à-dire le nombre de ligne de prescription par ordonnance.

3.5.1. Selon le nombre de principe actif prescrit

Au total nous avons recensé 1972 principes actifs prescrits.

En moyenne, il y a $6,6 \pm 3,1$ principes actifs par ordonnance. Le graphique 9 montre que les extrêmes vont de 1 spécialité (9 ordonnances) à 16 spécialités (3 ordonnances).

Graphique 9 : Répartition des ordonnances selon le nombre de principe actif

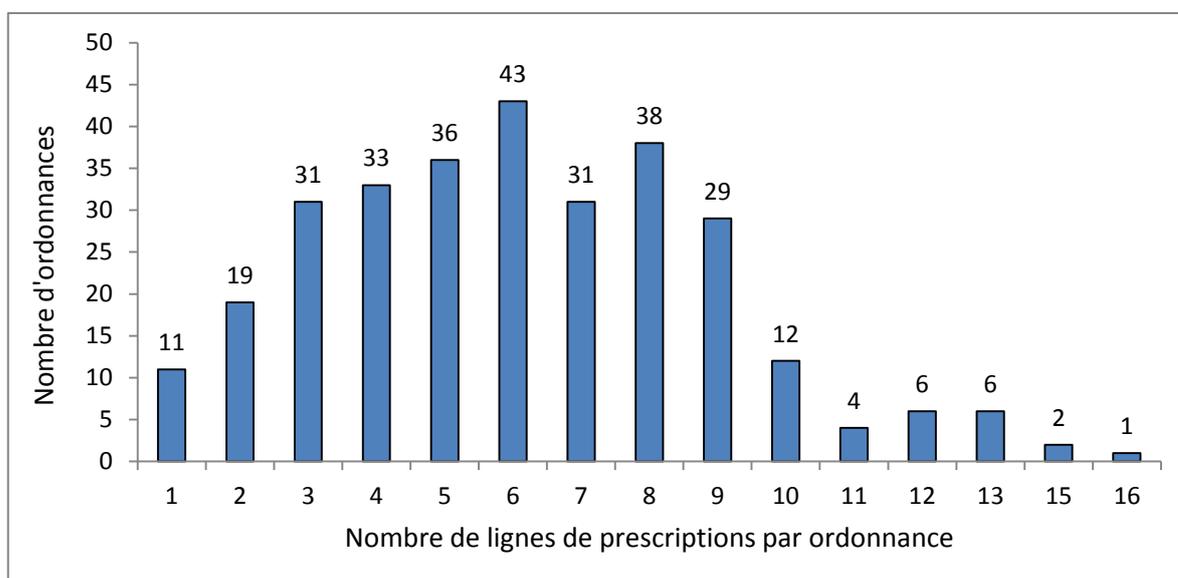


3.5.2. Selon le nombre de médicament prescrit

Au total, il y a 1854 lignes de prescription ou médicaments prescrits.

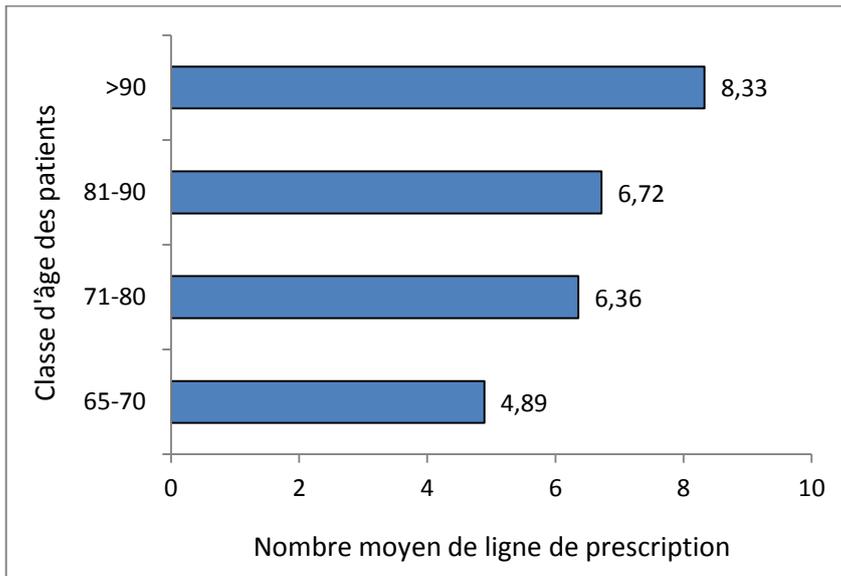
En moyenne, il y a $6,1 \pm 2,9$ lignes de prescription par ordonnance. Le graphique 10 montre que les extrêmes vont de 1 spécialité pour 11 ordonnances à 16 spécialités pour l'une d'entre elles.

Graphique 10 : Répartition des ordonnances selon le nombre de ligne de prescription



Le graphique 11 montre que le nombre moyen de médicaments prescrits augmente avec l'âge du patient.

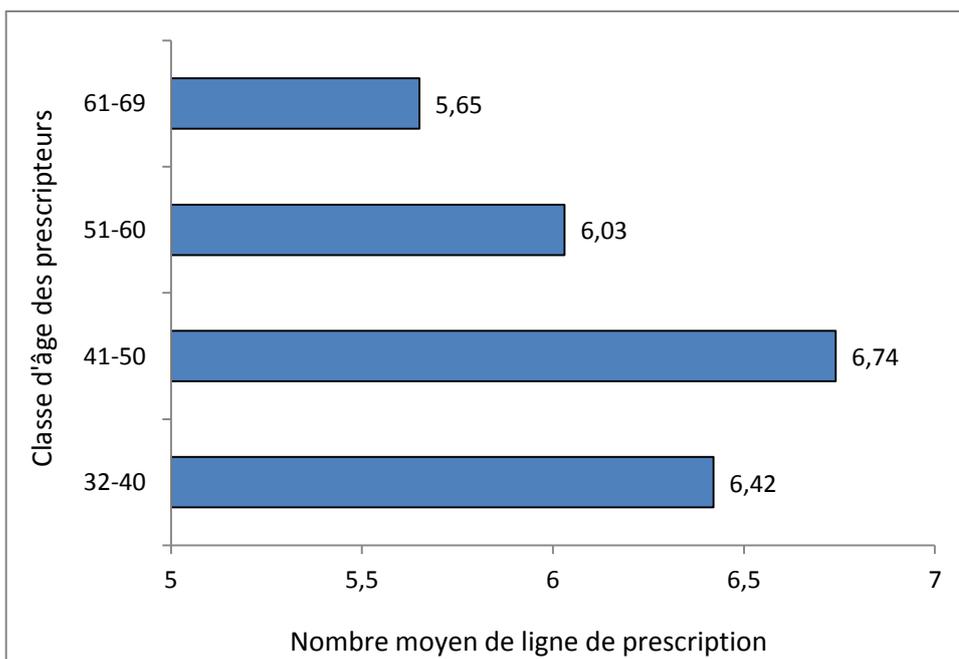
Graphique 11 : Nombre moyen de ligne de prescription par classe d'âge des patients



Les femmes consomment plus de médicaments avec une moyenne de 6,3 lignes de prescriptions contre 5,9 pour les hommes.

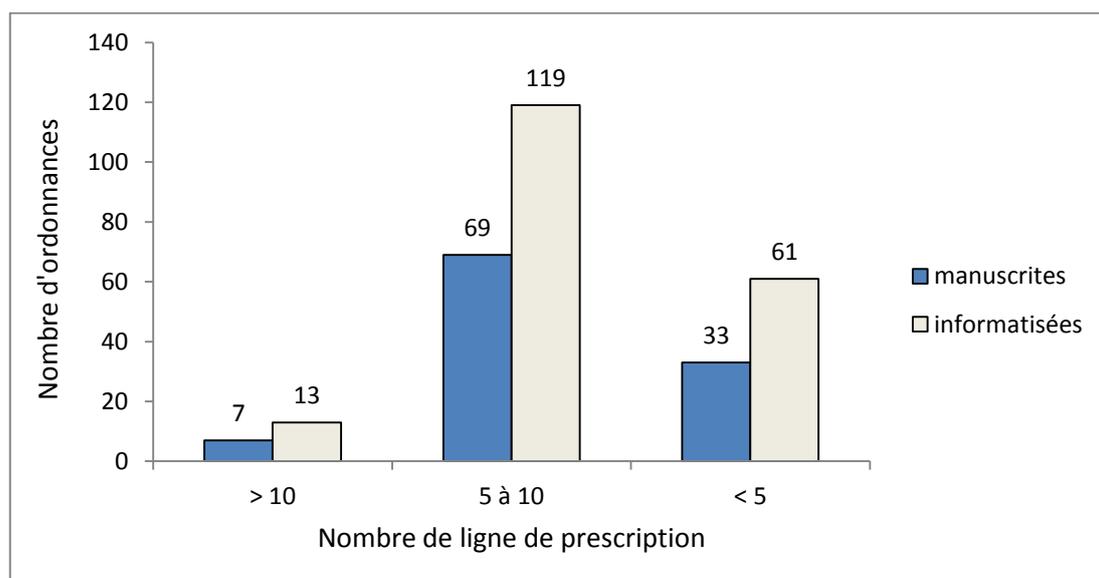
C'est dans la classe d'âge des médecins de 41-50 ans que le nombre moyen de ligne de prescription est le plus élevé comme l'illustre le graphique 12.

Graphique 12 : Nombre moyen de ligne de prescription par classe d'âge du prescripteur



Le graphique 13 montre que le nombre de ligne de prescription ne varie pas selon l'utilisation ou non d'un logiciel de prescription. En effet la différence n'est pas significative ($\chi^2=0,08$; $p=0,96$).

Graphique 13 : Influence de l'informatisation sur le nombre de ligne de prescription



3.6. La prescription de médicaments à ASMR V

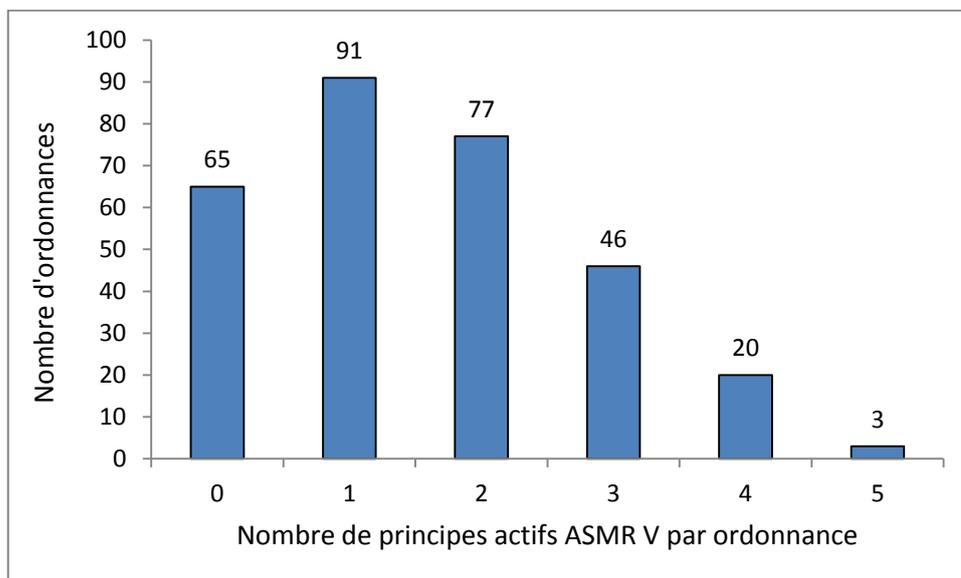
Le taux de prescriptions des médicaments ou de molécules à ASMRV a également été analysé selon les 2 méthodes citées plus haut.

3.6.1. Selon le nombre de principe actif prescrits

Lorsque les associations fixes de molécules sont dissociées, la proportion de principe actif à ASMR V prescrits est de 24,3%.

Au total 77,2% des ordonnances analysées ont au moins un principe actif à ASMR V. Le graphique 14 montre que 65 ordonnances n'en possèdent pas et 3 ordonnances ont 5 principes actifs à ASMR V.

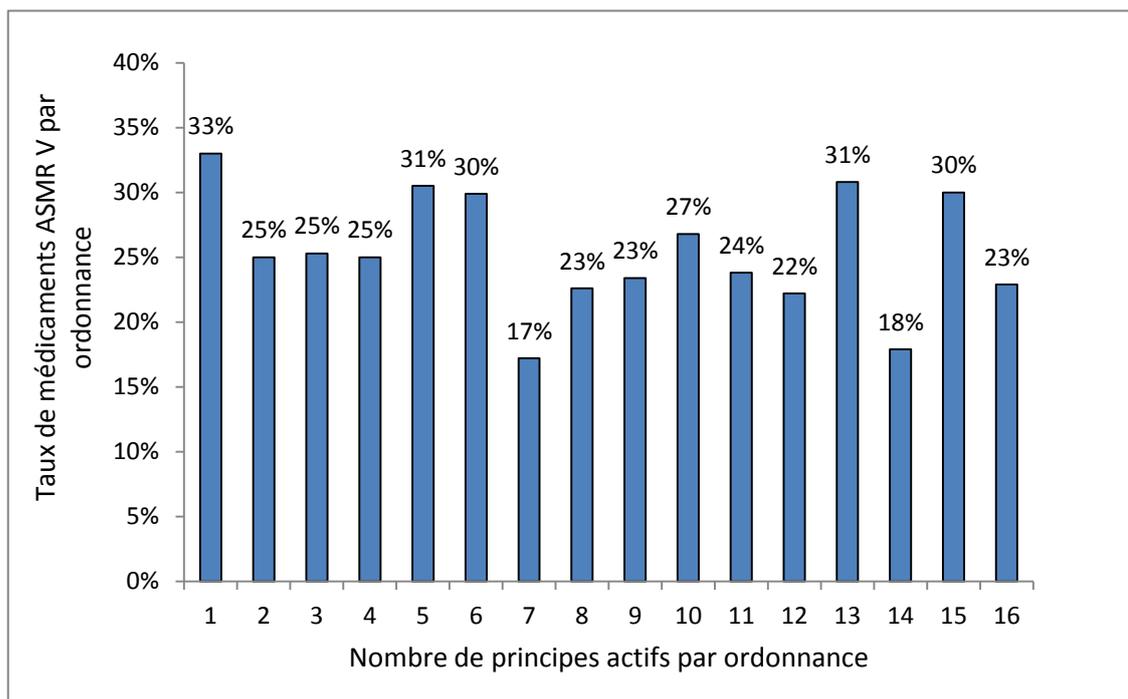
Graphique 14 : Nombre de principes actifs ASMR V prescrits par ordonnances



Dans les ordonnances étudiées, le pourcentage de principe actif de niveau V varie de 17 à 33% (cf. graphique 15).

Graphique 15 : Proportion d'ASMR V en fonction du nombre de principes actifs

prescrits

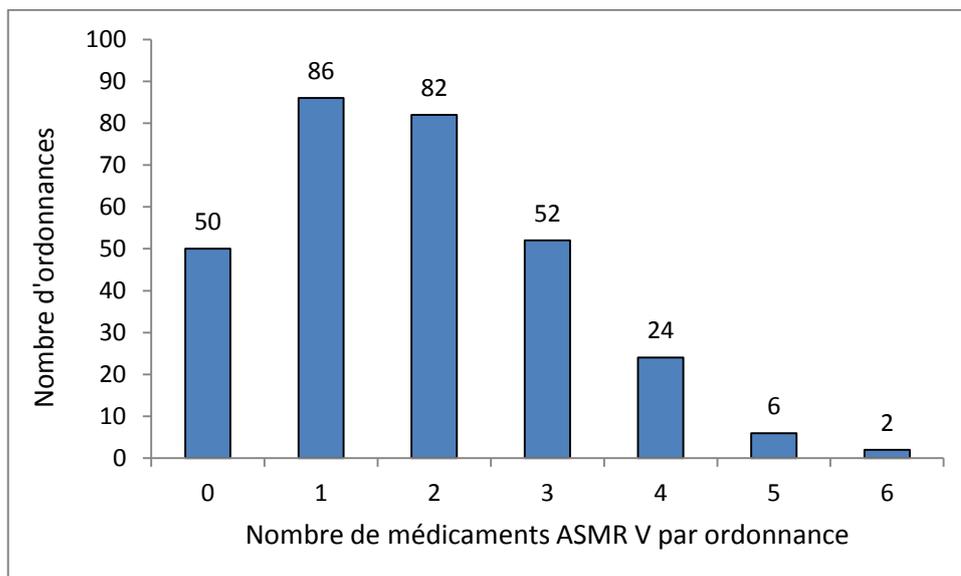


3.6.2. Selon le nombre de médicament prescrits

Les associations de gamme sont considérés ASMR V par la commission de transparence tant que la preuve du bénéfice de l'association, en particulier sur l'observance, n'a pas été faite. Donc si nous nous en tenons strictement à cette classification, la proportion de médicaments à ASMR V prescrits est alors de 29,3%.

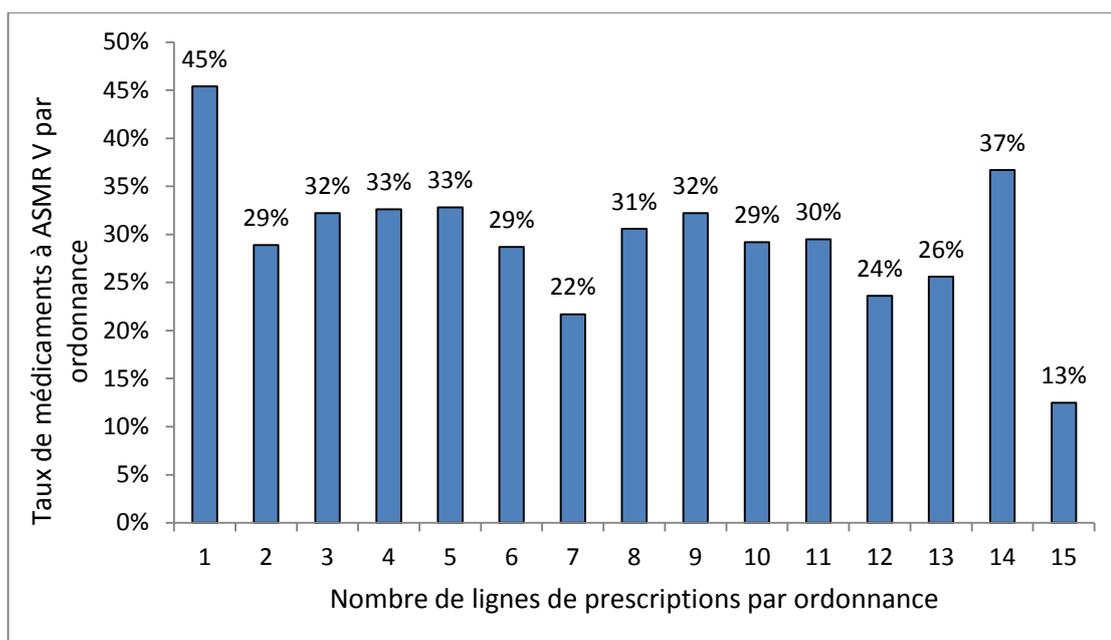
Au total 83,4% des ordonnances analysées ont au moins un médicament à ASMR V. Le graphique 16 montre que 50 ordonnances n'en possèdent pas, 2 ordonnances ont 6 médicaments à ASMR V.

Graphique 16 : Nombre de médicaments ASMR V prescrits par ordonnances



Comme l'indique le graphique 17, parmi les ordonnances contenant 3 lignes de prescription, 32% des médicaments prescrits sont à ASMR V.

Graphique 17 : Proportion d'ASMR V en fonction du nombre de lignes de prescriptions

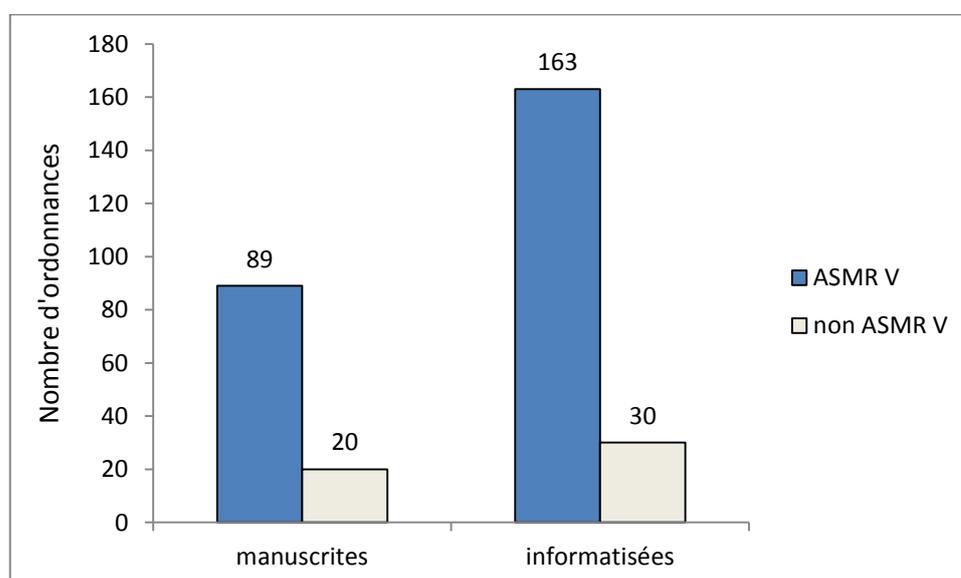


Le taux de médicaments ASMR V en fonction du nombre de principe actif (24,3%) ou en fonction du nombre de ligne de prescription (29,3%) est significativement différent ($\text{Chi}^2=11,9$; $p<0,001$). Dans les deux modes d'analyse, le taux de médicaments ASMR V prescrits ne varie pas en fonction du nombre de ligne de prescription ou du nombre de principes actifs. Dans les deux méthodes, la répartition des ordonnances selon le nombre de médicaments ou de principes actifs à ASMR V qu'elles contiennent est superposable.

La Commission de Transparence considérant d'emblé les associations fixes de molécules comme ASMR V, nous analysons désormais la prescription des médicaments à ASMR V et non celle des principes actifs.

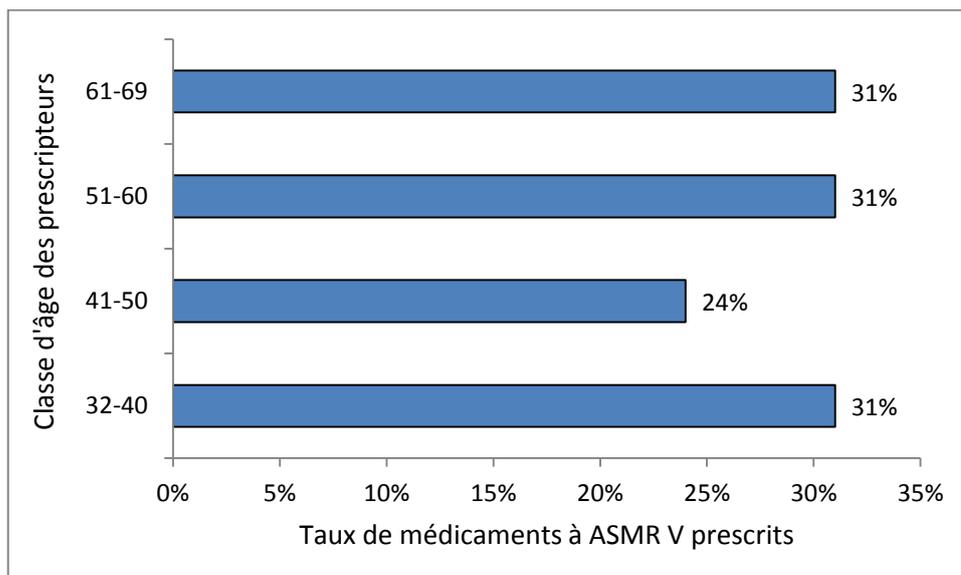
D'après le graphique 18, l'utilisation d'un outil informatique ne favorise pas la prescription de médicament non ASMR V. La différence est non significative ($\text{Chi}^2=0,4$; $p=0,5$).

Graphique 18 : Influence de l'utilisation d'un outil informatique sur la prescription d'ASMR V.



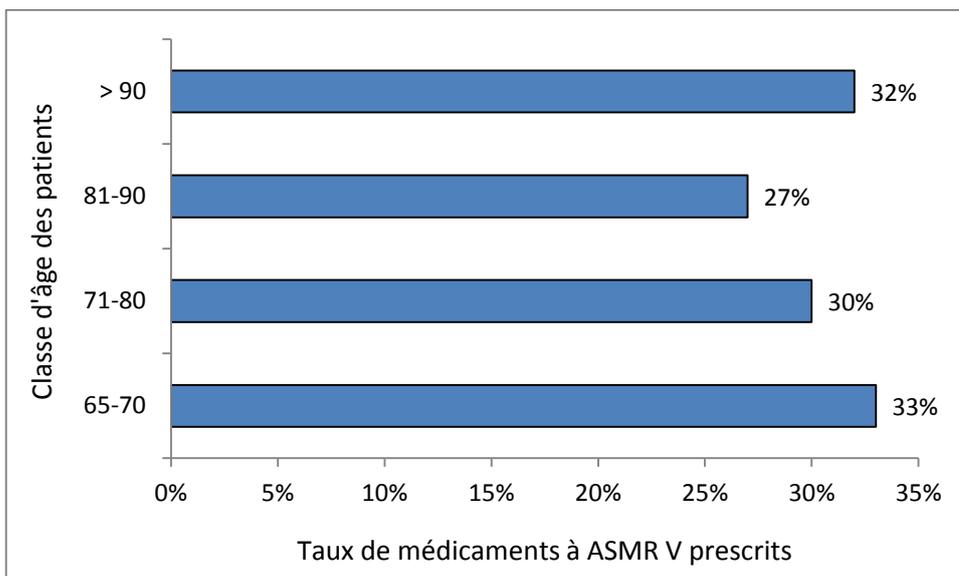
Le graphique 19 montre que la fréquence des médicaments ASMR V prescrits est identique quelque soit l'âge du prescripteur.

Graphique 19 : Taux de médicaments à ASMR V prescrits par classe d'âge des prescripteurs



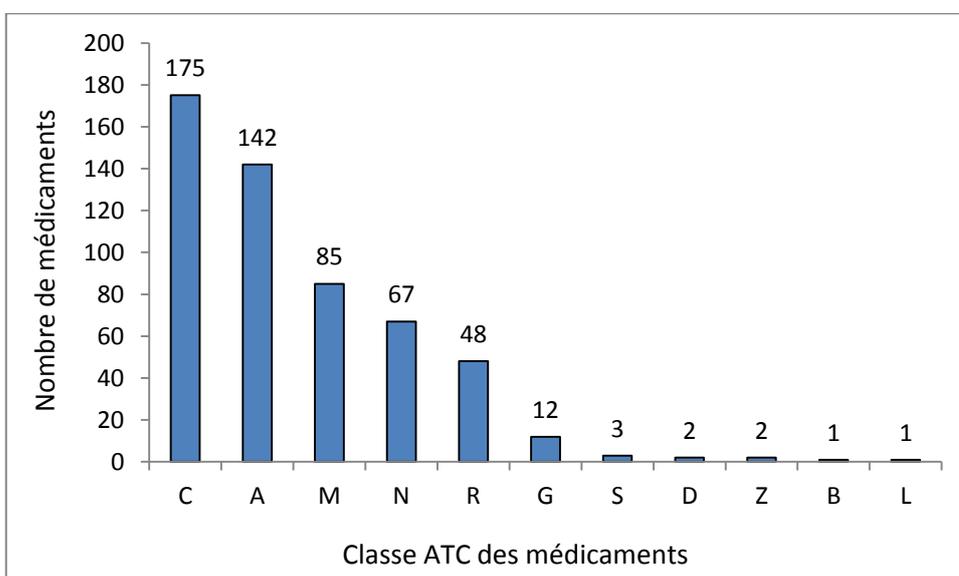
Le graphique 20 montre que la proportion de médicaments à ASMR V prescrits ne varie pas selon l'âge des patients.

Graphique 20 : Taux de médicaments à ASMR V prescrits par classe d'âge des patients.

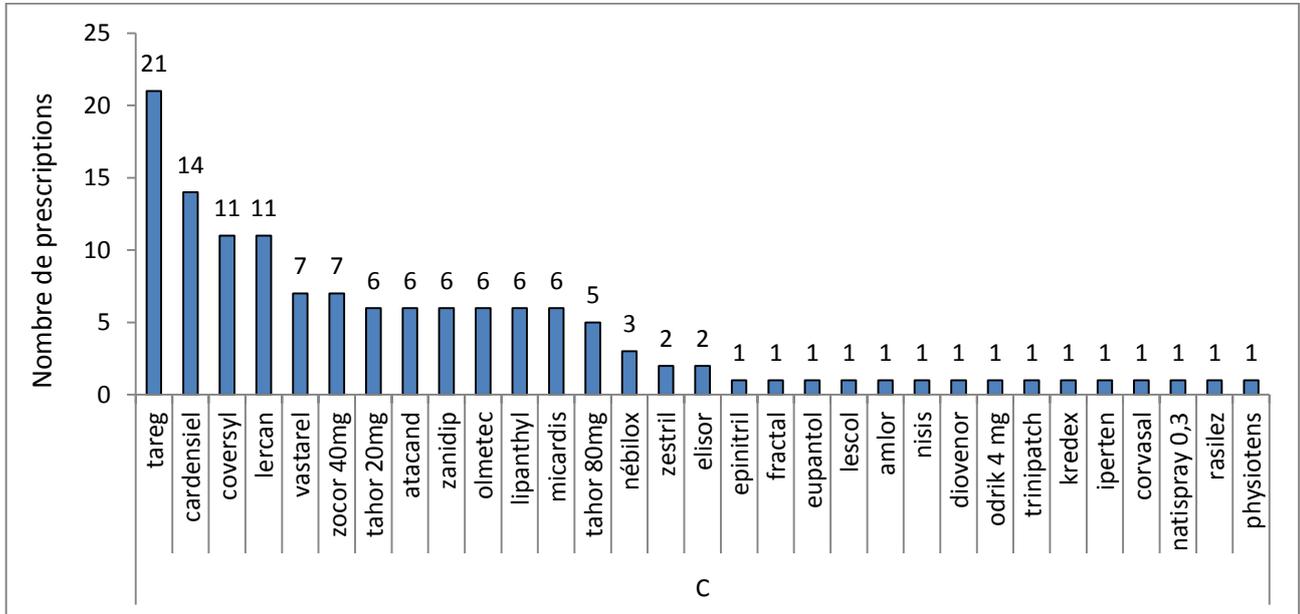


Les médicaments de classes C (à visée cardiovasculaire) et A (à visée digestive et métabolique) sont les plus représentés avec respectivement 175 et 142 médicaments à ASMR V comme l'indique le graphique 21. Les graphiques 22 et 23 détaillent les spécialités de ces deux principales classes.

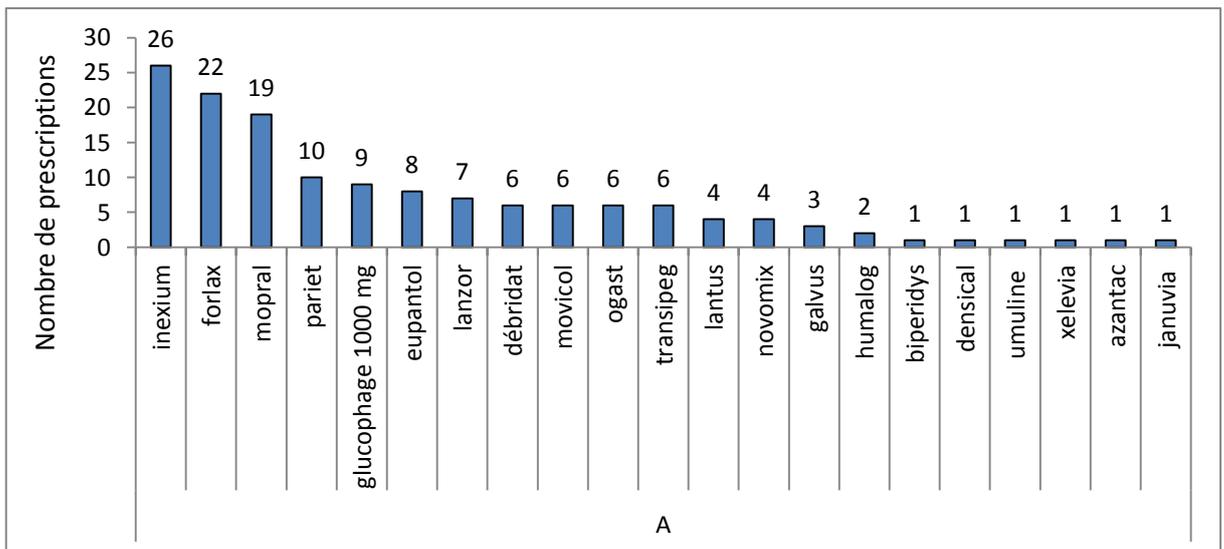
Graphique 21 : Représentations des médicaments à ASMR V par classe ATC



Graphique 22 : Principaux médicaments du système cardiovasculaire classés C dans la classification ATC.



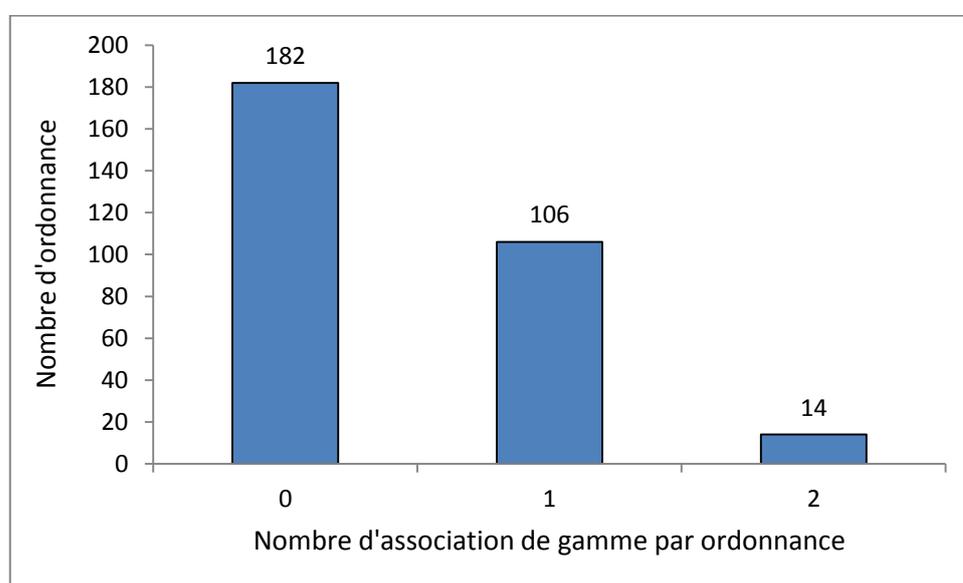
Graphique 23 : Principaux médicaments du système digestif et métabolique classés A dans la classification ATC.



3.7. La prescription d'association de gamme

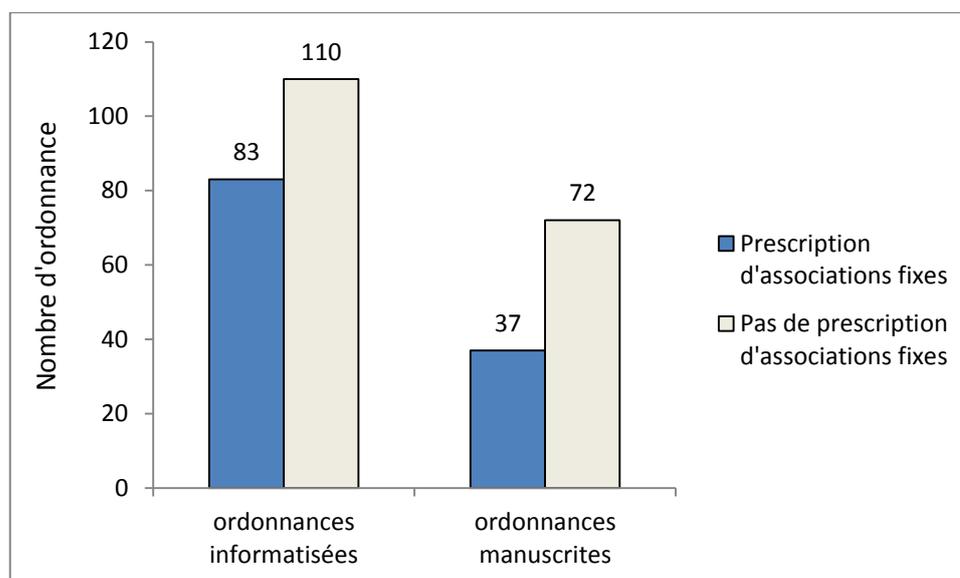
39,7% des ordonnances ont au moins une ligne d'association de gamme soit 120 des 302 ordonnances analysées. 11,7% d'entre elles en ont deux comme le montre le graphique 24.

Graphique 24 : Nombre d'ordonnance en fonction du nombre d'association de gamme prescrite



Le graphique 25 montre que la prescription d'une association fixe de molécules n'est pas influencé par l'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription. La différence est non significative ($\chi^2=2,4$; $p=0,1$).

Graphique 25 : Influence de l'informatisation sur la prescription d'association fixe de molécule



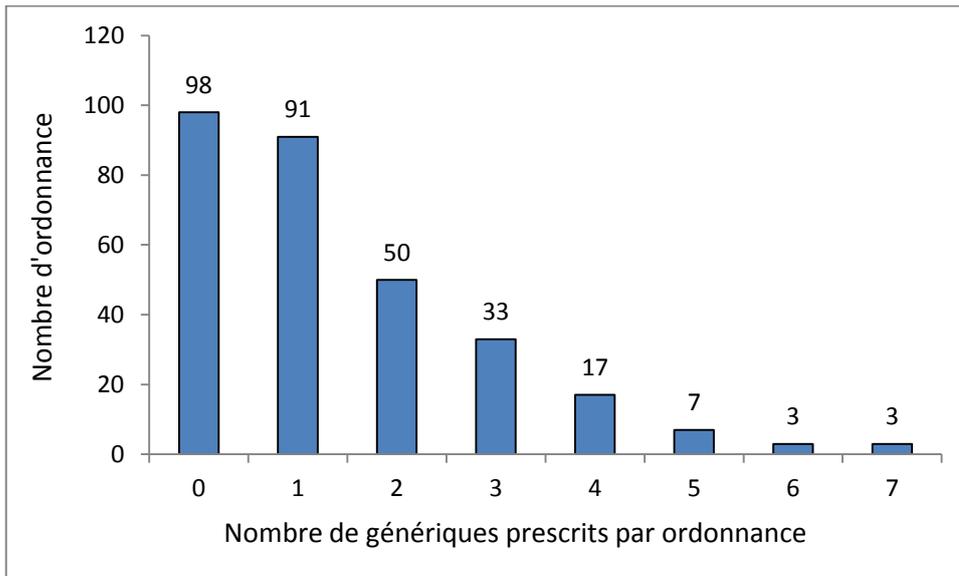
3.8. La prescription des génériques

Il s'agit de copie de molécules préexistantes sur le marché pour lesquelles le brevet à expirer. Ce sont des médicaments pour lesquels la Commission de la Transparence délivre automatiquement une ASMR V.

Au total, 204 des 302 ordonnances comprennent au moins un médicament prescrit sous Dénomination Commune Internationale (DCI) soit 67,5% des ordonnances. Ils représentent au total 432 lignes de prescription.

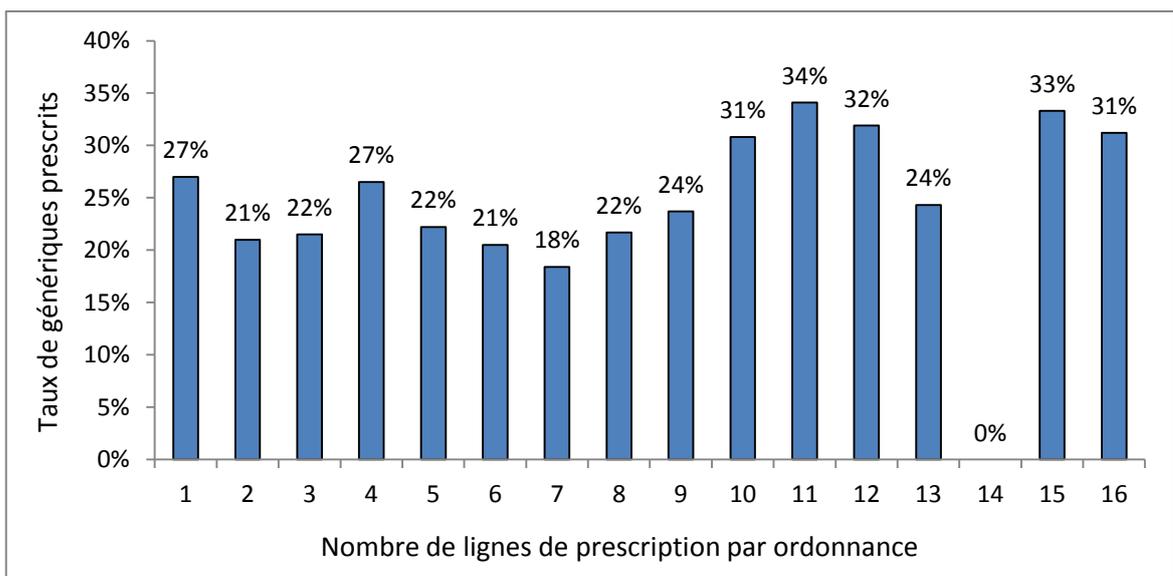
1,5 médicaments sont en moyenne prescrits en DCI par ordonnance. 98 ordonnances ne possèdent pas de générique, 3 ordonnances en ont 7 comme le montre le graphique 26.

Graphique 26 : Répartition des ordonnances selon le nombre de génériques prescrits



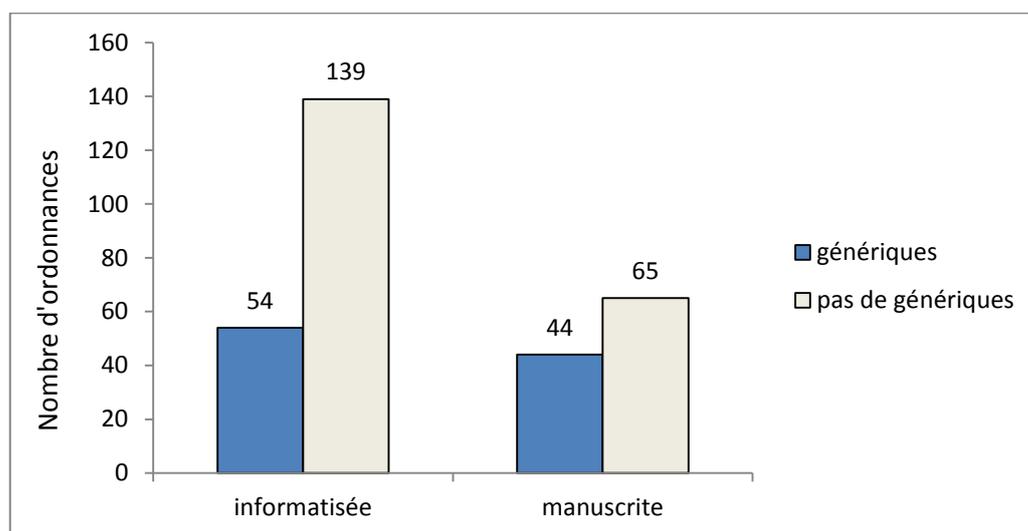
Le graphique 27 montre que le nombre de ligne de prescription n'a pas d'influence sur la quantité de génériques prescrits. La proportion de génériques prescrits reste stable aux alentours de 30% quelques soit le nombre de lignes de prescriptions.

Graphique 27 : Proportion de génériques prescrits en fonction du nombre de lignes de prescriptions



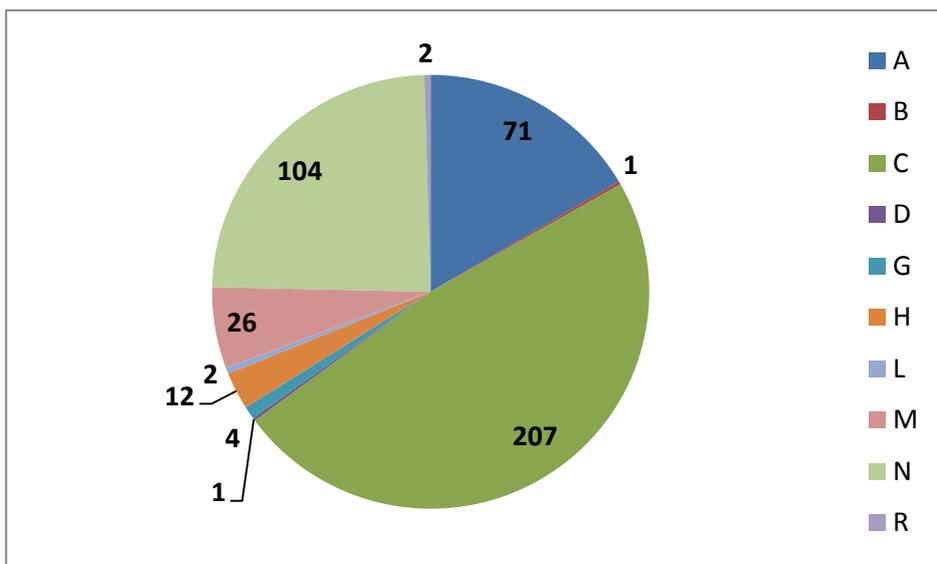
Le graphique 28 montre que les ordonnances informatisées contiennent significativement plus de génériques ($\chi^2=4,8$; $p=0,03$).

Graphique 28 : Fréquence du nombre de génériques prescrits selon l'informatisation ou non de la prescription



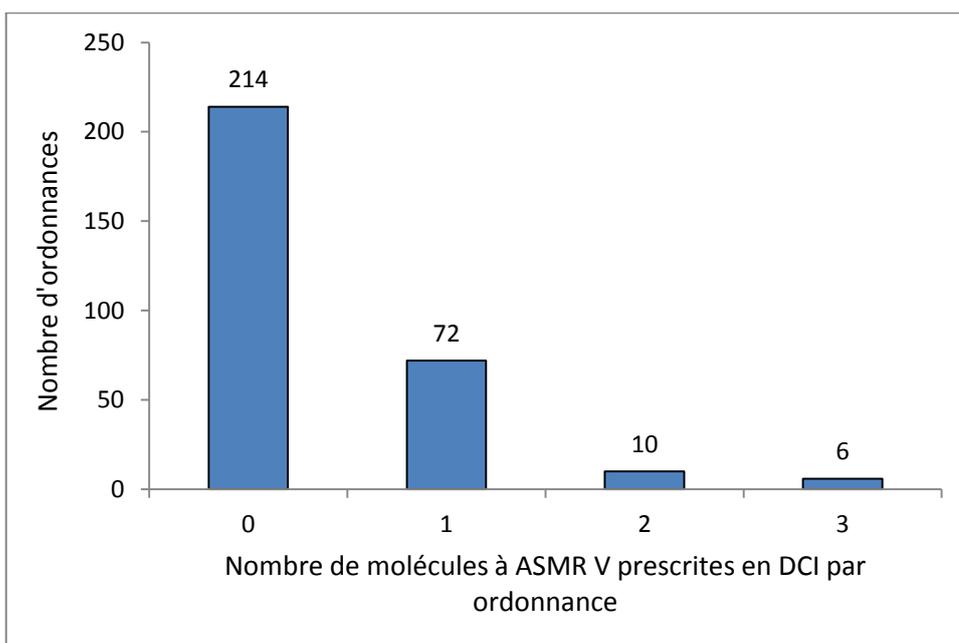
Au total, 90 spécialités différentes sont prescrites en DCI. Ils sont en majorité à visée cardio-vasculaire (ATC C) avec 207 prescriptions, puis concernent le système nerveux (ATC N) avec 104 prescriptions et le système digestif et métabolique (ATC A) avec 71 prescriptions comme l'illustre le graphique 29.

Graphique 29 : Nombre de médicaments prescrits en DCI selon leur classe ATC



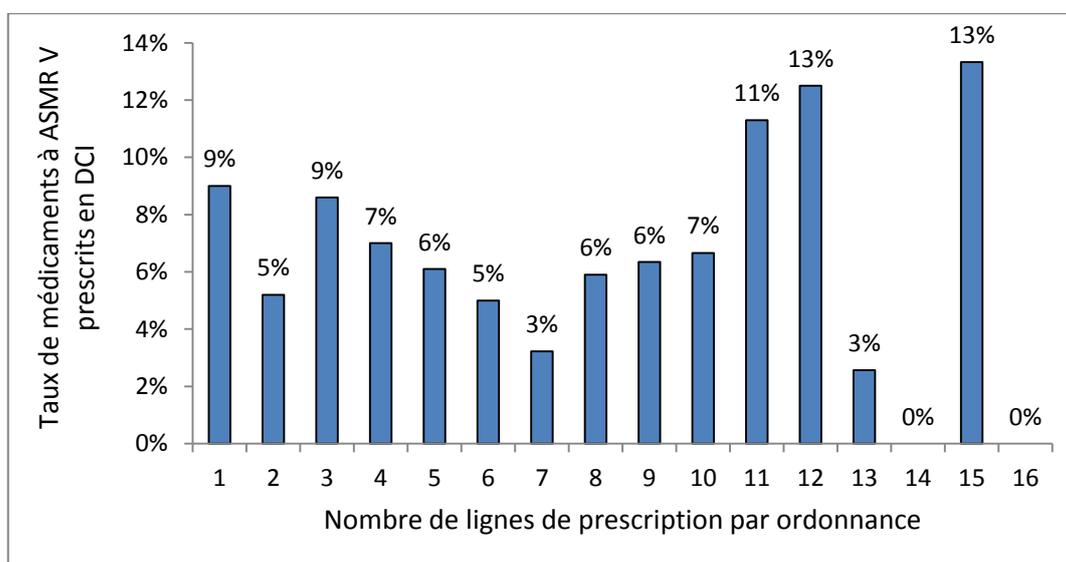
Le graphique 30 montre que 29% des ordonnances contiennent au moins un médicament prescrit en DCI ayant une ASMR de niveau V. Ils représentent 110 lignes de prescription au total.

Graphique 30 : Nombre d'ordonnances contenant des molécules à ASMR V prescrites en DCI



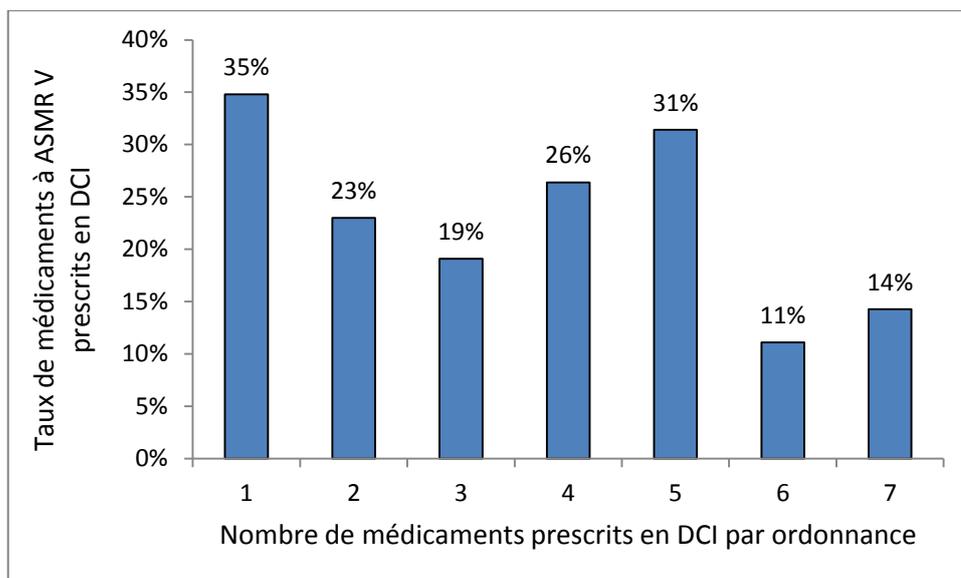
Globalement, le graphique 31 montre que le nombre de ligne de prescription sur une ordonnance n'a pas d'influence sur la quantité de médicaments à ASMR V prescrits en DCI. Parmi les ordonnances comportant 8 lignes de prescriptions, les médicaments à ASMR V prescrits en DCI représente 6% des prescriptions.

Graphique 31 : Taux de médicaments à ASMR V prescrits en DCI en fonction du nombre de ligne de prescription.



Plus il y a de médicaments prescrits en DCI sur une ordonnance, moins il s'agit de médicaments dont le princeps est à ASMR V comme l'illustre le graphique 32.

Graphique 32 : Proportion de générique dont le médicament de référence est à ASMR V en fonction du nombre de médicaments prescrits en DCI.

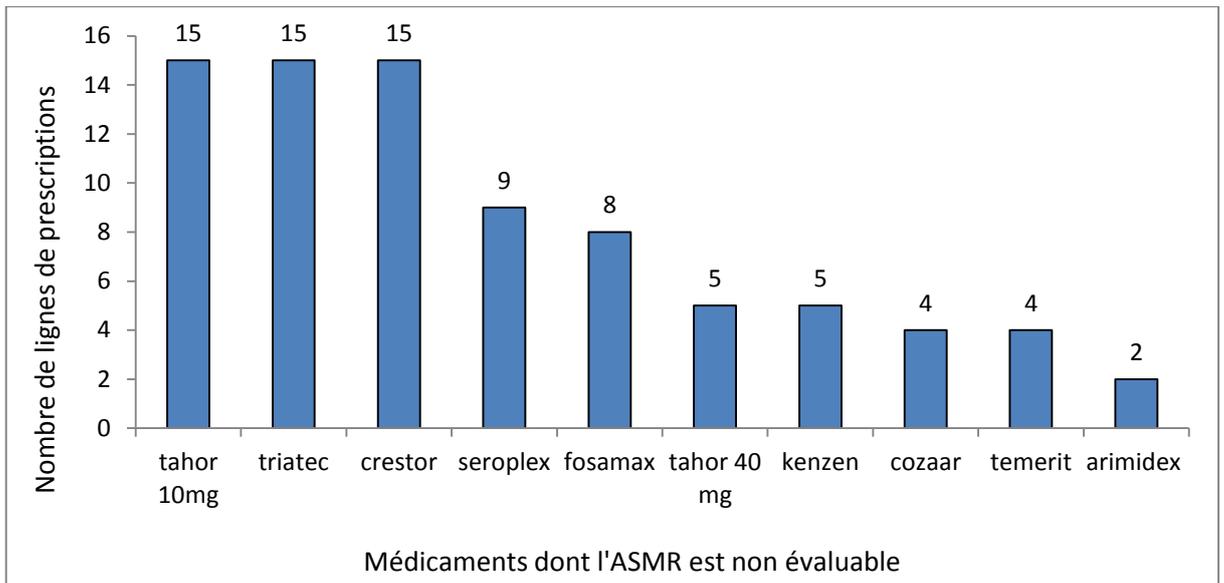


Si, comme la Commission de Transparence, on détermine systématiquement une ASMR de niveau V aux génériques, le taux de médicaments à ASMR V de notre étude s'élève à 46,6%. La différence avec le résultat principal de notre étude est alors significative ($\text{Chi}^2=118,7$; $p<0,001$).

3.9. Les médicaments à ASMR non évaluable

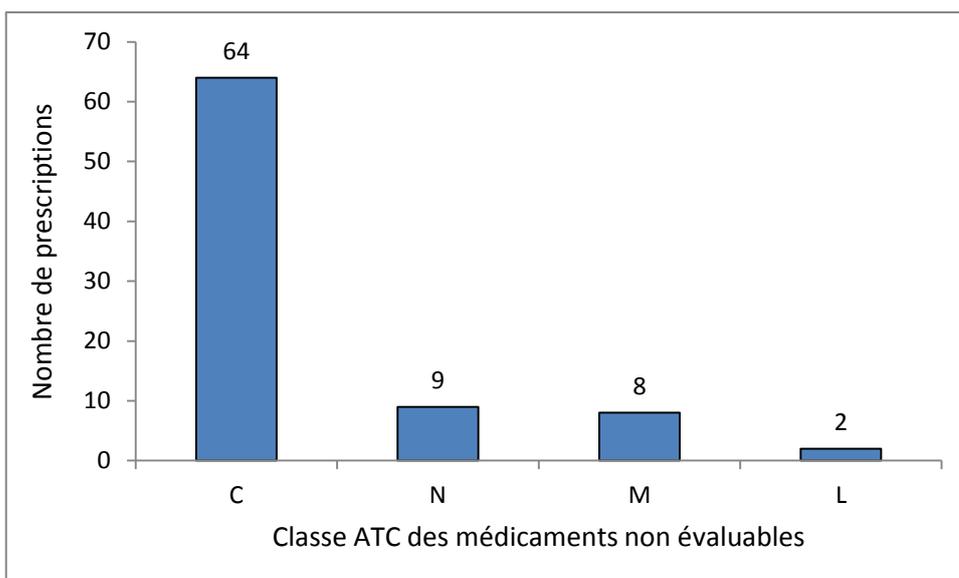
Certains médicaments ont différents niveaux d'ASMR selon leurs indications. Dans notre étude le mode de recueil des données ne nous permettait pas de préciser l'indication du traitement. Pour certains d'entre eux il a donc été impossible de déterminer leur véritable niveau d'ASMR. Le graphique 33 montre que ce cas s'est présenté pour 9 spécialités à raison de 92 prescriptions soit 4,7% de la totalité des médicaments prescrits. Le Tahor 10 mg[®], le Triatec[®] et le Crestor[®] sont les plus représentés.

Graphique 33 : Nombre de lignes de prescriptions de chaque médicament dont l'ASMR est non évaluable.



Le graphique 34 montre que les médicaments à visée cardio-vasculaire (ATC C) sont les plus représentés avec 6 des 9 médicaments, soit 77% des médicaments non évaluable.

Graphique 34 : Répartition des ASMR non évaluable par classe ATC



3.9.1 Pourquoi ces médicaments sont-ils non évaluables dans notre étude ?

L'Atorvastatine

Le tahor 20mg et le tahor 80mg sont des compléments de gamme donc ASMR V quelque soit l'indication. La question se pose donc ici pour le tahor 10mg et le tahor 40mg. Comparés à la simvastatine et à la pravastatine, ces deux dosages sont ASMR V dans les hypercholestérolémies légères à modérées associées à moins de 3 facteurs de risques cardio-vasculaires. Mais le tahor 10mg est ASMR 2 pour les patients non diabétiques, hypertendus traités avec 3 facteurs de risques cardio-vasculaires en prévention primaire avec ou sans hyperlipidémie associée et le tahor 40mg est ASMR 4 dans les hypercholestérolémies sévères et familiales homozygotes (37).

Le Ramipril

Il est ASMR V dans le traitement des néphropathies diabétiques et de l'insuffisance cardiaque symptomatique par rapport aux autres IEC. Il est ASMR I dans la prévention cardio-vasculaire chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée (38) (39).

La Rosuvastatine

Le Crestor 5mg est ASMR V dans les hypercholestérolémies pures et mixtes mais est ASMR 3 dans les hypercholestérolémies familiales homozygotes (40). Le Crestor 20 mg est ASMR V en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire (41). Ce dosage n'a pas été prescrit dans les ordonnances que nous avons analysés.

L'Escitalopram

Il est ASMR V dans le traitement des TOC, du « trouble anxiété sociale » et de l'anxiété généralisée. Mais il est ASMR 4 par rapport au Seropram dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs (42) (43) (44) (45).

L'Acide Alendronique

Dans l'étude, le Fosamax n'est prescrit qu'à la posologie de 70mg. Le Fosamax 70mg est ASMR V par rapport à l'Actonel 5mg mais il est ASMR 3 par rapport au Fosamax 10mg en terme de tolérance. De plus l'ASMR du Fosamax 70mg est évalué dans certaines indications qui nécessiteraient de connaître le T-score du patient (46).

Le Candesartan

Il est ASMR V par rapport aux autres ARA 2 dans toutes les indications mais est ASMR 2 en cas d'intolérance aux IEC (47) (48).

Le Losartan

Il est ASMR V dans le traitement de l'HTA essentielle du fait de l'absence d'essai comparatif. Par contre il est ASMR 2 dans le traitement de l'HTA chez les patients ayant une hypertrophie ventriculaire gauche importante et est ASMR III dans le traitement de l'insuffisance rénale chez le diabétique de type 2 avec une protéinurie supérieure à 0,5 g/l (49).

Le Nebivolol

Il est ASMR V dans le traitement de l'HTA par rapport aux autres bêtabloquants. Cependant il est ASMR 3 dans le prise en charge des patients de plus de 70 ans ayant une insuffisance cardiaque chronique stable, légère à modérée associée ou non à une dysfonction systolique (50) (51).

L'Anastrozole

Il est ASMR V dans le traitement du cancer du sein hormono-dépendant en première intention. Mais il est ASMR III ou IV selon le comparateur en deuxième intention (52).

Cas particulier de l'Oméprazole.

Le Mopral 20 mg est ASMR V dans le traitement symptomatique du RGO plus ou moins associé à une œsophagite après échec du Mopral 10mg qui est lui-même ASMR V. Mais il est ASMR III dans la prévention des effets secondaires digestifs des AINS (53) (54). Dans notre étude nous avons décidé de le retenir comme ASMR V qu'en l'absence de la présence concomitante sur l'ordonnance d'un AINS. Lors de l'analyse des ordonnances, ce cas ne s'est jamais présenté.

4.1. Originalité de l'étude

Le médecin généraliste a différentes sources d'informations à sa portée pour se former et mettre à jour ses connaissances. La plupart d'entre elles ont de nombreux conflits d'intérêts et il est difficile pour lui d'avoir un avis objectif fiable sur les médicaments. La perte de confiance des prescripteurs vis-à-vis des firmes pharmaceutiques et des agences nationales de sécurité du médicament s'est accentuée à la suite des derniers scandales survenus autour de certains traitements comme le Médiator®. En observant la prescription des médicaments ASMR V par les médecins, généralistes de Loire-Atlantique, nous avons cherché à savoir si la classification ASMR éditée par la HAS et dépourvue de conflits d'intérêts, pouvait être une information fiable sur le médicament dans la pratique quotidienne du prescripteur. Cette étude vient renforcer une réflexion de la HAS cherchant à clarifier les données sur les médicaments par l'Index Thérapeutique relatif, fusion du SMR et de l'ASMR.

Quelques études se sont intéressées au SMR des médicaments (55) (56) (57) mais très peu se sont penchées sur l'ASMR. Une thèse de médecine générale réalisée en 2009 a étudié la prescription des médicaments ASMR V en soins primaires ambulatoires en Midi-Pyrénées (58). Celle-ci était basée sur l'analyse d'ordonnances recueillies directement auprès des médecins généralistes participant volontairement à l'étude.

Le pharmacien est le premier interlocuteur du patient après sa consultation chez le médecin. Il donne des compléments d'explication à la prescription. Les étudiants en pharmacie en stage en officine, de part leur curiosité intellectuelle et leur disponibilité, étaient les plus à même de collecter les ordonnances nécessaires à cette étude. Ce travail, axé sur l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance, justifie que ce recueil passe par le pharmacien et que le médecin prescripteur ne soit pas prévenu. Le recueil des données était relativement aisé et les critères d'inclusion larges. Cette méthode permettait aussi d'avoir un panel de prescripteur important tout en éliminant deux

biais de recrutement retrouvés dans l'autre thèse. En effet dans la thèse effectuée en Midi-Pyrénées, la participation des prescripteurs était basée sur le volontariat et le recueil des ordonnances se faisait par les prescripteurs eux-mêmes.

4.2. Les limites de l'étude

Notre méthode a certes permis d'obtenir un large panel de prescripteurs différents mais l'évaluation de leur pratique de prescription n'est faite en moyenne que sur 2 ordonnances. 58% d'entre eux ne sont représentés que par une seule ordonnance (graphique 4).

La répartition géographique des médecins de l'étude ne peut pas être représentative de la Loire Atlantique puisqu'elle est calquée sur les lieux de stage des étudiants en pharmacie (graphique 1). 40% d'entre eux ont effectué leur stage à Nantes, ce qui explique la proportion importante de médecin généraliste nantais dans notre travail. Le nom de la pharmacie ne figurait pas sur l'ordonnance. Le nombre d'ordonnance recueilli par pharmacie n'a donc pas pu être précisé.

L'ASMR de certains médicaments varie selon leurs indications. Le prescripteur n'étant pas informé de l'analyse de l'ordonnance, il n'était pas possible de le contacter a posteriori. L'indication de ces traitements et leur niveau d'ASMR n'ont pu être précisés. Partant du principe que les médecins généralistes tiennent compte de cette classification dans le choix de leur prescription, ces médicaments ont été considérés selon leur ASMR le plus favorable. Cette décision a pu influencer significativement les résultats de notre étude. En effet si nous avions, à l'inverse, considéré ces médicaments comme ASMR V, le taux de médicaments ASMR V prescrits aurait été de 37% ($\chi^2=24,5$; $p<0,001$).

Pour déterminer si le médecin avait recours à un logiciel d'aide à la prescription (LAP), nous avons extrapolé le fait que l'ordonnance était informatisée. Or une ordonnance manuscrite ne veut pas forcément dire que le médecin n'est pas équipé d'un LAP. Des ordonnances effectuées lors de visites à domicile, réalisées au cabinet alors qu'il y a une panne informatique ou toute autre circonstance privant le médecin de son outil informatique peuvent être des explications à une telle situation. De plus

une ordonnance informatisée ne sous entend pas nécessairement qu'un LAP a été utilisé pour son élaboration. Un médecin peut être équipé d'outils informatiques sans pour autant utilisé de LAP. Aussi, il ne nous a pas été possible de préciser s'il s'agissait de LAP certifiés ou non. L'interprétation des prescriptions en fonction de leur informatisation est donc discutable.

Il aurait été intéressant de rapporter le comportement des prescripteurs à leur mode de formation et d'information sur les médicaments. Mais l'impossibilité de prendre contact avec eux ne nous a pas permis de connaître les outils utilisés pour leur formation médicale continue. De plus, nous n'avons pas pu obtenir les renseignements tels que leur connaissance et la place de la classification ASMR dans leur argumentation de choix d'un médicament.

4.3. Les ordonnances étudiées

Les 24 étudiants volontaires ont recueilli 333 ordonnances sur les 2 mois de recueil. Sur cette même période, dans l'ensemble des pharmacies où ces étudiants étaient en stage, 5218 ordonnances de renouvellement de traitement ont été enregistrées. Nous avons contacté par e-mail les étudiants afin de connaître leurs modalités de recueil. Les raisons de cette différence citées par les étudiants étaient :

- des problèmes de temps pour photocopier les ordonnances alors que le patient attendait déjà depuis un moment.
- l'étudiant n'était pas le seul employé de la pharmacie et ne traitait qu'une partie des ordonnances.
- des oublis.
- l'étudiant était sollicité pour d'autres études.

D'autre part, l'étudiant étant informé du but de l'étude, il a pu sélectionner les ordonnances qui lui semblaient les plus intéressantes à analyser, comme les plus longues.

Etant donné le peu d'étude sur la prescription de médicaments à ASMR V, nous nous sommes basés sur les résultats obtenus dans le travail effectué en Midi-Pyrénées. Le taux de médicaments à ASMR de niveau V retrouvé dans cette étude était de 19,5%. Dans le but de comparer nos résultats à ceux de ce travail, nous nous sommes servis

de ce taux comme référence. Le nombre d'ordonnance ainsi nécessaire pour effectuer notre étude était donc de 241. Les 302 ordonnances analysées sont donc suffisantes.

4.4. Les patients

La proportion de femme dans notre étude (65,6%) se rapproche des chiffres de l'INSEE de 2008 pour la Loire Atlantique. Dans notre étude, 65,6% des ordonnances concernent des femmes contre 60% de femme de plus de 65 ans dans la population générale.

4.5. Les prescripteurs

La méthode employée a permis d'obtenir un panel de 138 prescripteurs différents âgés de 53 ans en moyenne et dont 73,2% sont des hommes. Ces deux chiffres se rapprochent de la démographie médicale de Loire Atlantique de juin 2012 selon la Sécurité Sociale avec une moyenne d'âge identique et une proportion d'homme de 64,3%. Par contre, la répartition géographique des prescripteurs de notre étude n'est pas représentative. En effet, 51% d'entre eux sont installés à Nantes alors qu'ils représentent en réalité 19,8% des médecins de Loire Atlantique.

Le sexe du prescripteur n'influence pas l'utilisation d'un LAP (cf. graphique 7) ; par contre les prescripteurs âgés de moins de 50 ans utilisent sensiblement plus l'outil informatique (cf. graphique 8). D'après le bilan de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique de l'Assurance Maladie du 11 avril 2013, 73% des médecins généralistes tiennent des dossiers médicaux informatisés et 64% utilisent un LAP certifié. Dans notre étude, 66% des prescripteurs sont informatisés et utilisent donc un LAP. Malgré notre méthodologie discutable à ce sujet, nos résultats se rapprochent fortement des chiffres nationaux et notre échantillon est alors représentatif.

Nous avons obtenu un large panel de prescripteurs mais leur pratique n'est représentée en moyenne que par 2 ordonnances. 80 prescripteurs ne sont représentés que par 1 ordonnance (cf. graphique 6). Les prescriptions observées sont donc peu représentatives de la pratique des prescripteurs en générale.

4.6. Les prescriptions

4.6.1. Comparaison à un rapport de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) de 2002 (27)

Le nombre moyen de ligne de prescription est largement supérieur aux chiffres nationaux. Il s'élève dans notre étude à 6,1 pour une moyenne nationale de 3,7. Cette différence peut être en partie expliquée par deux éléments :

- d'abord parce que notre étude ne prend en compte que les ordonnances de renouvellement de traitement,
- ensuite car l'article de référence souligne la sous estimation de leurs chiffres du fait entre autre d'un défaut de participation de la part des patients et en particulier des plus malades.

Par contre, l'évolution croissante du nombre de ligne de prescription en fonction de l'âge du patient observée au niveau national se retrouve également dans notre étude (Graphique 10).

4.6.2. Comparaison à l'étude effectuée par nos confrères de Midi-Pyrénées en 2009 (58)

La thèse de nos confrères de Midi-Pyrénées a porté sur l'analyse de 773 ordonnances de renouvellement de traitement de patients âgés d'au moins 65 ans. Elles ont été recueillies par 34 médecins généralistes volontaires de la région Midi-Pyrénées. Les prescripteurs sont représentés en moyenne par 21 ordonnances. Ils ont utilisé la classification ASMR telle qu'elle est décrite par la Commission de Transparence et raisonnent en ligne de prescription. Par contre ils ont ignoré les génériques dans leur analyse. Ils ont aussi exclus les médicaments dont l'ASMR n'était pas évaluable.

Malgré une méthodologie de recueil différentes, le profil des prescriptions est identique. En effet dans l'étude effectuée en Midi-Pyrénées, les ordonnances

contiennent $6 \pm 2,8$ lignes de prescriptions contre $6,1 \pm 2,9$ lignes de prescription dans notre étude. Par ailleurs la population étudiée est comparable avec une moyenne d'âge de 79 ans dans leur étude avec 59% de femmes contre un âge moyen de 77 ans avec 65% de femmes dans la nôtre.

Le taux de médicaments à ASMR V obtenu dans leur enquête est de 19,5%. Il est nettement inférieur aux 29,3% retrouvés dans notre étude. La comparaison statistique de ces deux pourcentages n'est pas possible car la méthodologie employée est différente. L'écart observé entre ces deux taux peut avoir plusieurs explications :

- les pratiques de prescription observées dans leur étude sont plus représentatives car elles sont basées sur plus de deux fois plus d'ordonnances pour quatre fois moins de prescripteurs,

- les génériques ne sont pas pris en compte dans l'étude en Midi-Pyrénées sous estimant ainsi le taux d'ASMR V,

- le taux d'ASMR V dans la pharmacopée française a augmenté entre 2009 et 2012. Nous n'avons pas pu nous procurer ces chiffres auprès des autorités sanitaires.

Dans la thèse de nos confrères de Midi-Pyrénées, la proportion de médicament à ASMR V augmente en même temps que le nombre de ligne de prescription. Dans notre travail la proportion de médicament à ASMR V en fonction du nombre de lignes de prescriptions reste stable (environ 30%). Cette différence observée peut avoir différentes explications :

- des habitudes de prescriptions différentes entre ces deux régions,
- des prescripteurs plus sensibilisés à la classification ASMR en Loire Atlantique,

- l'expression du biais lié au recueil des ordonnances par les étudiants de pharmacie,

- une quantité d'ordonnances analysées moins importante.

D'après la classification ATC, les médicaments ASMR V des classes C et A sont majoritaires dans notre étude (cf. graphique 21). Ces résultats sont comparables à la thèse réalisée en Midi-Pyrénées. De même au niveau national où les médicaments à

visée cardiovasculaire sont les plus prescrits par les médecins généralistes (27). Comme dans le travail de nos confrères, les deux sous-catégories majoritaires à visée cardiovasculaire sont les anti-hypertenseurs et les hypolipémiants (cf. graphique 22) et les deux sous-catégories majoritaires de médicaments des voies digestives et du métabolisme sont les anti-acides et les laxatifs (cf. graphique 23).

4.6.3. Influence du lieu de vie du patient

Par ailleurs, dans notre étude 287 ordonnances concernent des patients vivant à domicile avec en moyenne 6,1 lignes de prescription. 12 ordonnances concernent des patients vivant en maison de retraite avec en moyenne 7,8 lignes de prescription. Mais le nombre d'ordonnances de patients vivant en institution est trop faible pour interpréter ces résultats. L'influence du lieu de vie du patient sur les prescriptions et la consommation médicamenteuse ne peut pas être discutée dans notre étude. Un taux plus important d'ordonnances de patients vivant en maison de retraite aurait été intéressant pour avoir un résultat plus fiable.

4.6.4. Influence de l'utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP)

L'utilisation ou non d'un LAP par le prescripteur a été défini en fonction de l'informatisation ou non de la prescription. Cette extrapolation discutable s'avère pourtant représentative au niveau national. En effet, d'après le dossier de presse du 11 avril 2013 de l'Assurance Maladie sur la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique de 2012, 64% des médecins généralistes utilisent un LAP certifié contre 66% dans notre étude. Cette constatation donne plus de poids à notre étude à ce sujet. L'utilisation d'un LAP a peu d'influence sur la pratique du prescripteur. Elle n'a pas non plus d'influence sur le nombre de ligne de prescription (cf. graphique 13), sur la prescription d'association de gamme (cf. graphique 25) ou sur la prescription de médicament à ASMR V (cf. graphique 18).

4.6.5. Influence d'une qualification complémentaire du prescripteur en gériatrie

Les médecins ayant une qualification complémentaire en gériatrie n'étaient que 2 et ne représentaient que 10 ordonnances au total. Ce critère ne peut donc pas être pris en compte dans l'interprétation des attitudes de prescription.

4.6.6. Influence de l'âge du prescripteur

D'autre part, l'âge du prescripteur n'a aucune influence sur la quantité de médicament à ASMR V prescrits (cf. graphique 19). On peut donc supposer que la prescription de médicaments à ASMR V ne relève pas d'habitudes de prescription ou alors que celles-ci sont acquises très tôt dans la carrière du médecin généraliste. On peut aussi émettre l'hypothèse que les médicaments à ASMR V apportent finalement un bénéfice réel au niveau individuel puisqu'ils continuent à être prescrits même par les médecins les plus expérimentés.

4.7. Les limites aux motifs d'attribution d'une ASMR V

4.7.1. Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison.

Dans notre étude, la part des médicaments à ASMR de niveau V est non négligeable puisqu'elle représente près de 30% de la totalité des prescriptions. On peut donc se questionner sur la pertinence de cette classification en pratique clinique courante. Notre étude ne nous permet pas d'identifier les raisons pour lesquelles un médicament à ASMR V a été préféré à un autre de la même classe thérapeutique avec un ASMR de niveau inférieur. D'après nos résultats, la formation du médecin ou son expérience (ancienneté) n'apportent pas de différences dans les prescriptions (cf. graphique 19). L'accessibilité à l'information sur l'ASMR non plus puisque l'utilisation ou non d'un LAP n'a pas d'influence (cf. graphique 18). Les facteurs potentiels expliquant ce taux important peuvent être : l'ignorance de cette classification par le

prescripteur, une mauvaise accessibilité ou lisibilité de l'ASMR au sein des LAP, des allergies du patient à certains traitements ou excipients, l'essai antérieur d'autres thérapeutiques de la même classe et d'ASMR inférieur sans efficacité, l'influence des laboratoires, le coût du traitement, l'influence du spécialiste ou d'une ordonnance de sortie d'hospitalisation reconduite, ou encore la pression du patient sur le prescripteur.

4.7.2. Les compléments de gamme

N'apportant pas d'amélioration thérapeutique au sens propre du terme, les nouveaux dosages de médicaments déjà existant sont automatiquement classés ASMR V. Par exemple Odrik 0,5mg et Odrik 2mg sont ASMR III dans les suites de la prise en charge de l'infarctus du myocarde et ASMR IV dans l'hypertension artérielle (59) ; mais Odrik 4mg est ASMR V dans ces deux indications (60). Cette dernière présentation n'apporte pas d'amélioration en termes d'efficacité ou de tolérance du traitement. Il semble pourtant légitime de penser qu'en terme de prise en charge du patient, prescrire un comprimé de 4mg par jour vaut mieux que 2 comprimés de 2mg. Lorsqu'on considère que la prise en charge optimale du patient repose sur une quantité de prise médicamenteuse quotidienne la plus réduite possible, que les études relatives à l'observance thérapeutique constatent qu'une augmentation des prises quotidiennes altère celle-ci (61) et que notre but est de réduire au maximum l'impact de nos prescriptions sur le quotidien du patient, on peut penser que la seule prise en compte de ce critère dans le choix d'un traitement n'est pas adapté à la pratique quotidienne.

4.7.3. Les associations fixes de molécules

La Commission de la Transparence attribue systématiquement une ASMR de niveau V à toute association fixe de molécule. Elle argumente cette décision, dans le cadre de sa mission sur le bon usage du médicament, par les risques liés à l'utilisation de ces molécules : mésusages, erreurs de prescription ou d'administration, confusions sur leur teneur en principes actifs et les difficultés d'adaptation posologique. La

Commission de la Transparence estime que, hormis la preuve faite par une étude comparative, l'observance n'est pas améliorée par ce genre de présentation.

Du point de vu strictement thérapeutique, l'association de 2 molécules n'apporte en effet aucune amélioration par rapport à la prise de celles-ci séparément. Cependant dans notre étude près de 40% des ordonnances comportent au moins une association de gamme (cf. graphique 24). Partant du même constat cité plus haut, une meilleure observance, peut être un argument pour un bénéfice réel dans la prise en charge du patient, en réduisant le nombre de comprimés. Là encore notre étude ne permet ni d'évaluer l'influence des visites médicales des laboratoires ou du patient lui-même, ni de recueillir les propres arguments du prescripteur. Dans le but de diminuer le nombre de comprimés quotidiens à prendre et d'améliorer l'observance, le bon sens du clinicien voudrait que ce genre d'association soit promu. Là encore, la classification ASMR de ces présentations ne semble pas adaptée à la pratique.

Lors de l'analyse des associations fixes de molécules, leur prise en compte en tant que telles ou leur dissociation en deux principes actifs distincts a une influence significative sur le taux de médicaments ASMR V prescrits dans notre étude. Celui-ci varie de 29,3% lorsque les associations sont analysées telles quelles à 24,3% lorsqu'elles sont dissociées. Ces deux taux sont significativement différents ($\text{Chi}^2=11,9$; $p<0,001$). L'attribution systématique d'une ASMR V aux associations fixes de molécules a une influence péjorative sur la réelle ASMR de celles-ci si l'on considère chacun des principes actifs qui la constituent. Si l'on considère la classification ASMR comme outil d'aide à la prise en charge optimale du patient et l'ASMR V comme facteur discriminant, la qualification immédiate des associations fixes de molécules comme ASMR V est discutable.

4.7.4. Les médicaments au SMR insuffisant

Les médicaments n'apportant pas de service médical par rapport au placebo sont d'emblés à ASMR V. Cela est justifié quand on sait que toute prise médicamenteuse a son lot d'effets secondaires. Ces traitements sont donc à exclure. On peut même se demander pourquoi ont-ils une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ?

4.7.5. Les génériques

Le 21 mai 1981, la Commission de la Concurrence donne la première définition juridique française du médicament : « on entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles par la chute du brevet dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection. Peuvent être considérés comme des génériques aussi bien des médicaments vendus sous nom de marque ou appellation de fantaisie que des médicaments sous dénomination commune internationale ou des principes actifs qu'ils renferment, dénomination qui doit être assortie d'une marque ou du nom du fabricant ». L'ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 a introduit la première définition technique légale du médicament générique : « on entend par spécialité générique d'une autre spécialité 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 est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » (62).

Dans notre étude la proportion de médicament à ASMR V prescrits en DCI varie en sens inverse du nombre total de médicaments prescrits en DCI par ordonnance. De plus le nombre total de ligne de prescription n'a pas d'influence sur le taux de génériques prescrits (cf. graphique 27). Dans notre étude, l'utilisation d'un outil informatique favorise significativement la prescription de génériques (cf. graphique 28). Ces résultats sont en faveur d'une promotion de la prescription de médicaments en DCI.

Telle que définie par la Commission de la transparence, l'attribution systématique d'une ASMR V aux génériques a une influence significative sur le taux de médicaments à ASMR V prescrits dans notre étude. Si l'on considère la classification ASMR comme un outil d'aide à la prescription, l'ASMR des génériques doit se référer à celle de leur princeps. Ce constat est d'autant plus vrai que le pharmacien a la liberté de substituer la prescription du princeps par son générique. De plus, la prescription en DCI est en voie d'être rendue obligatoire par les autorités sanitaires dès que les LAP seront en capacité de le faire automatiquement (63).

4.8. Les limites de la classification ASMR

Lors de l'évaluation de l'ASMR d'un médicament, la commission de transparence est censée n'avoir qu'un avis consultatif. Cependant cette commission regroupant des experts et des scientifiques, ses avis sont extrapolés et considérés comme le reflet d'une vérité scientifique. La proportion importante de médicaments à ASMR V retrouvée dans notre étude et dans celle effectuée en Midi-Pyrénées montre qu'en pratique, cette vérité ne se confirme pas. Elle ne peut être exploitée à l'échelle individuelle et utilisée en pratique courante par le prescripteur.

Il est regrettable que l'acceptabilité, la commodité d'emploi ou l'observance ne soient pas pris en compte dans cette classification. Pour faire de cette classification ASMR une véritable aide à la prescription et à la prise en charge optimale du patient, il faudrait :

- que l'évaluation des génériques se rapporte à l'ASMR du médicament de référence,

- que l'évaluation des associations fixes de molécule soit plus précise.

Les autorités sanitaires devraient exiger des firmes pharmaceutiques des études visant à prouver l'amélioration de l'observance d'une association. La classification ASMR devrait aussi comporter des items relatifs :

- aux arguments des prescripteurs liés à leurs expériences en terme : d'efficacité et de tolérance, de faciliter de prescription et de dispensation.

- aux arguments des patients : facilité de prise, le goût, le coût, le bénéfice aussi bien thérapeutique qu'en terme de qualité de vie, la tolérance au quotidien. Après quelques années de commercialisation du médicament, ces items feraient l'objet d'une réévaluation.

4.9. L'Index Thérapeutique Relatif (ITR)

4.9.1. Définition et principe

En réponse au scandale du Médiateur®, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé renforce le rôle de l'ANSM dans l'évaluation et le suivi du rapport bénéfice-risque des médicaments. Cette loi repose sur la considération que la prise en charge d'un produit par la collectivité et son prix sont avant tout conditionnés par la valeur ajoutée ou le progrès thérapeutique qu'il apporte. Elle définit le recours aux essais comparatifs comme condition d'accès du produit au remboursement (64).

Au niveau européen, plusieurs pays se sont déjà penchés sur ce mode d'évaluation comparative avec la création d'un index : « Relative Efficacy Assessment » (REA) (65).

La HAS s'inscrit dans cette dynamique puisque le développement d'études comparatives des produits et technologies de santé est un des points clés de son plan stratégique 2013-2016 (66). Elle réfléchit depuis 2011 à un nouvel indice : l'Index Thérapeutique Relatif (ITR). Il remplacerait les critères actuels de SMR et d'ASMR. L'objectif étant de fournir des indications sur l'admission du produit au remboursement et la fixation de son prix (67). Le premier critère d'évaluation serait l'efficacité du produit par rapport au comparateur auquel s'ajouterait ensuite les données de tolérance et ses conditions d'administration (68). La pertinence du comparateur et des critères de jugement choisis dans l'indication revendiquée conditionne la qualité de cet index. Ces deux conditions remplies, le produit accéderait à une évaluation de l'amélioration apportée (67). Face à cette nouvelle exigence, la HAS soutient aux laboratoires le bénéfice qu'une concertation plus précoce entre les deux parties permettrait de limiter les risques pris.

L'ITR serait constitué de 5 niveaux :

- ITR de niveau inférieur au comparateur déterminerait le non remboursement,

- ITR de niveau identique au comparateur déterminerait son remboursement, mais à un prix inférieur à celui du comparateur,

- ITR de niveau légèrement, moyennement ou très supérieur au comparateur aboutirait à son remboursement à un prix égal ou supérieur, en fonction du degré d'amélioration apportée (minime, moyenne ou majeure).

Malgré le souhait de la HAS d'une entrée en vigueur de ce nouvel index dès 2012, l'ITR est toujours au stade expérimental. Il a été semble-t-il évalué sur 40 médicaments. Les premiers résultats ne semblent pas montrer de différences significatives avec l'ASMR. Après avoir contacté la HAS par mail et par téléphone, ces informations ne nous ont pas été confirmées.

4.9.2. L'ITR en pratique

L'ITR a essentiellement pour but de simplifier et de rendre plus lisible deux classifications déjà existantes : le SMR et l'ASMR. Il est centré sur une évaluation comparative du médicament à un produit de référence. En d'autres termes, il s'agit de l'ASMR auquel on y adjoint les conditions d'administrations. Ce critère répond donc en partie à notre réflexion sur les limites de l'ASMR. Mais l'acceptabilité, la commodité d'emploi et l'observance sont-ils réellement sous-entendus par le terme de « conditions d'administrations » ?

Nous avons maintenant un recul suffisant sur la classification ASMR. Basé sur le bénéfice apporté à la collectivité, il serait intéressant de se nourrir des critiques de cette classification pour faire de l'ITR un critère économique adapté à la pratique et à l'utilisation quotidiennes. Dans notre étude la proportion de médicaments pourtant classés ASMR V est non négligeable. Elle met en avant le décalage de cette classification purement scientifique avec les pratiques de prescription et la consommation des médicaments au quotidien par les patients. Visant à servir la collectivité, un ITR de qualité doit également se calquer sur ces pratiques. On pourrait donc suggérer que cet ITR, initialement basé sur des données purement statistiques d'efficacité, de tolérance et de commodité d'emploi, soit ensuite régulièrement réévaluer à la fois sur les bénéfices et les risques du produit mais aussi en donnant la parole aux prescripteurs et aux consommateurs. Ils exprimeraient alors leurs arguments relatifs à la commodité d'emploi, à l'observance, à la préférence ou non du

produit par rapport aux autres. L'ITR ainsi régulièrement corrigé deviendrait un critère dynamique, évoluant avec les pratiques et s'inscrivant dans une réelle recherche de bénéfice pour la collectivité.

De cet ITR pourrait naître une nouvelle classification cette fois vouée à aider le prescripteur dans ses prescriptions. En prenant en compte les critiques de l'ASMR suite à notre étude, cette échelle classerait les génériques en se référant à l'ITR du médicament de référence. Elle inclurait également les associations de gammes analysées plus précisément et du fait des données d'observance et de pratique clinique rétrospectivement recueillies. Les produits les plus efficaces, les mieux tolérés, les mieux observés et les plus prescrits auraient le score le plus haut ; les produits ayant un score bas voir très bas se verraient discuter leur réelle nécessité d'être commercialisé. Cette nouvelle classification serait un outil d'aide à la prescription dépourvu de conflit d'intérêt, dynamique, interactif, adapté à la pratique clinique quotidienne, dans le but d'une prise en charge optimal du patient. Elle permettrait, le cas échéant, d'argumenter l'arrêt de la commercialisation d'un produit et de faire le tri dans certaines classes thérapeutiques où les molécules commercialisées sont en surnombre.

CONCLUSION

Dans notre étude, 30% des prescriptions concernent des médicaments à ASMR V. La classification ASMR ne semble pas adaptée à la pratique quotidienne du médecin généraliste. Certes notre enquête ne nous a pas permis de recueillir les arguments des prescripteurs et des patients ; mais si dans le but de regagner la confiance des prescripteurs et des consommateurs, les autorités sanitaires cherchent à établir une classification des médicaments plus lisible et dépourvue de conflits d'intérêts ; elles devront donner la parole aux premiers concernés que sont les médecins et leurs patients. Une classification ainsi dépourvue de conflits d'intérêts, dynamique et interactive sera plus cohérente avec la pratique clinique quotidienne et plus forte.

REFERENCES :

1. Duval-Arnauld D. loi du 4 mars 2002 : La responsabilité civile des professionnels de santé et des établissements de santé privés. Cour de cassation; 2002. Rapport n°: 2002.
2. Gallois P. Les médecins aujourd'hui en France. Haut conseil de la santé publique; 2000 sept p. 30-32. Rapport n°: 32.
3. Prescrire Rédaction. Prescripteurs sous influences : un document de référence de l'IGAS. Rev. Prescrire. sept 2008;299(28):705.
4. Lemorton C. La prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments. Assemblée Nationale; 2008 avr p. 11-27. Rapport n°: 848.
5. Pétilion X, Clémot A, Cloarec N. La vie après 60 ans en Loire-Atlantique : enjeux et perspectives. INSEE Pays de la Loire; janv 2008;(27):5-35.
6. Pr Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Haute Autorité de Santé; 2005
7. Haute Autorité de Santé - Déontologie, transparence et gestion des conflits d'intérêts. Haute Autorité de Santé ; 2012
8. Prescrire Rédaction. Amélioration du service médical rendu (ASMR). Rev. Prescrire. déc 2002;22(234):889.
9. Meyer F. L'évaluation du médicament à la HAS. Haute Autorité de Santé; 2011.
10. Haute Autorité de Santé. Les missions de la Commission de la transparence. Haute Autorité de Santé; 2012
11. Haute Autorité de Santé. Règlement intérieur de la Commission de Transparence. 2012
12. Moulle V. ASMR I et II : 10 médicaments en 2009. Pharmaceutiques; 2010

13. La commission de la transparence. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Haute Autorité de Santé ; 2011
14. Haute Autorité de santé. Présentation de la commission de la transparence. Haute Autorité de Santé ; 2011
15. Haute Autorité de santé. Développer la formation et l'information sur les produits de santé. Haute Autorité de Santé ; 2011
16. Berthelot H, al. Charte de qualité des bases de données sur les médicaments destinées à l'usage des LAP candidats à la certification de la HAS. Haute autorité de santé ; 2008
17. Haute Autorité de santé. Questionnaire d'évaluation des bases de données sur les médicaments postulant à l'agrément de la HAS. Haute Autorité de Santé ; 2008
18. Journal officiel de la République française - N° 223 du 25 septembre 2011 - Convention médicale.
19. INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2012, France métropolitaine. INSEE; 2012
20. INSEE. Population par sexe et âge en Loire Atlantique. INSEE; 2008
21. INSEE. Espérance de vie - Mortalité. INSEE; 2011
22. INSEE. Espérance de vie au 1er janvier 2011. INSEE; 2011
23. Vincent Bonnefoy, Gicquaud N. 900000 habitants de plus en 2040 dans les Pays de la Loire. INSEE; 2010
24. Le Pen C, Lemasson H, Roulliere-Lelidec C. La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation. Les Entreprises du Médicament; 2007
25. Ankri J. « Trop ou pas assez » - La consommation médicamenteuse des personnes âgées. Gérontologie et Société; avr 2002;(103):59-72.

26. Wotquenne P, Petermans J, Scheen AJ. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée : que devons-nous savoir ? Revue Médicale Suisse; Aout 2006;(76).
27. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. Gériatrie et Société; avr 2002;(103):13-27.
28. Bellon P, Bernon V. Poly-médication des personnes âgées : un enjeu de santé publique. Dossier de Presse; Assurance Maladie; 4 septembre 2003
29. Klein P, Allemand H, Doucet J. Prévention des risques médicamenteux : l'Assurance Maladie s'engage pour prévenir la iatrogénie. Assurance Maladie; 2006
30. AFSSAPS. Prévention de la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé - Mise au point. 2005
31. De Decker L, Gouraud A, Berrut G. Compliance et persistance thérapeutiques chez la personne âgée. Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement. mars 2011;9(1):29-38.
32. Pouillard J. L'automédication. Conseil national de l'Ordre des médecins; 2001 févr p. 1-6.
33. Journal Officiel de la république française. Convention nationale des médecins généralistes et spécialistes. 223 sept 22, 2011.
34. Cour des comptes. Le médecin traitant et le parcours de soins coordonnés : une réforme inaboutie. 2013 févr p. 187-218.
35. Introduction to Drug Utilization Research . World Health Organization; 2003.
36. Commission de transparence. Tahor®: Avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2001 [cité 18 févr 2013].
37. Commission de transparence. Tahor®: Avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2004 [cité 18 févr 2013].

38. Commission de transparence. Triatec®: Avis de la Commission de la transparence. AFSSAPS; 2001 [cité 18 févr 2013].
39. Commission de transparence. Triatec®: Avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2011
40. Commission de transparence. Crestor 5mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2009
41. Commission de transparence. Crestor 20mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2010
42. Commission de transparence. Seroplex® et traitements des TOC : avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2008
43. Commission de transparence. Seroplex® dans le traitement des phobies sociales : avis de la Commission de la transparence. Haute autorité de santé; 2008
44. Commission de transparence. Seroplex® dans le traitement de l'anxiété généralisée : avis de la Commission de la transparence. Haute autorité de santé; 2008
45. Commission de transparence. Seroplex®: avis de la Commission de transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2004
46. Commission de transparence. Fosamax®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2006
47. Commission de transparence. Kenzen®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 1998
48. Commission de transparence. Kenzen®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2005
49. Commission de transparence. Cozaar®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2003

50. Commission de transparence. Temerit®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2006
51. Commission de transparence. Temerit®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2006
52. Commission de transparence. Arimidex®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2005
53. Commission de transparence. Mopral 10mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2001 [cité 31 janv 2013]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct010680.pdf>
54. Commission de transparence. Mopral 20mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2005
55. Le Pen C. Automédication et Santé Publique : le « Service Médical Rendu » par les médicaments. CLP-Santé. Paris; 2003.
56. Naudin F, Sermet C. La prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant en 2001. IRDES; 2004 juill. Rapport n°: 1527.
57. Lloret-Linares C, Bergmann JF. Médicaments utiles et inutiles : notion de service médical rendu. *Traité de Médecine*; 2012;2(7):1-6.
58. Chalvignac C. Prescription des médicaments d'ASMR V chez les plus de 65 ans en médecine générale. [Toulouse]: Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2010
59. Commission de transparence. Odrik 0,5mg et 2mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2005
60. Commission de transparence. Odrik 4mg®: avis de la Commission de la transparence de la HAS. Haute autorité de santé; 2005
61. Bauer C, Tessier Stéphane. Observance thérapeutique chez les personnes âgées : Synthèse documentaire. Ile-de-France: CRESIF; 2001

62. Ministère de la santé. Médicaments génériques. Académie nationale de Pharmacie; 2012 oct p. 14-15.
63. Une loi de « sécurité du médicament » trop faible. Rev Prescrire. avr 2012;32(342):292-304.
64. Paul C. Rapport sur le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2013 - Assurance Maladie et Accidents du Travail. Assemblée Nationale; 2012 oct p. 68. Rapport n°: 302.
65. Pr Harousseau J-L. La HAS travaille sur un nouvel indicateur. Pouvez-vous nous en parler ? Haute Autorité de Santé; 2012
66. Projet stratégique de la HAS 2013-2016 : contribuer à la régulation par la qualité et l'efficacité. Haute autorité de santé; 2013
67. Gaudin F, Syndique C. Régulation par la qualité : la Haute Autorité de Santé présente ses principales orientations. Haute autorité de santé; 2012
68. Index thérapeutique relatif (ITR). Association française des affaires réglementaires; 21 septembre 2012

LA PRESCRIPTION DE MÉDICAMENTS Á ASMR V EN MÉDECINE GÉNÉRALE EN LOIRE ATLANTIQUE CHEZ LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS

Introduction : Une ASMR V est attribuée aux médicaments n'apportant aucun bénéfice dans la prise en charge du patient par rapport aux médicaments déjà existant. Le médecin généraliste, peut-il s'appuyer sur la classification ASMR pour limiter la polymédication, principal facteur de risque d'accidents médicamenteux chez la personne âgée de plus de 65 ans ?

Méthode : Notre enquête a porté sur l'analyse de 302 ordonnances de renouvellement de traitement de patients de 65 ans et plus recueillies durant les mois de février et mars 2012 par 24 étudiants de pharmacie lors de leur stage en officine.

Résultats : 30% des prescriptions médicamenteuses des patients de plus de 65 ans étaient des traitements à ASMR V. La détermination systématique d'une ASMR V aux associations de gamme et aux génériques a une influence significative sur ce résultat.

Discussion : Ce taux important montre que certains motifs d'attribution d'une ASMR V rendent incompatibles cette classification avec la pratique clinique quotidienne.

Conclusion : Les autorités sanitaires, voulant regagner la confiance des prescripteurs et des consommateurs vis-à-vis du médicament, doivent établir une classification simplifiée et dépourvue de conflits d'intérêts, telle que l'ITR, dynamique et interactive avec l'ensemble des intervenants autour du médicament.

PRESCRIPTION OF ASMR V MEDICINES TO PATIENTS ABOVE 65 IN GENERAL MEDICINE IN LOIRE ATLANTIQUE

Introduction : ASMR V medicines are ascribed to medicines bringing no benefit to the patient treatment compared to the already existing medicines. Can the general practitioner, major stakeholder in the treatment path, rely on the ASMR classification to limit polyprescription, main risk factor of medicinal accidents among seniors above 65?

Methodology : Our survey focused on the analysis of 302 treatment renewal prescriptions to patients above 65 collected throughout February and March 2012 by 24 pharmacy students during their internship in dispensaries.

Results : Around 30% medicinal prescriptions of patients above 65 were ASMR V treatments. The systematic identification of an ASMR V medicine to the range association and generics had a significant influence on this result.

Discussion : This importing rate shows that some of reasons for attribution of an ASMR V make incompatible this classification with the day-to-day clinical practice.

Conclusion : The sanitary authorities, wanting to regain the confidence of prescribers and consumers regarding medicines, have to establish a simplified and interest-free classification, such as the TRI, dynamic and interactive with all the stakeholders of medicines.

Mots Clés : Amélioration du Service Médical Rendu – Médecine Générale – médicaments - personnes âgées

Key Words : Clinical improvement Rate - general practice – medication - elderly